

ГО "УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ"
"PO "UKRAINIAN SOCIETY of ANESTHESIOLOGY and INTENSIVE CARE"
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Українська Асоціація
Анестезіології та
Інтенсивної Терапії

p-ISSN 2519-2078
e-ISSN 2520-226X
<http://doi.org/10.25284/2519-2078>

Pain, Anaesthesia & Intensive Care

Біль, знеболення та інтенсивна терапія

№1 (106) 2024

Рецензований науковий медичний журнал
The peer-reviewed scientific medical journal

заснований у листопаді 1997
року виходить 4 рази на рік
established in November 1997
quarterly

Індексується в наукометричних базах і каталогах / Journal Indexing, в тому числі

CrossRef, Vernadsky National Library of Ukraine, WorldCat®, Google
Scholar, Наукова періодика України, Open AIRE, BASE, ICMJE,
ResearchBib - Academic Resource Index, Index Copernicus

Засновники

Громадська організація «Українська асоціація Анестезіології та інтенсивної терапії»,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Свідоцтво про державну реєстрацію

KB 22531-12431 ПР від 01.02.2017

Журнал внесено до **Переліку наукових фахових видань України**, в яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та
ступеня доктора філософії (**Категорія "Б"**)

Накази МОН України №1413 від 24.10.2017; № 409 від 17.03.2020

Адреса редакції:

Україна, Київ, 01133, Лабораторний пров., 14-20,
тел./факс: (044) 529-24-72 e-mail: aaukr@aaukr.org
<http://www.aaukr.org/>

Editorial address:

Ukraine, Kyiv, 01133, Laboratornyi prov., 14-20,
phone/fax: (044) 529-24-72 e-mail: aaukr@aaukr.org
<http://www.aaukr.org/>



Надруковано на безкислотному папері.
The journal is printed on acid-free paper.

© Українська асоціація анестезіології та інтенсивної терапії, 2024

© Ukrainian Society of Anesthesiology and Intensive Care, 2024

Київ, 2024

Підписний індекс / 21922
Subscription index

Українська Асоціація
Анестезіології та
Інтенсивної Терапії

online version
<http://jpaic.aaukr.org>

Головний редактор

Ю.Л. Кучин, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

Заступник головного редактора

С.О. Дубров, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна

Редакційна колегія

К.Ю. Белка, д.мед.н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна
С.І. Воротинцев, д.мед.н., професор, Запорізький Державний медико-фармацевтичний університет, Україна
М.А. Георгіянець, д.мед.н., проф., Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
М.Л. Гомон, д.мед.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна
В.Р. Горошко, к.мед.н., Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», Україна
С.М. Гриценко, д.мед.н., проф., ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, Україна
Д.О. Дзюба, д.мед.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна
Д.В. Дмитрієв, д.мед.н., проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна
О.М. Клігуненко, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Україна
Ю.Ю. Кобеляцький, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Україна
О.В. Кравець, д.мед.н., професор, Дніпровський державний медичний університет, Україна
І.І. Лісний, д.мед.н., проф., Національний інститут рака, Україна
О.А. Лоскутов, д.мед.н., проф., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Україна
Н.В. Матолінець, д.мед.н., професор, «Багатопрофільна клінічна лікарня швидкої медичної допомоги та інтенсивних методів лікування «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», Україна
А.П. Мазур, д.мед.н., проф., Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова АМН України
Я.М. Підгірний, д.мед.н., проф., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна
М.М. Пилипенко, д.мед.н., Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Україна
Г.І. Постернак, д.мед.н., проф., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Україна
О.Ю. Сорокіна, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Україна
Р.О. Ткаченко, д.мед.н., проф., Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Україна
І.І. Тітов, д.мед.н., проф., Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
Л.В. Усенко, д.мед.н., проф., ДЗ «Дніпропетровська медична академія», Україна
У.А. Фесенко, д.мед.н., проф., Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна
О.В. Царьов, д.мед.н., професор, Дніпровський державний медичний університет, Україна
В.І. Черній, д.мед.н., проф., Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Україна
М. Малець-Мілевська, д.мед.н., проф., Автономна державна клінічна лікарня ім. проф. Вітольда Орловського Центру післядипломної медичної освіти, Польща
С. Клек, д.мед.н., проф., Багатопрофільна лікарня ім. Стенлі Дудріка, Польща
Р. Мейер, д.мед.н., проф., Університетська клініка Кантонспіталь Листаль, Швейцарія
П. Сінгер, д.мед.н., проф., Медичний центр Рабіна, Ізраїль
О. Злотнік, д.мед.н., проф., Університет Бен-Гуріона в Негеві, Ізраїль
В. Зельман, д.мед.н., проф., Медична школа Кека Університету Південної Каліфорнії, США
Х. Е. М'юр, д.мед.н., проф., Медична школа Кека Університету Південної Каліфорнії, США

Відповідальний секретар С.О. Тарасенко, к.мед.н. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ 22531-12431 ПР від 01.02.2017

Рекомендовано Вченою Радою Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Протокол № 8 від 29 лютого 2024 р.

Мови видання: українська, англійська

Підписано до друку 30.03.2024 р. Наклад 1000 прим. Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.
Комп'ютерна верстка та друк Видавництво "KIM", м. Київ, вул. Кржижанівського, 3, ОКТБ корп 5
на замовлення ГО "ААУ". Зам. № 08-24

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе
рекламодавець. При копіюванні активне посилання
на матеріал обов'язкове.



Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

online version
<http://jpaic.aaukr.org>

Chief Editor: Yu.L. Kuchyn, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

Vice Chief Editor: S.O. Dubrov, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

Editorial Board:

K.Yu. Bielka, MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Ukraine

S.I. Vorotyntsev, MD, PhD, prof., Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

M.A. Georgiyants, MD, PhD, prof., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

M.L. Gomon, MD, PhD, prof., National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

V.R. Horoshko, MD., PhD, National military medical clinical center "Main military clinical hospital", Ukraine

S.M. Grytsenko, MD, PhD, prof., State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

D.O. Dziuba, MD, PhD, prof., Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ukraine

D.V. Dmytriiev, MD, PhD, prof., National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

O.M. Kligunenko, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

Iu.Iu.Kobelyatsky, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

O.V. Kravets, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

I.I. Lisnyi, MD, PhD, prof., National Cancer Institute, Ukraine

O.A. Loskutov, MD, PhD, prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

N.V. Matolynets, MD, PhD, prof., Municipal Non-Profit Enterprise "Multiprofile Clinical Hospital of Intensive Therapy and Emergency Medical Care "City Non-Profit Enterprise "First Lviv Territorial Medical Association", Ukraine

A.P. Mazur, MD, PhD, prof., Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Ukraine

Ya.M. Pidhirny, MD, PhD, prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

M.M. Pylypenko, MD, PhD, Romodanov Neurosurgery Institute, Ukraine.

G.I. Posternak, MD, PhD, prof., Bogomolets National Medical University, Ukraine

O.Iu. Sorokina, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

R.O. Tkachenko, MD, PhD, prof., Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

I.I. Titov, MD, PhD, prof., Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

L.V. Usenko, MD, PhD, prof., State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Ukraine

U.A. Fesenko, MD, PhD, prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

O.V. Tsarev, MD, PhD, prof., Dnipro State Medical University, Ukraine

V.I. Cherniy, MD, PhD, prof., State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine", State Administration of Affairs, Ukraine

M. Malec-Milewska, MD, PhD, prof., Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Witolda Orłowskiego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego / Independent Public Clinical Hospital prof. Witold Orłowski of Medical Centre of Postgraduate Education, Poland

S. Kłęk, MD, PhD, prof., Dudrick Stanley Multispecialty Hospital, Poland

R. Meier, MD, PhD, prof., University Hospital Kantonsspital Liestal, Switzerland P. Singer, MD, PhD, prof., Rabin Medical Center, Israel

A. Zlotnik, MD, PhD, prof., Ben-Gurion University of the Negev, Israel

V. Zelman, MD, PhD, prof., The Keck School of Medicine of the University of Southern California, USA

H. A. Muir, MD, PhD, prof., The Keck School of Medicine of the University of Southern California, USA

Executive Secretary S.O. Tarasenko, MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Founders:

Public Organization "Association of Anaesthesiologists of Ukraine",

Bogomolets National Medical University

The Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine №1413 fom 24.10.2017 journal is included into the List of scientific professional editions of Ukraine in which the dissertations results of the competitors of the scientific degrees of the doctor and/or the candidate of sciences are published.

State registration certificate KV 22531-12431PR from 01.02.2017

Languages: Ukrainian, English

Signed for print 30.03.2024. Circulation 2000 issues. Designed and published by Publishing House "KIM", Kyiv, Krzhyzhanovskogo str. 3, according to order PO "AAU" № 08-24

Approved for print Scientific Council of the Bogomolets National Medical University.

Protocol № 8 from 29.02.2024

Advertisers are responsible for the advertising materials content.

When you copy an active link to the material is required.



Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

online version

<http://jpaic.aaukr.org>

Українська Асоціація
Анестезіологів та
Інтенсивної Терапії

КАН
2024

КОНГРЕС
АНЕСТЕЗІОЛОГІВ
УКРАЇНИ

Вельмишановні колеги!

Українська асоціація анестезіології та інтенсивної терапії має честь запросити Вас до участі в роботі Конгресу анестезіологів України КАН-2024, який проходить 20-21 вересня 2024 року.

Конгрес проходить у ЗМІШАНОМУ ФОРМАТІ

ТЕМАТИКА КОНГРЕСУ

1. Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія постраждалих внаслідок бойової травми.
2. Інтенсивна терапія критичних станів.
3. Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія періопераційного періоду.
4. Лікування гострого та хронічного болю.
5. Антибактеріальна терапія та проблеми антибіотикорезистентності. Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку.
6. Інфузійна терапія – сучасний стан питання.
7. Нутритивне забезпечення в клінічній практиці.
8. Проблеми інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві та гінекології.
9. Анестезіологія та інтенсивна терапія в педіатрії.
10. Засідання Правління ГО «Українська асоціація анестезіології та інтенсивної терапії», звіт керівних органів про роботу.

ФОРМА УЧАСТІ: виступ з доповіддю, слухач, слухач онлайн.

РОБОЧІ МОВИ КОНГРЕСУ: українська, англійська

РЕЕСТРАЦІЙНИЙ ВНЕСОК СКЛАДАЄ

ОФЛАЙН УЧАСТЬ – 800 гривень включає можливість офлайн участі в роботі Конгресу, ознайомлення з виставкою, отримання матеріалів конгресу* та отримання сертифікату учасника за умови складання тестових завдань по завершенні Конгресу.

ОНЛАЙН УЧАСТЬ – 300 гривень та включає можливість онлайн участі в роботі Конгресу та отримання сертифікату учасника за умови складання тестових завдань по завершенні Конгресу.

Для студентів та інтернів вартість участі становить 100 грн. при наданні підтверджувального документу.

від сплати реєстраційного внеску звільняються члени Правління ГО «Українська асоціація та інтенсивної терапії»

*отримання матеріалів за умови реєстрації до 01 вересня 2024 року.

Реєстрація та оплата внеску для участі в КАН-2024 **ВИКЛЮЧНО** за посиланням на сайті ГО «УААІТ» <http://aaukr.org>.

УМОВИ ПУБЛІКАЦІЇ МАТЕРІАЛІВ КОНГРЕСУ (ТЕЗ) «PAIN, ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE/ БІЛЬ, ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ» (2024) №3.

Публікація тез в журналі «PAIN, ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE/БІЛЬ, ЗНЕБОЛЕННЯ ТА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ» є безкоштовною (журнал включено до 19 міжнародних наукометричних баз та переліку фахових видань (категорія «Б»), затверджених МОН України).

Роботи рецензуватимуться, оргкомітет залишає за собою право відбору матеріалів для публікації. Матеріали приймаються на e-mail: congress2024@aaukr.org до 01 серпня 2024 р.

Структура матеріалів: УДК; автор(автори) роботи, назва публікації, установа, де було виконано роботу, актуальність проблеми; мета роботи; матеріали та методи; результати; висновки; список літератури. Об'єм тез від 2500 до 3500 друкованих знаків. Приймаються лише оригінальні дослідження, огляди літератури прийматись не буде. Кількість авторів необмежена.

Заявки на доповідь надсилати на e-mail: congress2024@aaukr.org

Контакти конгресу:

E-mail: congress2024@aaukr.org

тел/факс: 044 529 24 72; тел. 067 998 12 19 (Олеся Гавриленко); 067 521 73 02 (Максим Денисюк)

Детальна інформація доступна на вебсайті ГО «УААІТ» <http://aaukr.org>

ЗМІСТ

КЛІНІЧНІ НАСТАНОВИ

ПРАКТИЧНА НАСТАНОВА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА МЕТАБОЛІЗМУ (ESPEN): КЛІНІЧНЕ ХАРЧУВАННЯ В УМОВАХ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ (ЧАСТКОВО ПЕРЕГЛЯНУТА ВЕРСІЯ)	7
--	---

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

КРАВЕЦЬ О.В., ПЛОЩЕНКО Ю.О., ЄХАЛОВ В.В. СТРЕС-ІНДУКОВАНА ГІПЕРТЕРМІЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	32
---	----

ПИЛИПЕНКО М.М., ДУБРОВ С.О. ТРАНСФУЗІЙНА ТА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ МАСИВНІЙ КРОВОВТРАТІ. ЧАСТИНА 3. ФІЗІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ТА ОБМЕЖЕННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПЛАЗМИ ТА КРІОПРЕЦИПІТАТУ ДЛЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ	39
---	----

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

БЄЛКА К.Ю., ФОМІНА Г.А., ГОНЧАРЕНКО О.В., ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В., КОЙЧЕВ Є.А., МАЛИШ І.Р., СОЛЯРИК С.О. РОЛЬ ПІПЕРАЦИЛІНУ/ТАЗОБАКТАМУ У ЛІКУВАННІ УСКЛАДНЕНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ (УАІ) В ЛІКАРНЯХ УКРАЇНИ: АНАЛІЗ СЕРІЇ 40 КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ	59
---	----

БІЛАС О.Ю., ДОБРОВОЛЬСЬКА А.М. СОМНОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ТА МОНІТОРИНГ У ХВОРИХ В НАЙГОСТРІШИЙ ПЕРІОД ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ	67
---	----

ГОНЧАРЕНКО М.М., ЛОСКУТОВ О.А. ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ РІССО ДЛЯ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ОРТОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ	76
---	----

ПАДАЛКО А. А. МОДИФІКОВАНА ЗАГАЛЬНА АНЕСТЕЗІЯ ПРИ ПЛАНОВОМУ КЕСАРСЬКОМУ РОЗТИНІ	81
--	----

САДОВИЙ В.Ю. ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ НЕМЕХАНІЧНОГО ВИМІРЮВАННЯ ТИСКУ В МАНЖЕТІ ЕНДОТРАХЕАЛЬНОЇ ТРУБКИ	88
---	----

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

ПРОКОПІВ М.М., СОЛЯРИК С.О., БОДАК Л. О., ОРЕЛ М.Я., ФРАНК М.С. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СЕРОТОНІНОВОГО СИНДРОМУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦЯ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ	94
--	----

CONTENT

GUIDELINES

ESPEN PRACTICAL AND PARTIALLY REVISED GUIDELINE: CLINICAL NUTRITION IN THE INTENSIVE CARE UNIT	7
---	---

REVIEW OF LITERATURE

<i>KRAVETS O.V., PLOSHCHENKO YU.O., YEKHALOV V.V.</i> STRESS-INDUCED HYPERTHERMIA (LITERATURE REVIEW)	29
<i>MAKSYM M. PYLYPENKO¹, SERGI O. DUBROV^{2,3}</i> TRANSFUSION AND INFUSION THERAPY FOR MASSIVE BLOOD LOSS. PART 3. PHYSIOLOGICAL PREREQUISITES AND LIMITATIONS WHEN USING PLASMA AND PLATELETS FOR HAEMOSTATIC RESUSCITATION	39

ORIGINAL RESEARCH

<i>BIELKA K.Y., FOMINA G.A., GONCHARENKO O.V., ZGRZHEBLOVSKA L.V., KOYCHEV E.A., MALYSH I.R., SOLARIK S.O.</i> THE PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ROLE IN THE TREATMENT OF COMPLICATED INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS (CIAI) IN UKRAINIAN HOSPITALS: 40 CLINICAL CASES SERIES ANALYSIS	59
<i>BILAS O.YU., DOBROVOLSKA A.M.</i> SOMNOLOGIC SCREENING AND MONITORING IN PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE	67
<i>GONCHARENKO M.M., LOSKUTOV O.A.</i> THE USE PICCO TECHNOLOGY FOR ASSESSMENT THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AND SYSTEMIC GEODYNAMICS DURING ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION	76
<i>PADALKO ANDRII</i> MODIFIED GENERAL ANESTHESIA FOR ELECTIVE CESAREAN SECTION	81
<i>SADOVY V.YU</i> COMPARISON OF METHODS OF NON-MECHANICAL PRESSURE MEASUREMENT IN THE CUFF OF AN ENDOTRACHEAL TUBE	88

CASE REPORT

<i>PROKOPIV M.M., SOLYARIK S.O., BODAK L.O., OREL M.Y., FRANK M.S.</i> CASE REPORT: SEROTONIN SYNDROME IN AN INJURED SERVICEMAN DURING TREATMENT OF BLAST INJURY	94
--	----

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим-авібактам): Для лікування пацієнтів з високим ризиком грамнегативних інфекцій з множинною лікарською резистентністю (МЛР)

ЗАВІЦЕФТА
цефтазидим / авібактам

З підозрюваною або документально підтвердженою інфекцією, спричиненою
CRE (KPC, OXA-48), *P. aeruginosa* і збудниками, що продукують ESBL та AmpC¹⁻⁴



P. aeruginosa

Штами, резистентні
до цефтазидиму
та карбапенему,
AmpC-продукуючі штами

Ентеробактерії,
резистентні
до карбапенему
KPC and OXA-48

Ентеробактерії,
що продукують ESBL

В-лактамази
розширеного
спектра і AmpC-
продукуючі штами

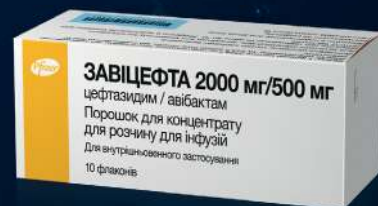
ЗАВІЦЕФТА - РІШУЧИЙ УДАР ПО СКЛАДНИМ ЦІЛЯМ

Цільова ефективність проти широкого діапазону
грамнегативних збудників з МЛР⁵

ЗАВІЦЕФТА проявляє *in vitro* активність відносно збудників, що продукують ферменти
AmpC, ESBL, KPC та OXA-48.¹

Діапазон активності препарату ЗАВІЦЕФТА *in vitro* відносно В-лактамаз не обов'язково
передбачає клінічний успіх.

Препарат ЗАВІЦЕФТА не проявляє активності *in vitro* відносно збудників, що продукують
метало-В-лактамази класу В, і не здатний інгібувати багато ферментів класу D.¹



CRE – карбапенем-резистентні ентеробактерії; KPC – *Klebsiella pneumoniae*, що виробляють карбапенемазу; OXA-48 – оксациліназа 48.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування препарату Завіцефта; 2. J. L. Liscio, M. V. Mahoney, E. B. Hirsch. Ceftriaxone/azobactam and ceftazidime/avibactam: two novel B-lactam/B-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:266-71; 3. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2862-9; 4. J. E. Mazuski, J.M. Tessier, A. K. May et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *SURGICAL INFECTIONS*. Volume 18, Number 1, 2017, 5. Zhang W, Guo Y, Zhang Y et al. *In vitro* and *in vivo* bactericidal activity of ceftazidime-avibactam against Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018;7:142.

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим/авібактам) порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг цефтазидиму та по 500 мг авібактаму у флаконах; по 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. Завіцефту застосовують для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Лікування дорослих пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку з або імовірно пов'язана з будь-якою з перерахованих вище інфекцій. Завіцефту також застосовують для лікування інфекцій, спричинених аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих і дітей віком від 3 місяців, які мають обмеження щодо варіантів лікування. Слід брати до уваги офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза для дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) > 50 мл/хв: Ускладнена внутрішньочеревна інфекція 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 5-10 днів; Госпітальна пневмонія, в тому числі пневмонія, асоційована з ШВЛ 2 г/0,5 г кожні 8 годин – 7-14 днів; Бактеріємія, яка виникла внаслідок будь-якої з перерахованих вище інфекцій, або є підозри, що вона пов'язана з такими інфекціями 2 г/0,5 г кожні 8 годин – Тривалість лікування залежить від місця виникнення інфекції. Інфекції, викликані грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженим вибором антибактеріальної терапії 2 г/0,5 г кожні 8 годин – Залежно від тяжкості інфекції, патогену(ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. **Рекомендований режим дозування препарату для дітей із розрахованим CrCl > 50 мл/хв/1,73 м².** Ускладнені внутрішньочеревні інфекції або Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит або Госпітальна пневмонія/ШВЛ-асоційована пневмонія, або інфекції, спричинені грамнегативними аеробними мікроорганізмами, у пацієнтів з обмеженнями щодо варіантів лікування – від 6 місяців до < 18 років – 50 мг/кг/12,5 мг/кг максимумально до 2 г/0,5 г кожні 8 годин; Від 3 до < 6 місяців – 40 мг/кг/10 мг/кг кожні 8 годин – Ускладнені внутрішньо-черевні інфекції 5-14 днів; Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів: 5-14 днів. Госпітальна пневмонія/ШВЛ – асоційована пневмонія: 7-14 днів. Обмеження щодо варіантів лікування: залежно від тяжкості інфекції, патогену(ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання (більш детально – див інструкцію). **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринів. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичних реакцій, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу

бета-лактамового антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактаму або карбапенемів). **Побічні реакції.** Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, діарея, біль у животі, нудота, блювання, підвищені рівні аланінамінотрансферази, підвищені рівні аспартатамінотрансферази, підвищені рівні лужної фосфатази, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, макулопалулярні висипання, кропив'янка, свербіж, тромбоз у місці введення, флебіт у місці введення, гарячка (більш детально – див інструкцію). **Особливості застосування.** Реакції гіперчутливості. Можливий розвиток тяжких, іноді летальних реакцій гіперчутливості. У разі розвитку алергічної реакції необхідно негайно припинити лікування препаратом Завіцефта і вжити відповідних невідкладних заходів. До початку лікування препаратом Завіцефта слід встановити, чи має пацієнт в анамнезі реакції гіперчутливості до цефтазидиму, інших цефалоспоринів та інших бета-лактамних антибіотиків. Цефтазидим та авібактам вводяться нирками, тому дозу препарату слід знизити відповідно до ступеня тяжкості порушення функцій нирок. Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик. (Більш детально – див інструкцію).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. *In vitro* авібактам є субстратом транспортерів OAT1 та OAT3, які можуть сприяти активному його заволодінню з кровотоку і, таким чином, його екскреції. Пробенцид (потужний інгібітор OAT) пригнічує це поглинання на 56-70% *in vitro*, отже, при комбінованому застосуванні з авібактамом може впливати на виведення останнього. Клінічні дослідження взаємодії авібактаму та пробенциду не проводилися, тому не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенцидом. **Фармакологічні властивості.** Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінз'язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамази не бета-лактаміної структури. Авібактам утворює ковалентний зв'язок з ферментом, який не піддається гідролізу. Він інгібує бета-лактамази класів A і C та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), KPC та OXA-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Рестраєційне посвідчення МОЗ України №UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України №1194 від 29.05.2019 р.

Зміни внесені Наказом МОЗ України №2131 від 25.11.2022р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

PP-ZVA-UKR-0079

НУТРИЗОН ПРОТЕЇН ІНТЕНС

для пацієнтів
в критичних станах



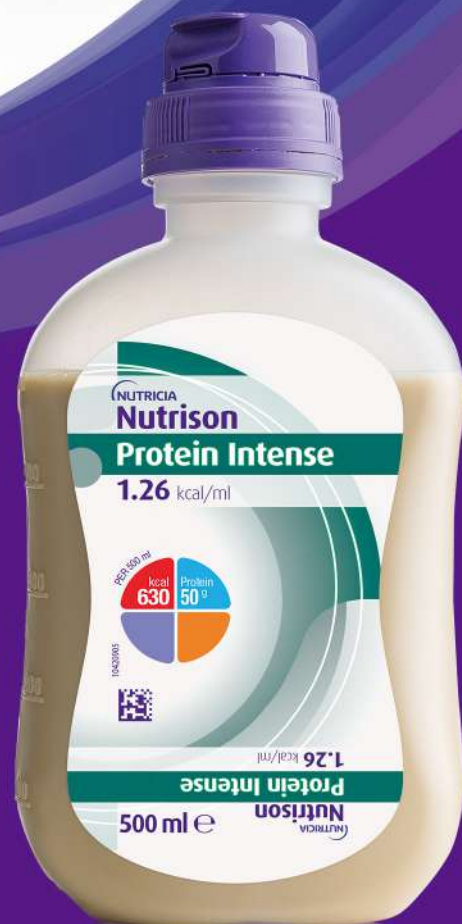
На основі суміші 4 цільних білків: казеїну, сироваткового, горохового, соєвого



Не коагулюється та краще переноситься!



Відповідає міжнародним рекомендаціям



Матеріал призначений для медичних працівників

1. Goelen N, et al. Clinical Nutrition. 2021; 40(5): 2663-2672. 2. Kuyumcu, et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(5):544-51. 3. Klebach, et al. JPEN. 2016; 40(1): 115-144.

Докладніше дивіться на сайті: <https://medical.nutricia.ua/>

Лінія підтримки Nutricia в Україні: тел. 0 800 50 17 85 (09:00 - 19:00, дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні).

Юридична адреса ТОВ з П «Нутриція Україна»: Україна, 04080, м. Київ, вул. Вікентія Хвойки, 18/14, корп.2

ПРАКТИЧНА НАСТАНОВА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОГО ХАРЧУВАННЯ ТА МЕТАБОЛІЗМУ (ESPEN): КЛІНІЧНЕ ХАРЧУВАННЯ В УМОВАХ ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ (ЧАСТКОВО ПЕРЕГЛЯНУТА ВЕРСІЯ)

Офіційний переклад настанови виконаний ТОВ "Група компаній Форс", Україна, 03057, м.Київ, проспект Перемоги, 49/2, літера Л. Код 39831994. Міжнародний Стандарт ISO 17100:2015/Amd 1:2017.
"Послуги щодо перекладання. Вимоги до послуг щодо Перекладання. Поправка 1" (Дата видачі сертифікату 31.03.2023) з дозволу ESPEN (The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism) Guideline Officers - Professor Stephan C. Bischoff, M.D.University of Hohenheim, Stuttgart, Germany, bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

Pierre Singer^{a*}, Annika Reintam Blaser^{b,c}, Mette M Berger^d, Philip C. Calder^e, Michael Casaer^f, Michael Hiesmayr^g, Konstantin Mayer^h, Juan Carlos Montejo-Gonzalezⁱ, Claude Pichard^j, Jean-Charles Preiser^k, Wojciech Szczeklik^l, Arthur R.H. van Zanten^m, Stephan C. Bischoffⁿ, Nataliya Matolinets^o, Sergii Dubrov^p.

Розроблено на основі

ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit.

Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. Clin Nutr. 2019;38:48-79

^a Відділення інтенсивної терапії, медичний центр Герцлії та відділення загальної інтенсивної терапії та Інститут дослідження харчування, медичний центр Рабіна, лікарня Бейлінсона, медична школа Саклера, Тель-Авівський університет, Тель-Авів, і відділення інтенсивної терапії, медичний центр Герцлії, Ізраїль

^b Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Тартуський університет, Тарту, Естонія

^c Кафедра інтенсивної терапії, кантональна лікарня Люцерн, Люцерн, Швейцарія

^d Факультет біології та медицини, Університетська лікарня Лозанни, Лозанна, Швейцарія

^e Школа розвитку і здоров'я людини, медичний факультет, Саутгемптонський університет і Саутгемптонський центр біомедичних досліджень Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я (NIHR), університетська лікарня Саутгемптона

^f Національної служби охорони здоров'я і Саутгемптонський університет, Саутгемптон, Велика Британія

^g Клінічне відділення і лабораторія інтенсивної терапії, лікарні Католицького університету (UZLeuven) і Католицький університет

^h Левена, Левен, Бельгія

ⁱ Відділення серцевої, торакальної, судинної анестезії та інтенсивної терапії, Віденський медичний університет, Відень, Австрія

^j Кафедра пульмонології, інфекційних хвороб і медицини сну, лікарня Св. Вінсента, Карлсруе, Німеччина

^k Інститут досліджень у галузі охорони здоров'я «imas12», Університетська лікарня 12 жовтня, Мадрид, Іспанія

^l Кафедра клінічного харчування, Женевська університетська лікарня, Женева, Швейцарія

^m Медичний напрямок, лікарня Брюссельського університету, лікарня Еразма, Вільний університет Брюсселя, Брюссель, Бельгія

ⁿ Центр інтенсивної терапії та періопераційної медицини, Медичний коледж Ягеллонського університету і кафедра анестезії та інтенсивної терапії, 5-й військовий госпіталь, Краків, Польща

^o Кафедра інтенсивної терапії, лікарня «Gelderse Vallei», Еде, Нідерланди, Університет Вагенінгена, Вагенінген, Нідерланди

^p Кафедра нутритивної терапії/профілактичної медицини, Університет Гогенхайма, Штутгарт, Німеччина

^q Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, Львів, Україна

^r Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

АНОТАЦІЯ

Раннє пероральне харчування є оптимальним режимом харчування для хірургічних пацієнтів. Уникання нутритивної терапії у Відповідно до нових стандартних операційних процедур ESPEN попередню настанову від 2019 року щодо надання найкращої нутритивної терапії пацієнтам у критичному стані було скорочено і частково переглянута. Після цього оновлення ми пропонуємо цю публікацію як практичну настанову, засновану на опублікованій науковій настанові, але скорочену і проілюстровану блок-схемами. Основна мета цієї практичної настанови полягає в тому, щоб покращити розуміння питання харчування у ВІТ і дозволити лікарям запроваджувати відповідні рекомендації у повсякденній практиці. Було включено усі питання, розглянуті в попередніх рекомендаціях, а також особливі ситуації.

Ключові слова: Інтенсивна терапія, харчування, ентеральне, парентеральне, настанови, рекомендації, ESPEN

Скорочення

ASPEN – Американське товариство парентерального і ентерального харчування, БІА – біоімплантний аналіз, ІМТ – індекс маси тіла, ДГК – докозагексаєнова кислота, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація, ЕЕ – енергетичні витрати, НЕХ – непереносимість ентерального харчування, ЕХ – ентеральне харчування, ЕПК – ейкозопентаєнова кислота, ЕСІСМ – Європейське товариство інтенсивної терапії, ESPEN – Європейська асоціація клінічного харчування та метаболізму, ЖК – жирна кислота, GIDS – Шкала оцінки дисфункції шлунково-кишкового тракту, GLIM – Глобальна керівна ініціатива з порушень харчування, ГЛН – глутамін,

Для кореспонденції: Професор НАТАЛІЯ МАТОЛІНЕЦЬ
Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького,
Львів, Україна 79000, Львів, Дністерська 6/34 Тел.: +380677741348 E-Mail: nmatolinets@gmail.com

ЗОШ – залишковий об'єм шлунка, ЛПВЩ – ліпопротеїн високої щільності, ВІТ – відділення інтенсивної терапії, ТДЛ – тригліцерид з довгим ланцюгом, ТСЛ – тригліцерид з середнім ланцюгом, МНА – мінішкала оцінки стану харчування, MUST – універсальна шкала оцінки недостатності харчування, NRS – скринінг нутритивного ризику, NUTRIC – нутритивний ризик у пацієнтів у критичному стані, ПХ – парентеральне харчування, РКД – рандомізоване клінічне дослідження, BECC – витрати енергії у стані спокою, SCCM – Товариство медичної допомоги при критичних станах, SGA – суб'єктивна загальна оцінка, SIGN – Шотландська міжуніверситетська мережа з розробки клінічних настанов, СОП – стандартна операційна процедура.

*Автор, який відповідає за листування: П'єр Зінгер (Pierre Singer) Pierre.singer@gmail.com

1 Вступ

Європейська асоціація клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) опублікувала настанови з харчування в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ) у 2006 році (ентеральне харчування (ЕХ) і 2009 році (парентеральне харчування (ПХ) [1, 2]. Відтоді методологію ESPEN було оновлено до «рівня настанов S3», що описано в інших документах [3], у результаті чого в 2019 році були опубліковані суворі рекомендації, засновані на доказах і консенсусі [4]. Ця настанова являє собою скорочену і частково переглянута версію попередньої настанови. Визначення впливу саме харчування на будь-який можливий результат ускладнюється тим фактом, що тяжкість захворювання і кількість супутніх захворювань у дорослих пацієнтів відділень інтенсивної терапії зростає [5]. Крім того, значна гетерогенність популяції ВІТ потенційно знижує зовнішню валідність рекомендацій, які слід розглядати як основу при прийнятті рішень для кожного пацієнта на індивідуальній основі [6]. На даний момент існує розрив між нутритивними практиками і попередньою настановою [7], і багато наявних досліджень стосуються лише одного або щонайбільше деяких конкретних аспектів нутритивної терапії. У поточній настанові буде обговорено час, шлях, дозу і склад харчування, а також будуть надані рекомендації, визнаючи, що гострі метаболічні зміни, а також тривалий дефіцит енергії та білка відіграють важливу роль для результату лікування пацієнта. Мета полягає в тому, щоб забезпечити оптимальну нутритивну підтримку пацієнтів у ВІТ і виявити прогалини в знаннях, щоб визначити пріоритети для майбутніх клінічних досліджень.

2 Методологія

Ця практична настанова складається з 56 рекомендацій і базується на настанові ESPEN: клінічне харчування в умовах ВІТ, наукова версія [4] і практична версія {Singer, 2023 #150}. Оригінальна настанова була скорочена шляхом зосередження коментарів на доказах і літературі, на яких ґрунтуються рекомендації. Деякі з рекомендацій були змінені, а подання змісту було перетворено на графічне представлення. Оригінальну настанову було розроблено відповідно до стандартної опера-

ційної процедури (СОП) для підготовки настанов і консенсусних документів ESPEN [3].

Ця СОП базується на методології Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних настанов (SIGN). Був виконаний пошук літературних джерел, які були класифіковані за рівнем доказовості (від 1 до 4), після чого були створені рекомендації, які були розподілені на чотири класи (A/B/0/GPP).

Усі рекомендації були узгоджені під час багатетапної процедури консенсусу, в результаті якої був досягнутий певний відсоток згоди (%). Шість рекомендацій (колишні R21, R22, R33, R35, R36, R37) були переглянуті й оновлені (R21 і R35) або об'єднані (R36 і R37) в одну під час підготовки цієї практичної настанови відповідно до останніх даних. Інформацію про відсоток згоди щодо рекомендацій було отримано за результатами відповідної процедури голосування. Одна рекомендація (раніше R26, тепер 30) також потребує оновлення, але буде переглянута під час наступної процедури перегляду, яку буде проведено найближчим часом. Процес розробки настанови та її розповсюдження фінансувався виключно організацією ESPEN. Детальна інформація щодо методології наведена у повній версії настанови ESPEN [4] і СОП ESPEN [3].

3 Рекомендації (Рис.1)

3.1 Загальні рекомендації (Рис.2)

1) Кожного пацієнта в критичному стані, який перебуває у ВІТ довше 48 годин, слід вважати таким, який піддається ризику недостатності харчування. (S1, сильний консенсус, 96%)

Наразі не валідовано жодної спеціальної нутритивної шкали для використання в умовах ВІТ. Існуючі інструменти скринінгу нутритивного статусу (NRS-2002 [8] і універсальна шкала оцінки недостатності харчування (MUST) [9]) не були розроблені спеціально для пацієнтів у критичному стані. Шкала NUTRIC – це новий інструмент для оцінки ризиків, що ґрунтується лише на ступені тяжкості захворювання [10].

Довгострокові функціональні тести скоріше відображають переваги політики харчування, а не надають показник смертності [11]. Було встановлено, що серед усіх скринінгових інструментів NRS-

2002 і MUST мають найвищу прогностичну цінність стосовно смертності, а також забезпечують прості швидкі розрахунки [12]. Валідація їхньої доцільності для щоденної клінічної практики та призначення спеціалізованого харчування не проводилася, тому можна висловити лише експертну думку.

Рекомендується розглянути прагматичний підхід до пацієнтів групи ризику, таких як ті, хто перебуває у ВІТ довше двох днів, потребує штучної вентиляції легень (ШВЛ), має інфекцію, не доїдає довше п'яти днів та/або має тяжке хронічне захворювання.

2) Спеціалізоване медичне харчування слід розглядати для всіх пацієнтів, які перебувають у ВІТ, переважно довше 48 годин (Рис.2) (R1, клас GPP, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Дослідження, у яких би безпосередньо оцінювали вплив тривалості голодування на результат лікування пацієнтів у критичному стані, не проводилися. Проведення таких досліджень вважається

неетичним, оскільки споживання калорій є основою виживання. З моменту публікації попередніх настанов [1, 2] було чіткіше визначено термін 48 год для початку раннього харчування та протипоказання до раннього ЕХ [13]. Крім того, одне дослідження показало можливу користь від подальшого відкладання ПХ, якщо ЕХ неможливе/погано переноситься [14]. Обережне поступове відновлення харчування може мінімізувати ризик розвитку синдрому відновлення харчування, особливо у пацієнтів із тяжкою недостатністю харчування або які голодували перед госпіталізацією.

3) Для тяжкохворих пацієнтів, які можуть їсти, слід віддавати перевагу пероральному харчуванню, а не ЕХ або ПХ. (R3, клас GPP, сильний консенсус, 100%) (Рис.2).

Коментар

Для пацієнтів, які можуть їсти, слід віддавати перевагу цьому способу, якщо пацієнт здатний покрити 70 % своїх потреб з 3-го по 7-й день без ризику блювання чи аспірації. Ця кількість (тобто 70 % чи більше від потреб) вважається достатньою.

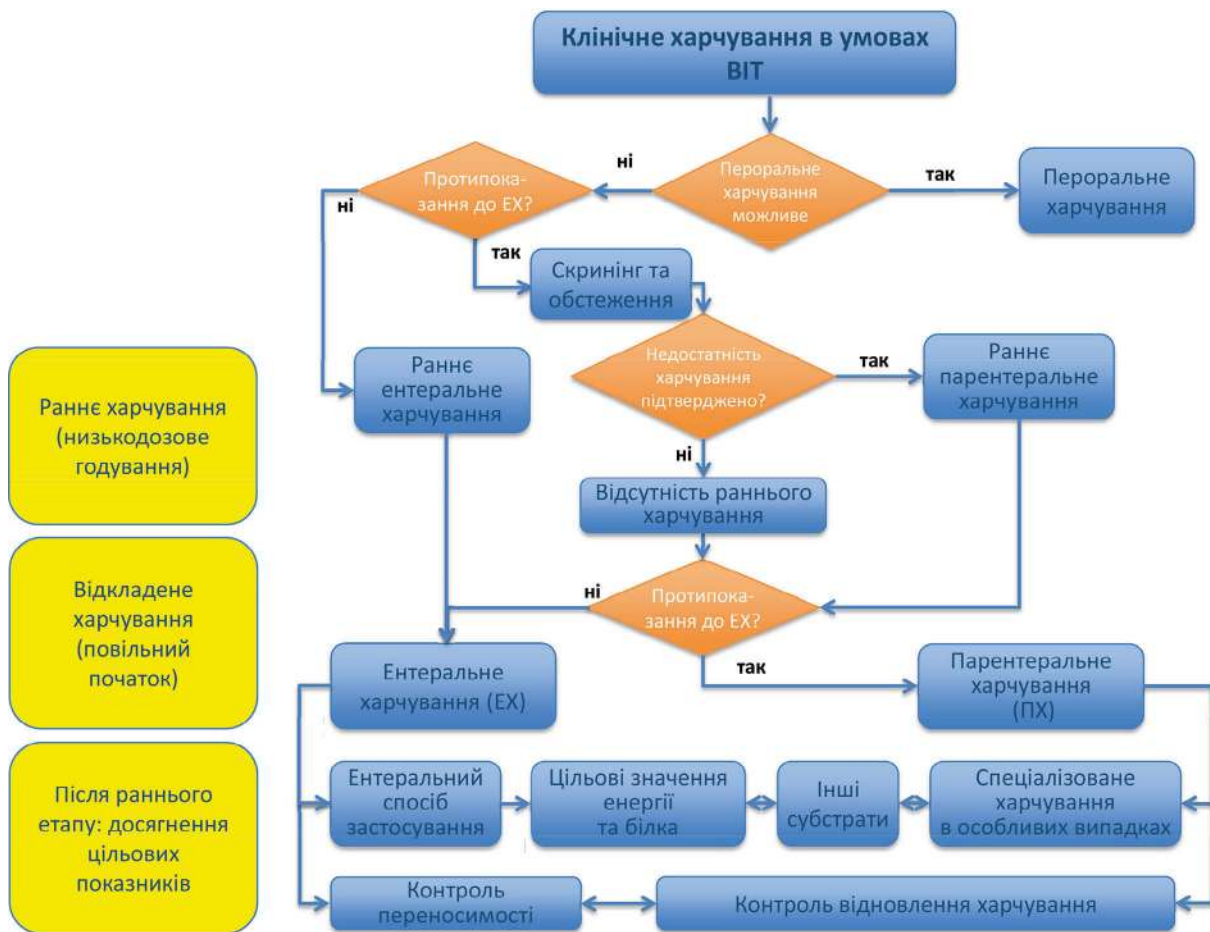


Рис.1. Практична настанова ESPEN: клінічне харчування у відділенні інтенсивної терапії. Огляд структури настанови. ЕХ – ентеральне харчування; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; ПХ – парентеральне харчування

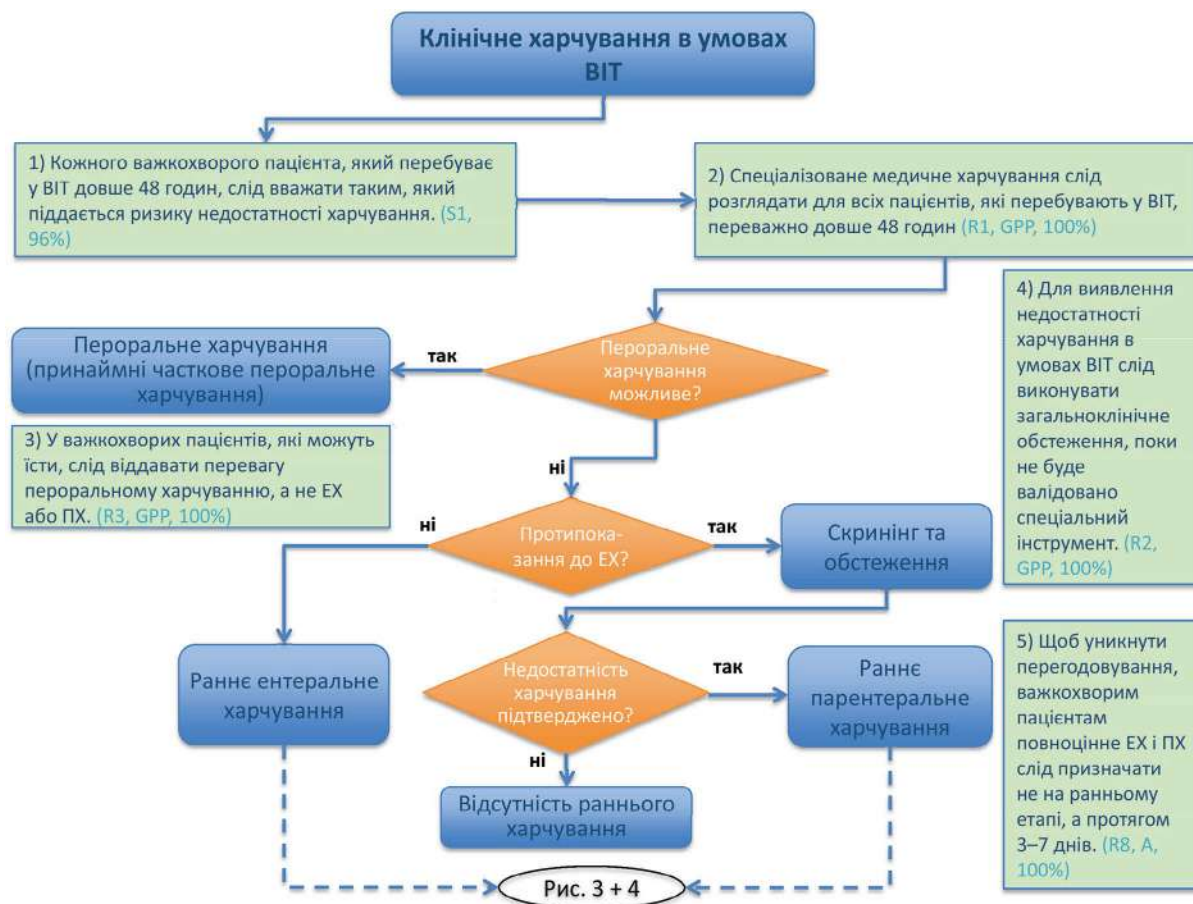


Рис. 2. Загальні рекомендації. Рекомендації представлені в зелених прямокутниках. Посилання на інші панелі в еліпсах. Скорочення: див. рис.1

4) Для виявлення недостатності харчування в умовах ВІТ слід виконувати загальноклінічне обстеження, поки не буде валідовано спеціальний інструмент.

Примітка:

Загальна клінічна оцінка може включати анамнез, інформацію про небажану втрату маси тіла або зниження фізичної працездатності до госпіталізації у ВІТ, фізикальне обстеження, загальну оцінку будови тіла, а також м'язової маси та сили (у відповідних випадках). (R2, клас GPP, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Маса тіла та ІМТ не повною мірою відображають недостатність харчування. Втрату м'язової маси та саркопенію необхідно виявляти у ВІТ, в тому числі у пацієнтів з ожирінням. Вважається, що саркопенія зумовлена тяжкістю супутніх захворювань, вона повинна бути чітко визначена [15] і може бути діагностована шляхом клінічного спостереження або додаткових обстежень [16]. Рекомендується використовувати скринінгові інструменти (NRS-2002) і шкали оцінки (SGA, MNA) у

повсякденній практиці. Визначення недостатності харчування, пов'язаної із гострою критичною хворобою, ще потребує розробки [8]. Крім того, після процедури скринінгу оцінка недостатності харчування вимагає виявлення зв'язку між фенотиповими (% втрати маси тіла, ІМТ, зниження апетиту та/або низька м'язова маса) та етіологічними (критична стадія хвороби) критеріями [17] (критерії GLIM).

М'язову масу можна оцінити за допомогою УЗД [18], комп'ютерної томографії [19] або БІА [20]. Саркопенія, зменшення маси та/або ослаблення функції м'язів, часто виникає у пацієнтів з недостатністю харчування, госпіталізованих до ВІТ [21]. Така втрата м'язової маси може розглядатися як вразливість і призводить до збільшення тривалості перебування у лікарні та зниження якості життя і функціональної здатності [22]. Функцію м'язів можна оцінити за допомогою кистьової динамометрії [23]. БІА дозволяє оцінити структуру тіла у стабільного пацієнта, який не страждає від зміщення рідинних відділів організму, а фазовий кут [24] корисний для оцінки прогнозу пацієнтів у критичному стані. У пацієнтів з низькою м'язовою

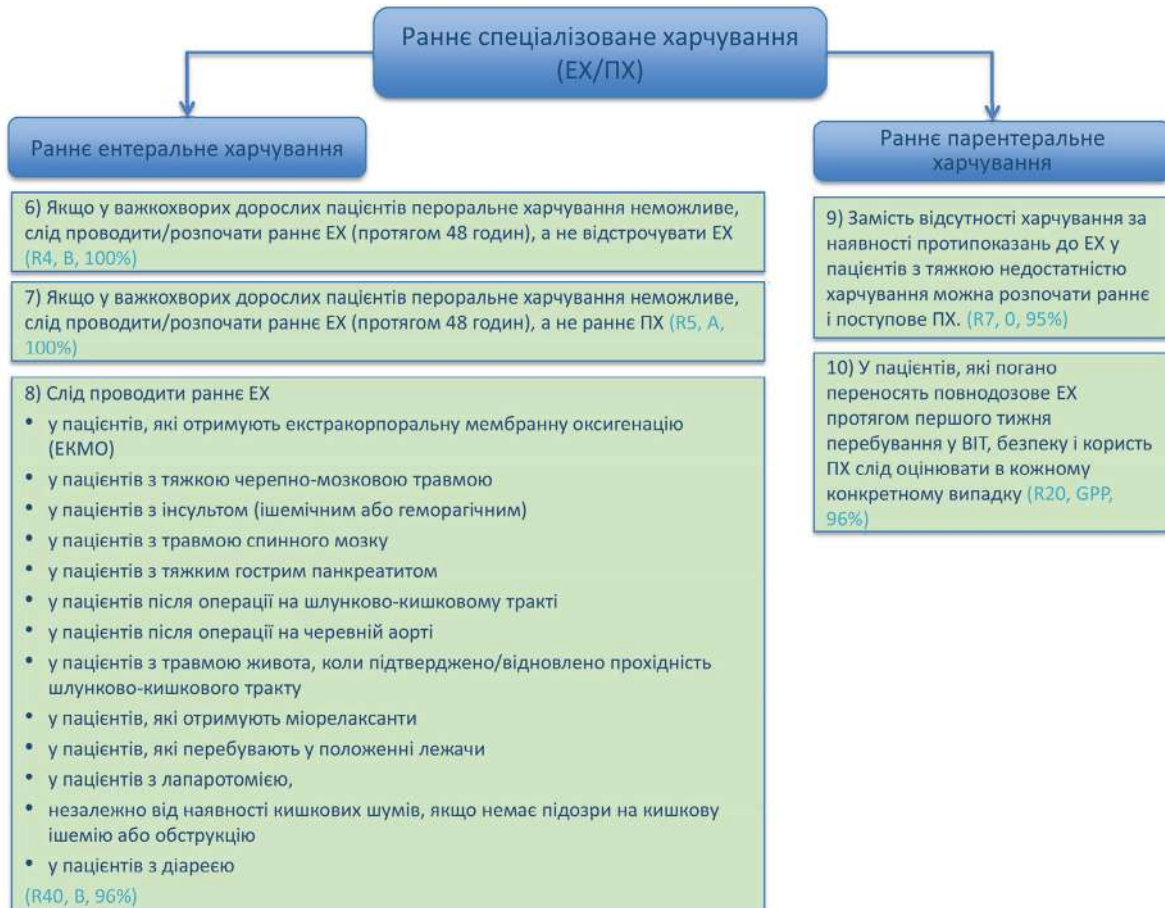


Рис. 3. Раннє спеціалізоване медичне харчування (ентеральне/парентеральне) хворого у відділенні інтенсивної терапії. Скорочення: див. рис.1.

масою, виявленою під час госпіталізації за допомогою комп'ютерної томографії, тривалість перебування є довшою, а смертність вищою [25].

5) Щоб уникнути перегодовування, тяжкохворим пацієнтам повне ЕХ і ПХ слід призначати не на ранньому етапі, а протягом 3–7 днів. (Рис.2) (R8, клас А, сильний консенсус, 100%)

Коментар

У метааналізі досліджень, де порівнювали ентеральний і парентеральний шляхи введення незалежно від часу, Elke et al. [26] виявили у групі ЕХ зниження частоти інфекцій під час перебування у ВІТ порівняно з групою ПХ (ВР 0,64, 95% ДІ 0,48–0,87, $p=0,004$, $I^2=47\%$). Така різниця була відсутня, коли кількість енергії, яку отримують під час ПХ та ЕХ, була подібною (останні дослідження), що свідчить про те, що отримання надмірної кількості калорій може відігравати певну роль у розвитку інфекційних ускладнень, пов'язаних з ПХ, а отже, і в процесі прийняття рішення щодо шляху і часу введення, а також про необхідність врахування цільової калорійності. Щоб уникнути перегодовування,

слід поступово і не раніше перших 48–72 годин досягати цільових показників енергії/білка. Таке поступове збільшення слід проводити відповідно до місцевого протоколу, запобігаючи різкому і надто швидкому збільшенню. Вважається, що повноцінна цілеспрямована нутритивна терапія дозволяє покрити понад 70 % ВЕСС, але не більше 100 % вимірних витрат енергії. Слід уникати надання надмірної кількості поживних речовин будь-яким шляхом на ранній стадії критичної хвороби, що пов'язано з відповідним ендогенним виробленням енергії.

3.2 Спеціалізоване харчування

3.2.1 Раннє спеціалізоване харчування (Рис.3)

6) Якщо у дорослих пацієнтів у критичному стані пероральне харчування неможливе, слід не відкладати ЕХ, а проводити/розпочати раннє ЕХ. (R4, клас В, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Порівнюючи раннє ЕХ з відкладеним ЕХ (шість досліджень за участю пацієнтів у ВІТ і чотири до-

слідження за участю пацієнтів, які не перебували у ВІТ), подібно до попереднього метааналізу, [13] спостерігалось зниження частоти інфекційних ускладнень при ранньому ЕХ (ВР 0,76, ДІ 0,59–0,97, $p < 0,03$) [4]. Однак це було достовірним лише за умови включення досліджень, у яких також брали участь пацієнти, які не перебували у ВІТ. Між групами раннього і відкладеного ЕХ не було відзначено відмінностей в інших результатах. Виключення попередніх досліджень (проведених до 2000 року) послаблює позицію щодо того, що раннє ЕХ допомагає знизити частоту інфекційних ускладнень порівняно з відкладеним ЕХ через 48 годин. Слід зазначити, що в цьому метааналізі не враховували дози ЕХ.

7) Якщо в дорослих пацієнтів у критичному стані пероральне харчування неможливе, слід не призначати раннє ПХ, а проводити/розпочати раннє ЕХ (протягом 48 годин). (R5, клас А, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Порівнюючи раннє ЕХ з раннім ПХ (6 досліджень за участю пацієнтів у ВІТ і 7 досліджень за участю пацієнтів, які не перебували у ВІТ) у групі ЕХ спостерігалось зниження частоти інфекційних ускладнень (ВР 0,50, 95% ДІ 0,37–0,67, $p = 0,005$), скорочення тривалості перебування у ВІТ (ВР -0,73, 95% ДІ від -1,30 до -0,16, $p = 0,01$) і тривалості перебування у лікарні (ВР -1,23, 95% ДІ від -2,02 до -0,45, $p = 0,002$), тоді як стосовно смертності не було виявлено відмінностей [4]. Однак у нещодавніх РКД не було відзначено чіткої переваги ЕХ над ПХ, а спостережувана користь ЕХ у попередніх дослідженнях може бути зумовлена вищою кількістю калорій і амінокислот/білка, що забезпечується ПХ, порівняно з ЕХ.

8) Слід проводити раннє ЕХ

- у пацієнтів, які отримують ЕКМО;
- у пацієнтів з тяжкою черепно-мозковою травмою;
- у пацієнтів з інсультом (ішемічним або геморагічним);
- у пацієнтів з травмою спинного мозку;
- у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом;
- у пацієнтів після операції на шлунково-кишковому тракті;
- у пацієнтів після операції на черевній аорті;
- у пацієнтів з травмою живота, коли підтверджено/відновлено прохідність шлунково-кишкового тракту;
- у пацієнтів, які отримують міорелаксанти;
- у пацієнтів, які перебувають у положенні лежачи;

- у пацієнтів з лапаротомією;
 - незалежно від наявності кишкових шумів, якщо немає підозри на кишкову ішемію або обструкцію;
 - у пацієнтів з діареєю;
- (R40, клас В, сильний консенсус, 96%)**

Коментар

У настановах Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM) наведено 17 рекомендацій на користь раннього ЕХ (протягом 48 годин після надходження до ВІТ) і 7 рекомендацій на користь відкладеного ЕХ [13], що підсумовано в наших рекомендаціях №№ 8, 11, 12. У метааналізах, виконаних у рамках підготовки настанов ESICM, раннє ЕХ забезпечило зниження частоти інфекційних ускладнень у невідібраних пацієнтів у критичному стані, у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом і тих, хто переніс операцію на шлунково-кишковому тракті, тоді як для будь-якого з підпитань не було отримано жодних доказів переваги раннього ПХ або відкладеного ЕХ перед раннім ЕХ. Проте через низьку якість доказів всі сформульовані рекомендації були слабкими, а більшість із них ґрунтувалися на експертній думці [13].

9) Замість відсутності харчування за наявності протипоказань до ЕХ у пацієнтів із тяжкою недостатністю харчування можна розпочати раннє і поступове ПХ. (R7, клас 0, сильний консенсус, 95%)

Коментар

Проведення ЕХ неможливе, якщо встановлено, що пацієнт має високий нутритивний ризик (наприклад, показник ≥ 5 за шкалою NRS-2002) або має тяжку недостатність харчування, а початок низькодозового ПХ слід ретельно обдумати з точки зору ризиків перегодовування і відновлення харчування, які можуть перевищити очікувані переваги

10) У пацієнтів, які погано переносять повнодозове ЕХ протягом першого тижня перебування у ВІТ, безпеку і користь ПХ слід зважувати в кожному конкретному випадку. (R20, клас GPP, сильний консенсус, 96%)

Коментар

Питання необхідності додавання ПХ до ЕХ у разі тривалого дефіциту поживних речовин не викликало суперечок. Проте найкращий час для призначення додаткового ПХ залишається дискусійним. Casaer et al. [14] відзначили, що раннє (додаткове чи виключне) ПХ зумовлює збільшення захворюваності, включно із подовженням часу перебування у ВІТ і на ШВЛ, а також підвищення частоти інфекцій і потреби в замісній нирковій терапії. Ці спостереження можуть бути пов'язані з протоколом конкретного дослідження, характеристиками пацієнтів і наданням великої кількості

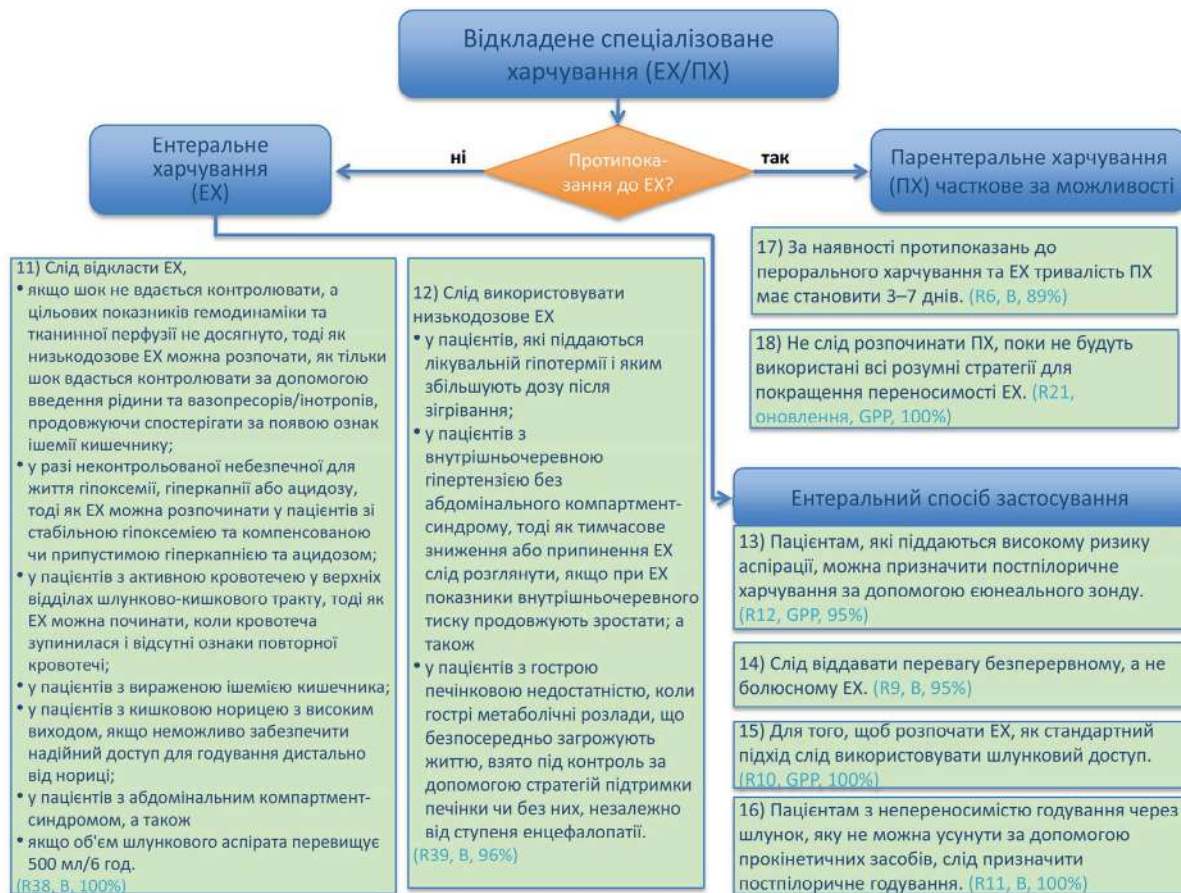


Рис. 4. Відкладене спеціалізоване медичне харчування (ентеральне /парентеральне) у пацієнтів у ВІТ. Скорочення: див. рис.1

калорій, розрахованої на підставі прогнозних рівнянь замість непрямой калориметрії. Однак результати цього дослідження вказують на потенційну шкоду нутритивної терапії, спрямованої на повну, можливо, завищену цільову калорійність під час гострої стадії критичної хвороби. Крім того, невідомо, чи використання калориметрії призвело б до встановлення інших цільових показників і отримання інших результатів у дослідженні ЕРАНІС. Оптимальний час для додаткового ПХ з метою покриття повної потреби в калоріях невідомий, але було запропоновано період між четвертим і сьомим днями.

3.2.2 Відкладене спеціалізоване харчування (Рис.4)

11) Слід відкласти ЕХ у таких ситуаціях як на рис.4

- якщо шок не вдається контролювати, а цільових показників гемодинаміки та тканинної перфузії не досягнуто, тоді низькодозове ЕХ можна розпочати, як тільки шок вдається контролювати за допомогою введення рідини та вазопресорів/інотро-

пів, продовжуючи спостерігати за появою ознак ішемії кишечника;

- у разі неконтрольованої небезпечної для життя гіпоксемії, гіперкапнії або ацидозу, тоді як ЕХ можна розпочинати у пацієнтів зі стабільною гіпоксемією та компенсованою чи припустимою гіперкапнією та ацидозом;
- у пацієнтів з активною кровотечею у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, тоді як ЕХ можна починати, коли кровотеча зупинилася і відсутні ознаки повторної кровотечі;
- у пацієнтів з вираженою ішемією кишечника;
- у пацієнтів з кишковою норницею з високим виходом, якщо неможливо забезпечити надійний доступ для годування дистально від норичі;
- у пацієнтів з абдомінальним компартмент-синдромом, а також
- якщо об'єм шлункового аспірату перевищує 500 мл / 6 год.

(R38, клас B, сильний консенсус, 100 %)

Коментар

Ця рекомендація ґрунтується на попередній рекомендації, опублікованій ESCIM [13]. Див. коментар до рекомендації №8.

12) Слід використовувати низькодозове ЕХ

- у пацієнтів, які піддаються лікувальній гіпотермії і яким збільшують дозу після зігрівання;
- у пацієнтів з внутрішньочеревною гіпертензією без абдомінального компартмент-синдрому, тоді як тимчасове зниження або припинення ЕХ слід розглянути, якщо при ЕХ показники внутрішньочеревного тиску продовжують зростати; а також
- у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, коли гострі метаболічні розлади, що безпосередньо загрожують життю, взято під контроль за допомогою стратегій підтримки печінки чи без них, незалежно від ступеня енцефалопатії.

(R39, клас В, сильний консенсус, 96 %)

Коментар

Ця рекомендація ґрунтується на попередній рекомендації, опублікованій ESCIM [13]. Див. коментар до рекомендації №8.

3.2.3 Ентеральне харчування – спосіб застосування (Рис.4)**13) Пацієнтам з високим ризиком аспірації можна призначити постпілоричне харчування за допомогою єюнального зонду. (R12, клас GPP, сильний консенсус, 95 %)***Коментар*

Пацієнти, які піддаються дуже високому ризику аспірації, можуть отримати користь від раннього постпілоричного ЕХ. Ми рекомендуємо постпілоричне годування пацієнтам з високим ризиком аспірації. Згідно з рекомендаціями Американського товариства парентерального та ентерального харчування (ASPEN) [27] пацієнтів, які піддаються підвищеному ризику аспірації, можна визначити за низкою факторів, таких як нездатність захистити дихальні шляхи, підтримка за допомогою ШВЛ, вік > 70 років, знижений рівень свідомості, погана гігієна ротової порожнини, недостатня кількість молодшого медичного персоналу на кількість пацієнтів, перебування у положенні лежачи, неврологічні порушення, гастроєзофагальний рефлюкс, транспортування за межі ВІТ та використання болюсного періодичного ЕХ [28]. Канадські настанови з медичної допомоги при критичних станах [29] підтверджують цей підхід: «Стратегії оптимізації призначення і мінімізації ризиків ЕХ: годування через тонкий кишечник порівняно з годуванням через шлунок. За дани-

ми 11 досліджень фази 2 годування через тонкий кишечник порівняно з годуванням через шлунок може призвести до зниження частоти пневмонії у пацієнтів у критичному стані.

14) Слід віддавати перевагу крапельному, а не болюсному ЕХ. (Рис.4). (R9, клас В, сильний консенсус, 95 %)*Коментар*

Метааналіз 5 досліджень виявив достовірне зниження частоти діареї при крапельному введенні порівняно з болюсним введенням (ВР 0,42, 95 % ДІ 0,19–0,91, $p=0,03$), тоді як стосовно інших результатів не було відзначено відмінностей [4]. Попри те, що у здорових людей болюсне введення суттєво відрізняється від крапельного годування, воно значно збільшує об'єм шлунку й об'єм крові у верхній брижовій артерії у тяжкохворих пацієнтів [30], хоча ці відмінності не завжди перетворюються на клінічні переваги. Ця обмежена кількість даних свідчить про те, що болюсне і крапельне ентеральне годування допомагають досягти тих самих цільових показників без збільшення частоти побічних ефектів при використанні будь-якого з цих способів введення. Нарешті, болюсне годування може забезпечити більше виражену стимуляцію синтезу білка [31].

15) Для того, щоб розпочати ЕХ, як стандартний підхід слід використовувати шлунковий доступ. (R10, клас GPP, сильний консенсус, 100 %) (Рис.4)*Коментар*

Результати нашого метааналізу [4] 5 досліджень вказують на те, що непереносимість більш поширена у випадку годування через шлунок (ВР 0,16, 95 % ДІ 0,06–0,45, $p=0,0005$). Ми спостерігали тенденцію до зменшення частоти розвитку пневмонії (11 досліджень) (ВР 0,75, 95 % ДІ 0,55–1,03, $p=0,07$) у пацієнтів, які отримували постпілоричне годування, і відсутність відмінностей у показнику смертності (12 досліджень), діареї (7 досліджень) або тривалості перебування у ВІТ. Оскільки розміщення постпілоричного зонда потребує належного досвіду, зазвичай пов'язане з деякою затримкою в часі й вважається менш фізіологічним порівняно зі шлунковим ЕХ, рутинне використання постпілоричного шляху наразі не виправдане. Крім того, постпілоричне годування може бути шкідливим у випадках проблем з моторикою шлунково-кишкового тракту дистально від шлунка. Загалом ми пропонуємо використовувати шлунковий доступ як стандартний, а постпілоричний доступ забезпечувати у разі непереносимості годування через шлунок, спричиненої гастропарезом.

16) Пацієнтам з непереносимістю годування через шлунок, яку не можна усунути за допом-

огою прокінетичних засобів, слід призначити постпілоричне годування. (R11, клас В, сильний консенсус, 100 %) (Рис.4)

Коментар

У кількох попередніх метааналізах постпілоричне ЕХ забезпечило зниження частоти ШВЛ-асоційованої пневмонії, але ця перевага не зумовила зменшення тривалості вентиляції легень, тривалості перебування у ВІТ чи лікарні або смертності [4]. Слід мати на увазі, що розміщення постпілоричного зонда потребує належного досвіду, ймовірно є менш фізіологічним порівняно зі шлунковим ЕХ і може бути шкідливим у випадках проблем з моторикою ШКТ дистально від шлунка.

3.2.4 Парентеральне харчування (Рис.4)

17) За наявності протипоказань до перорального харчування та ЕХ тривалість ПХ має становити 3–7 днів. (R6, клас В, консенсус, 89 %)

Коментар

Коли починати, якому шляху віддати перевагу та як поступово збільшувати ПХ – було предметом дебатів протягом багатьох років. При формулюванні оновлених рекомендацій ESPEN [4] було враховано рекомендації останніх настанов, підготовлених ESPEN [1, 2], ASPEN/SCCM [32], групою з підготовки Канадських настанов з медичної допомоги при критичних станах [29], а також останніх клінічних практичних настанов, підготовлених робочою групою ESICM щодо впливу раннього ЕХ на функцію шлунково-кишкового тракту у тяжкохворих пацієнтів [13]. Фахівці ESPEN виконали ретельний огляд літератури й численні метааналізи, провели шість вебсемінарів, використовуючи методологію GRADE, схему «доказ—рішення» і методологію Дельфі. Оскільки численні автори поточних настанов також є співавторами настанов ESICM, було прийнято рішення схвалити відповідні рекомендації щодо раннього ентерального годування. Після виконання пошуку літератури ми погодилися з твердженнями інших настанов, таких як настанови ASPEN/SCCM [27], які пропонують «застосування ЕХ замість ПХ у тяжкохворих пацієнтів, які потребують нутритивної підтримувальної терапії» (якість доказів від низької до дуже низької). Канадські настанови з медичної допомоги при критичних станах [29] рекомендують подібне: «при розгляді нутритивної підтримки для пацієнтів у критичному стані ми рекомендуємо використовувати ЕХ замість ПХ у пацієнтів з неущкодженим шлунково-кишковим трактом».

18) Не слід розпочинати ПХ, поки не будуть використані всі розумні стратегії для збіль-

шення переносимості ЕХ. (R21, оновлення, клас GPP, консенсус, 100 %)

Коментар

1. Переглянуті показання/протипоказання до ПХ з урахуванням дозування: раннє повноцінне харчування незалежно від шляху введення може призвести до погіршення результатів [33]. Насправді раннє повноцінне ЕХ може бути навіть більш шкідливим, ніж раннє повноцінне ПХ [34].

2. Ускладнення ЕХ і дані щодо НЕХ: НЕХ визначається як погіршення функції шлунково-кишкового тракту у відповідь на спроби харчування. Повне ЕХ може призвести до серйозних ускладнень у пацієнтів, які перебувають у стані шоку [33, 35]. Стратегію збільшення переносимості ЕХ і зниження частоти ускладнень не було чітко окреслено. Запропоновані методи:

- Дотримання показань та протипоказань до ЕХ (відповідно до рекомендації №38)
- Використання постпілоричного годування у пацієнтів з непереносимістю шлункового годування/високим ризиком аспірації (відповідно до рекомендацій № 11 та 12), усвідомлюючи ризик розтягнення кишечника і мезентеріальної ішемії (дуже низька якість доказів) [36]. Для забезпечення безпеки може знадобитися контроль блювання / ЗОШ.
- Використання прокінетичних препаратів за показаннями для запобігання ускладнень, а не для максимізації забезпечення ЕХ. Висококалорійна їжа зумовлює збільшення використання прокінетичних засобів, але не впливає на інші результати [37]. У пацієнтів, у яких НЕХ було усунене протягом 72 годин, частіше у пацієнтів, які отримували прокінетики, було відзначено кращу виживаність [38].
- Використання належних визначень ускладнень, пов'язаних з ЕХ, для визначення НЕХ: здуття живота, переповнення шлунка, блювання, регургітація, пов'язана з дієтою, розтягнення кишечника аж до синдрому Огілві та/або ішемії кишечника, діарея. Визначення НЕХ не має обмежуватися лише функцією шлунка [39].
- Урахування внутрішньочеревного тиску для початку і підтримки ЕХ або відмови від нього [40].
- Моніторинг функції шлунково-кишкового тракту з використанням різних шкал, таких як GIDS (яку поки не валідовано) [41].

3.2.5 Цільові показники споживання енергії та білка (Рис.5)

19) У тяжкохворих пацієнтів на ШВЛ енергетичні витрати слід визначати за допомогою непрямой калориметрії. (R15, клас В, сильний консенсус, 95 %)

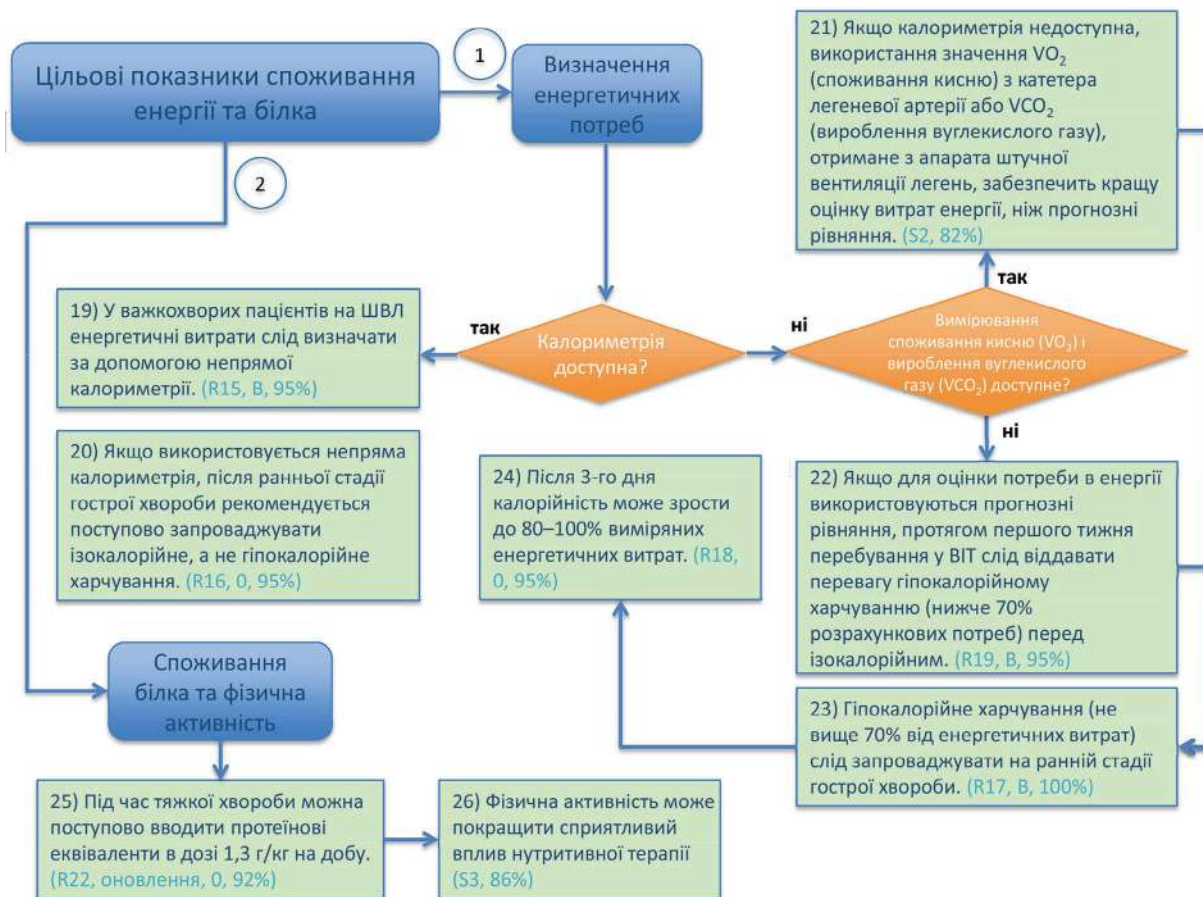


Рис. 5. Цільові показники споживання енергії та білка для пацієнтів у ВІТ. EB, енергетичні витрати

Коментар

Слабкість прогностичних рівнянь і використання непрямой калориметрії були предметом численних оцінок і рекомендацій товариств ESPEN [2] і ASPEN [27], причому обидва віддають перевагу використанню непрямой калориметрії для оцінки фактичних витрат енергії у пацієнта у ВІТ. Прогностичні рівняння асоціюються зі значною неточністю (до 60%), що призводить до надмірної оцінки або недооцінки потреб і зумовлює надмірне чи недостатнє харчування [42]. Численні метааналізи свідчать про низьку цінність прогностичних рівнянь [43, 44] зростаючу мінливість, оскільки масу тіла все ще важко точно оцінити [45].

20) Якщо використовується непрямая калориметрія, після ранньої стадії гострої хвороби рекомендується поступово запроваджувати ізокалорійне, а не гіпокалорійне харчування. (Рис.5). (R16, клас 0, сильний консенсус, 95%)

Коментар

Наш метааналіз, зосереджений лише на дослідженнях із застосуванням непрямой калориметрії, виявив тенденцію (BP 1,28, 95% ДІ 0,98–1,67, $p=0,07$) до підвищення короткострокової смертності при використанні непрямой калориметрії для визначення цільових потреб в енергії порівняно з гіпокалорійними режимами, але не спостерігалось достовірних відмінностей у довгостроковій смертності, частоті інфекцій або тривалості перебування в лікарні [4]. У чотирьох РКД визначення енергетичних потреб ґрунтувалося на непрямій калориметрії. У пілотному дослідженні PICACOS [46] така стратегія призвела до покращення показника 60-денної виживаності в дослідженні за протоколом, але також до збільшення тривалості перебування на ШВЛ, частоти інфекцій і тривалості перебування, пов'язаної з калорійним перевантаженням і позитивним енергетичним балансом внаслідок споживання енергії з нехарчових джерел. Petros et al. [47] виявили зниження частоти інфекцій у групі дослідження. Heidegger et al. [48] виміряли енергетичні витрати на 3-й день і відповідно адаптували споживання енергії, порівнюючи додаткове ПХ з 4-го дня з групою, яка отримувала лише ЕХ. У групі лікування було відзначено зниження частоти внутрішньолікарняних інфекцій після 9-го дня.

У недавньому дослідженні EAT-ICU порівнювали цільову групу, у якій енергетичні витрати вимірювали за допомогою непрямой калориметрії для розрахунку цільової калорійності, якої було потрібно досягти протягом 24 годин, з групою, пацієнти якої отримували стандартну терапію. Група лікування також отримувала білок відповідно до втрати азоту з сечею. У цьому РКД не спостерігалось жодних переваг чи шкоди з точки зору функціонального результату, захворюваності чи смертності [49].

21) Якщо калориметрія недоступна, використання значення VO_2 (споживання кисню) з катетера легеневої артерії або VCO_2 (вироблення вуглекислого газу), отримане з апарата штучної вентиляції легень, забезпечить кращу оцінку витрат енергії, ніж прогностичні рівняння. (S2, консенсус, 82 %)

Коментар

Якщо непряма калориметрія недоступна, розрахунок ВЕСС на основі значення VCO_2 , отриманого лише з приборів ШВЛ ($ВЕСС = VCO_2 \times 8,19$), є більш точним, ніж рівняння, [50] але менш точним, ніж непряма калориметрія [51]. Також можна використовувати значення VO_2 , розраховане з катетера легеневої артерії. За відсутності непрямой калориметрії та можливості вимірювання VO_2 чи VCO_2 рекомендується використовувати прості рівняння на основі маси тіла (наприклад, 20–25 ккал/кг/добу) [1, 2, 27].

22) Якщо для оцінки потреби в енергії використовуються прогностичні рівняння, протягом першого тижня перебування у ВІТ слід надавати перевагу гіпокалорійному харчуванню (нижче 70 % розрахункових потреб), а не ізокалорійному. (R19, клас В, сильний консенсус, 95 %)

Коментар

Було проаналізовано дослідження, де використовували прогностичні рівняння, а також спостережні дослідження [4]. Якщо використовуються прогностичні рівняння, ми пропонуємо призначати гіпокалорійне харчування (до 70 % передбачуваних потреб), а не ізокалорійне харчування (70 % чи більше передбачуваних потреб) на ранньому етапі гострої хвороби (ВР 0,92, 95 % ДІ 0,86–0,99, $p=0,02$). У різних дослідженнях порівнювали споживання енергії на основі прогностичних рівнянь зі зниженим споживанням калорій для досягнення рівномірного трофічного ентєрального харчування, дійшовши висновку про відсутність різниці між нормокалорійною та гіпокалорійною дієтами у пацієнтів у критичному стані. [4]. Berger & Richard виявили збільшення смертності в групі пацієнтів, які отримували кількість калорій, близьку до призначеного рекомендованого споживання ка-

лорій [52]. І навпаки, Reignier et al відзначили кращий результат у пацієнтів, які отримували низьку кількість калорій і білка протягом 7 днів (Nutrirea 3 = джерело 33). У великих серіях спостережень, що включали сотні й навіть тисячі пацієнтів, було відзначено, що оптимальне калорійне навантаження, асоційоване з найкращою виживаністю, становить близько 80 % від прогнозованих енергетичних потреб [53], тоді як інші автори припускали відсутність зв'язку між споживанням і результатом або досягнення кращого результату при меншому споживанні калорій [54]. Однак у всіх цих дослідженнях кількість калорій була нижчою за рекомендовану/призначену, або дослідження не були націлені на цей параметр.

23) Гіпокалорійне харчування (не вище 70 % від енергетичних витрат) слід запроваджувати на ранній стадії гострої хвороби. (Рис.5). (R17, клас В, сильний консенсус, 100 %)

Коментар

Ширший аналіз бази даних виявив зв'язок споживання енергії зі значним покращенням виживаності, коли воно наближалось до покриття вимірюваних енергетичних витрат [55] або покривало 70–100 % неодноразово вимірюваних енергетичних витрат у стані спокою [56]. Згідно з результатами цих великих спостережних досліджень недостатнє або надмірне харчування має шкідливий вплив на результат. Якщо стосовно уникнення перегодовування було досягнуто консенсусу, поки ще важко визначити, які цільові показники калорійності слід використовувати на різних стадіях критичної хвороби. Фактичні енергетичні витрати не мають бути цільовими показниками протягом перших 72 годин гострої критичної хвороби. Раннє повноцінне харчування спричиняє перегодовування, оскільки збільшує ендогенне вироблення енергії, яке становить від 500 до 1400 ккал/добу і може чинити негативний вплив, зокрема збільшення тривалості перебування, тривалості перебування на ШВЛ і частоти інфекцій [57]. Раннє повноцінне харчування також підвищує ризик відновлення харчування (див. рекомендацію №60). З іншого боку, в ретроспективних дослідженнях занадто низьке споживання (< 50%) асоціювалося з гіршим клінічним результатом і в деяких випадках призводило до серйозного недоотримання калорій і спустошення енергетичних резервів, зменшення нежирової маси тіла і збільшення частоти інфекційних ускладнень [58, 59]. Проте у проспективних дослідженнях (Nutrirea-3 Permit EPANIC), де порівнювали два рівні споживання енергії, виявили переваги, пов'язані з раннім застосуванням меншої кількості.

24) Після 3-го дня калорійність можна підвищувати до 80–100% вимірюваних енергетич-

них витрат. (R18, клас 0, сильний консенсус, 95 %)

Коментар

Нещодавно аналіз великої бази даних, що включає 1171 пацієнта з даними непрямой калориметрії [56], підтвердив, що як недостатнє, так і надмірне годування є шкідливими, і що оптимальна кількість покриває 70–100 % виміряних енергетичних витрат. Результати проспективних рандомізованих досліджень, у яких би порівнювали ефективність покриття 70–80 % виміряних енергетичних витрат за іншою схемою, могли б поглибити наші знання з цього питання.

25) Тяжкохворим пацієнтам можна поступово вводити протейнові еквіваленти в дозі 1,3 г/кг на добу. (R22, оновлення, клас 0, сильний консенсус, 92 %)

Коментар

У численних спостережних дослідженнях було відзначено зв'язок між забезпеченням білка у високих дозах і покращенням результатів (таких як захворюваність чи смертність). Однак РКД не підтвердили очікуваної користі від більшого споживання білка окремо або в поєднанні з фізичною активністю чи збільшенням кількості калорій [37, 54, 58]. Нещодавно [60] порівняння доз білка $1,6 \pm 0,5$ г/кг/добу та $0,9 \pm 0,3$ г/кг/добу не виявило суттєвої різниці в результатах, але при цьому було відзначено збільшення смертності у пацієнтів з гострим ураженням нирок, рандомізованих для отримання високих доз білка. Споживання енергії у групах залучених пацієнтів, які отримували високі та низькі дози білка, було дуже різноманітним, хоча і подібним (близько 14 ккал/кг/добу). Результати метааналізу, виконаного Lee et al., не підтверджують рекомендацію застосування доз, вищих за 1,3 г/кг/добу, за винятком необхідності збільшення м'язової маси в окремих пацієнтів. Використання середніх доз (не низьких і не високих) асоціюється з найкращими результатами [61]. Терміни введення вивчали здебільшого ретроспективно або в аналізі post hoc [62]. Результати недавніх досліджень стабільних ізотопів [63, 64] свідчать про те, що з часом перетворення амінокислот покращується, що призводить до збільшення вироблення білка в організмі лише після раннього періоду гострої стадії, яке додатково збільшується після гострої стадії. Це сприяє поступовому збільшенню споживання білка. Існує потреба у проведенні РКД з належним дизайном, щоб відповісти на питання про найкращий час і дозу білка для пацієнтів у ВІТ.

26) Фізична активність може покращити сприятливий вплив нутритивної терапії. (S3, консенсус, 86 %)

Коментар

Кілька досліджень показали ефективність фізичних вправ [65, 66] у запобіганні анаболічній резистентності, зниженні захворюваності та підвищенні рівня активності. Необхідно додатково дослідити можливість збільшення споживання білка разом зі збільшенням фізичної активності на пізній стадії критичної хвороби.

3.2.6 Інші субстрати (Рис.6).

27) Кількість глюкози (ПХ) або вуглеводів (ЕХ), що вводяться пацієнтам у ВІТ, не повинна перевищувати 5 мг/кг/хв. (R23, клас GPP, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Оптимальний поживний склад макронутрієнтів визначається мінімальними вимогами та верхніми граничними значеннями. Вуглеводи є оптимальним субстратом для вироблення енергії, але на тлі стресу при критичній хворобі часто розвиваються інсулінорезистентність і гіперглікемія. На основі рекомендації товариства у попередніх настановах [2] було запропоновано мінімальну вимогу [67]. Ця рекомендація є слабкою, оскільки було зазначено: «теоретично вуглеводи можна виключити з раціону, але, ймовірно, безпечно призначити дозу 150 г/добу: це можна пояснити залежністю від глюкози таких органів, як головний мозок (100–120 г/добу), еритроцити, імуноцити, мозкова речовина нирок і всі прозорі тканини очей» [2] і ризики, асоційовані з гіпоглікемією. Точну кількість вуглеводів, оптимальну для введення, важко визначити. Ендогенне вироблення глюкози збільшується і не зменшується при застосуванні поживних речовин та інсуліну порівняно зі здоровими особами [68]. Забезпечення енергією внаслідок надмірного споживання глюкози асоціюється з гіперглікемією, посиленням вироблення CO₂, посиленням ліпогенезу, підвищеною потребою в інсуліні та відсутністю переваги з точки зору зменшення потреби у білку порівняно із забезпеченням енергією внаслідок споживання ліпідів [69]. Застосування спеціальної ентéraleної суміші для годування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які перебувають у ВІТ, знижує потребу в інсуліні [70, 71], а рекомендована доза глюкози не має перевищувати 5 мг/кг/хв [2].

28) Зазвичай компонентом ПХ є внутрішньовенне введення ліпідних емульсій. (R24, клас GPP, сильний консенсус, 100 %) (Рис.6).

Коментар

Раніше рекомендована доза незамінних ЖК становила 8 г/добу, але останні дослідження показали, що у дітей, які отримували ліпідні емульсії на основі чистого риб'ячого жиру, дефіцит незамінних ЖК не розвинувся навіть через кілька місяців. Метаболізм

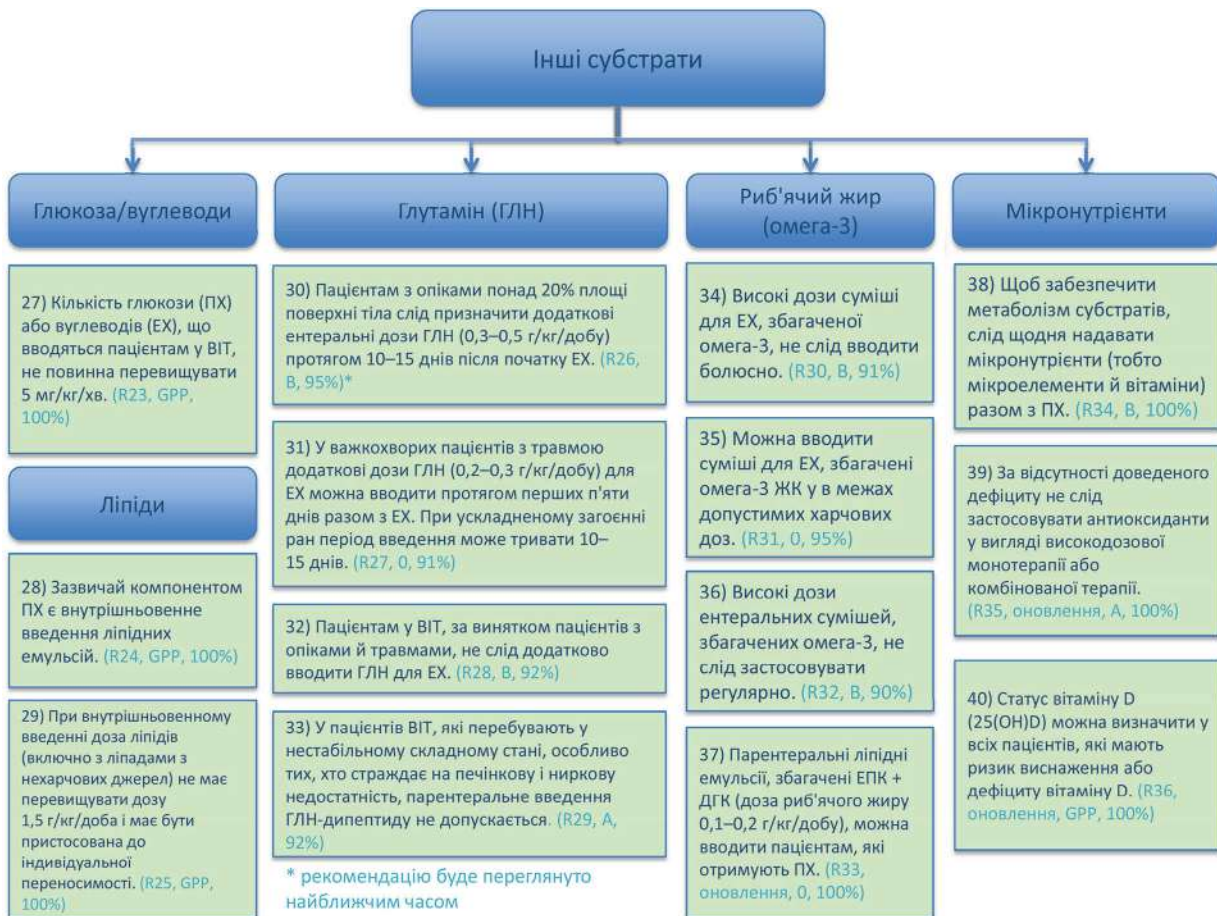


Рис. 6. Нутритивні субстрати, крім білка, необхідні для лікування пацієнтів у ВІТ.

ліпідів змінюється на критичній стадії хвороби, а низькі рівні тригліцеридів у плазмі крові та рівень холестерину ЛПВЩ асоціюється зі збільшенням виживаності [72]. Застосування значної кількості вуглеводів і ліпідів може призвести до гіперглікемії та відхилення показників функції печінки, тоді як вживання великої кількості жирів може призвести до перевантаження ліпідами, зокрема, ненасичених жирів – до порушення функції легень і пригнічення імунітету [73]. Ретельний моніторинг рівнів тригліцеридів і показників функції печінки надає лікарю корисну інформацію [74].

29) При внутрішньовенному введенні доза ліпідів (разом з ліпадами з інших джерел) не має перевищувати 1,5 г/кг/добу і повинна бути адаптована відповідно до індивідуальної переносимості. (Рис.6). (R25, клас GPP, сильний консенсус, 100 %)

Коментар

Рекомендоване граничне значення введених внутрішньовенно ліпідів становить 1 г/кг/добу з допустимим відхиленням до 1,5 г/кг/добу. Надмір-

не споживання може призвести до втрати, накопичення або навіть токсичності.

Слід звернути особливу увагу на застосування пропофолу, оскільки він є джерелом ЖК. Цей ліпідний розчин містить 1,1 ккал/мл і може забезпечити велике енергетичне навантаження, що перевищує норми нутритивної підтримки [75]. Електронні системи управління даними пацієнтів допомагають розпізнати такий надлишок калорій. Застосування цитрату для безперервної вено-венозної гемодіалізації також асоціюється зі збільшенням вуглеводного навантаження, що слід вважати споживанням калорій з нехарчових джерел [75].

Що стосується ЖК-складу ліпідних емульсій, за нещодавніми рекомендаціями експертів можна розглянути суміш жирних кислот, що містить ТСЛ, омега-9 мононенасичені жирні кислоти і омега-3 поліненасичені жирні кислоти. На цьому етапі даних щодо застосування емульсій, збагачених омега-3 жирними кислотами, у нехірургічних пацієнтів у ВІТ недостатньо, щоб рекомендувати їх у вигляді монотерапії [76].

30) Пацієнтам з опіками > 20% площі поверхні тіла слід призначити додаткові ентеральні дози ГЛН (0,3–0,5 г/кг/добу) протягом 10–15 днів після початку ЕХ. (R26, клас В, сильний консенсус, 95 %)

Коментар

Глутамін (ГЛН) – це амінокислота, нормальний компонент білків, на яку припадає приблизно 8 % складу всіх амінокислот і яка присутня в стандартних сумішах для ентерального харчування. ГЛН для парентерального застосування доступний з 1994 року після його синтезу Фюрстом і Штеле (Fürst and Stehle) [77]. З міркувань стабільності його не було включено в стандартне ПХ.

Дослідження включали обмежену кількість пацієнтів із серйозними опіками, а проведені рандомізовані випробування неодноразово підтверджували, що ГЛН (і його попередник орнітину α -кетоглутарат) має сприятливий ефект при серйозних опікових травмах, зменшуючи частоту інфекційних ускладнень (переважно грамнегативних інфекцій) і смертність [4]. Це спостереження було підтверджено результатами останнього метааналізу [4] і включено до конкретних настанов ESPEN щодо опіків [78], але оскаржено результатами найбільшого РКД, яке не виявило користі від додавання ГЛН при опіках [79]. Збільшення потреби в ГЛН у пацієнтів з опіками пояснюється ексудативними втратами: аналіз опікового ексудату виявив більшу втрату ГЛН порівняно з іншими будь-якими іншими амінокислотами [80].

31) У тяжкохворих пацієнтів з травмою додаткові дози ГЛН (0,2–0,3 г/кг/добу) для ПХ можна вводити протягом перших п'яти днів разом з ЕХ. При ускладненому загоєнні ран період введення може тривати 10–15 днів. (Рис.6). (R27, клас 0, сильний консенсус, 91 %)

Коментар

Також очікується, що ентеральне застосування ГЛН буде мати сприятливий вплив на зниження частоти інфекцій при серйозній травмі. У РКД за участю 20 травмованих пацієнтів з уповільненим загоєнням ран застосування пероральних антиоксидантів і добавок, що містять ГЛН, забезпечило скорочення часу до закриття рани (22 дні проти 35, $p=0,01$). У контрольних пацієнтів спостерігалось зниження плазмового рівня ГЛН, тоді як у тих, хто отримував 20 г ГЛН на добу протягом 14 днів, – помірне підвищення. Нарешті, у групі з 44 пацієнтів з раком голови та шиї, рандомізованих для отримання добавки ГЛН (30 г на добу) протягом чотирьох тижнів, ентеральне введення ГЛН зумовило покращення складу тіла і, зокрема, нежирової маси тіла [81]. Автори виявили значне

покращення показників нежирової маси тіла, сироваткового альбуміну і показників якості життя після операції [81].

32) Пацієнтам у ВІТ, за винятком пацієнтів з опіками та травмами, не слід додатково призначати ентерально ГЛН. (Рис.6). (R28, клас В, сильний консенсус, 92 %)

Коментар

Rodas et al. [82] виявили U-подібний зв'язок між плазмовим рівнем ГЛН і результатом.

У інших пацієнтів у критичному стані у випробуванні MetaPlus [83] було відзначено відсутність користі з точки зору частоти інфекцій при застосуванні розчину для годування, що містить додатковий ентеральний ГЛН. Слід зазначити, що жодна з груп не отримувала заплановану високу дозу білка, отже середня отримана доза становила 0,9 г/кг/добу.

33) Пацієнтам ВІТ, які перебувають у нестабільному складному стані, особливо тим, хто страждає на печінкову і ниркову недостатність, не слід вводити парентерально ГЛН-дипептид. (Рис.6). (R29, клас А, сильний консенсус, 92 %)

Коментар

Починаючи з 1990-х років у численних дослідженнях було відзначено переваги щодо зниження частоти інфекційних ускладнень, зменшення смертності та зниження лікарняних витрат, що нещодавно було підтверджено в аналізі РКД, проведених після 2000 року, з використанням ГЛН як компоненту нутритивної підтримки [84].

У комбінованому аналізі [84] у більшості одноцентрових досліджень спостерігалось покращення виживаності, тоді як деякі багатоцентрові дослідження не підтвердили це спостереження. У випробуваннях з позитивними результатами використовували ГЛН як компонент загального харчування у стабілізованих пацієнтів. Результати випробування REDOXS [85], з 2×2 -факторним дизайном, викликали занепокоєння з кількох причин, включно із тим фактом, що рандомізація була пов'язана з більшою тяжкістю і з більшою кількістю випадків органної недостатності в групах ГЛН при реєстрації в дослідження, що значною мірою пояснює вищу смертність. Нарешті, метааналіз, що включав лише стабільних пацієнтів, виконаний Stehle et al. [86], виявив користь застосування ГЛН.

34) Високі дози суміші для ЕХ, збагаченої омега-3, не слід вводити болосним шляхом. (R30, клас В, сильний консенсус, 91 %)

Коментар

Зведення результатів усіх досліджень за участю пацієнтів у ВІТ без урахування кількості омега-3

жирних кислот або способу введення (болюсного чи крапельного) не виявило жодної переваги для будь-якої суміші [87]. Glenn and Wischmeyer [88] окремо проаналізували дослідження, в яких оцінювали болюсне чи крапельне введення омега-3 жирних кислот і виявили, що крапельне введення забезпечує скорочення тривалості госпіталізації та тривалості перебування на ШВЛ; навпаки, болюсне введення не асоціювалося з жодними перевагами. Превентивне застосування тієї самої суміші у трьох дослідженнях за участю тяжкохворих пацієнтів з множинними травмами, які перебували на ШВЛ, не асоціювалося з жодними перевагами [89]. Принаймні в одному дослідженні вміст ЕПК і ДГК в мембрані був дуже низьким на початковому рівні й майже не коригувався введенням омега-3 і олії огірочника, що свідчить про те, що ми не знаємо точної кількості омега-3 жирних кислот, яку слід призначати цій категорії пацієнтів.

35) Можна вводити суміші для ЕХ, збагачені омега-3 ЖК в межах харчових доз. (R31, клас 0, сильний консенсус, 95 %)

Коментар

Було виявлено 8 досліджень, присвячених цьому питанню; у чотирьох з них також використовували антиоксиданти. Метааналіз не виявив жодних переваг омега-3 ЖК, але спостерігалася тенденція до збільшення відношення PO_2/FiO_2 (ВР 22,59, 95 % ДІ від -0,88 до -46,05, $p=0,06$). Однак, оскільки воно може швидко змінюватися і залежить від налаштувань вентилятора, водного балансу, положення тіла тощо, відношення PO_2/FiO_2 ймовірно не є найкращою змінною результату [4].

Застосування ентеральних сумішей, збагачених олією огірочника та/або омега-3 ЖК, у пацієнтів з респіраторним дистрес-синдромом дорослих, гострим ураженням легень і сепсисом, мало позитивний вплив на тривалість перебування у лікарні, тривалість перебування на ШВЛ і навіть смертність [4]. Наш метааналіз не виявив суттєвої переваги в оксигенації при застосуванні ентеральних сумішей, збагачених омега-3 жирними кислотами (головним чином ЕПК), гамма-ліноленовою кислотою та антиоксидантами порівняно з контрольними групами, які отримували суміші, збагачені ліпідами [4].

36) Високі дози ентеральних сумішей, збагачених омега-3, не слід застосовувати регулярно. (R32, клас В, консенсус, 90%)

Коментар

У post-hoc аналізі дослідження MetaPlus [90], в якому застосовували ГЛН, ЕПК/ДГК і антиоксиданти у пацієнтів у критичному стані, лише зміна співвідношення ЕПК + ДГК/ТДЛ від вихідного рівня до 4-го дня була статистично значущо

пов'язана з шестимісячною смертністю (ВР 1,18, 95 % ДІ 1,02–1,35, $p=0,021$), що свідчить про шкідливий вплив цих поживних речовин на пацієнтів у ВІТ. Слід зазначити, що цей негативний ефект був відсутній у попередніх дослідженнях за участю пацієнтів з гострим ураженням легень або респіраторним дистрес-синдромом дорослих.

37) Парентеральні ліпідні емульсії, збагачені ЕПК + ДГК (доза риб'ячого жиру 0,1–0,2 г/кг/добу), можна вводити пацієнтам, які отримують ПХ. (Рис.6). (R33, оновлення, клас 0, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Нещодавно у кількох дослідженнях було відзначено біологічні ефекти, клінічні переваги і безпеку ліпідних емульсій зі зниженим вмістом 18-вуглецевих омега-6 ЖК. Слід уникати використання внутрішньовенних жирових емульсій виключно на основі соєвої олії (багатої 18-вуглецевими омега-6 ЖК) через їх можливу прозапальну дію [2]. Випускаються альтернативні ліпідні емульсії, зокрема джерела, що містять оливкову олію, риб'ячий жир і кокосову олію (ТСЛ) у різних комбінаціях [76]. Сьогодні ми глибше розуміємо механізм дії омега-3 ЖК з риб'ячого жиру [91] і знаємо про позитивний вплив риб'ячого жиру на функцію органів (нирок, печінки, м'язів) [92]. Опубліковано нові випробування і метааналіз застосування ПХ, що містить риб'ячий жир, у тяжкохворих і хірургічних пацієнтів [93]. Деякі метааналізи об'єднують випробування ентерального і парентерального застосування риб'ячого жиру в пацієнтів у критичному стані [94, 95]. Результати кожного з цих метааналізів вказують на перевагу риб'ячого жиру з точки зору клінічної користі. У метааналізі 24 РКД, виконаному Pradelli et al. [96], порівнювали суміш для ПХ, збагачену риб'ячим жиром, зі стандартною сумішшю (не збагаченою риб'ячим жиром) для ПХ у дорослих пацієнтів у ВІТ. У тяжкохворих пацієнтів у ВІТ застосування риб'ячого жиру призводило до зниження частоти інфекцій (ВР 0,65, 95 % ДІ 0,46–0,94), ТПЛ у ВІТ (-2,14 днів, 95% ДІ від -3,89 до -0,40) і тривалості перебування в лікарні (-3,98 днів, 95 % ДІ від -6,90 до -1,06), але до незначного зниження показника 30-денної смертності в усіх пацієнтів у ВІТ (ВР 0,90, 95 % ДІ 0,69–1,16). За даними аналізу економічної ефективності парентеральне застосування риб'ячого жиру знижує загальні лікарняні витрати (порівняно зі стандартним ПХ) у всіх шести розглянутих країнах.

38) Щоб забезпечити метаболізм субстратів, слід щодня надавати мікроелементи (тобто мінерали й вітаміни) разом з ПХ. (Рис.6). (R34, клас В, сильний консенсус, 100 %)

Коментар

Додавання мікронутрієнтів з метою забезпечення повного спектра мікроелементів і вітамінів є невід'ємним компонентом нутритивної підтримки, як зазначено в настановах від 2009 р. [2]. Препарати для парентерального та ентерального харчування відрізняються тим, що доступні розчини для ПХ не містять мікронутрієнтів з міркувань стабільності, що вимагає їх окремого призначення [2]. Дослідження ПХ з додаванням мікронутрієнтів чи без нього не проводилися.

Рівні деяких мікронутрієнтів у крові під час запальної відповіді є нижчими за норму, отже, вплив їхнього додавання важко інтерпретувати. Останні дані свідчать про те, що постійно низькі концентрації цинку можуть стати важливим біомаркером несприятливих наслідків сепсису [97].

Ми рекомендуємо імізацію мікронутрієнтів в умовах хронічного і гострого дефіциту. Безперервна замісна ниркова терапія протягом більш як двох тижнів є новою причиною гострого дефіциту мікронутрієнтів, зокрема серйозного дефіциту міді, що може пояснити розвиток небезпечних для життя ускладнень у пацієнтів, які потребують цієї терапії [98].

39) За відсутності доведеного дефіциту не слід застосовувати антиоксиданти у вигляді високодозової монотерапії або комбінованої терапії. (Рис.6) (R35, оновлення, клас А, сильний консенсус, 100 %)

Коментар

Високоякісні РКД, у яких оцінювали високі дози селену [99], вітаміну D [100, 101], вітаміну С [102-108] і комбінації вітаміну С та тіаміну [109], не виявили жодної клінічної користі таких втручань.

40) Статус вітаміну D (25(OH)D) можна визначити у всіх пацієнтів, які мають ризик виснаження або дефіциту вітаміну D. (Рис.6) (R36, оновлення, клас GPP, сильний консенсус, 100 %)

Коментар

Вітамін D3 може синтезуватися в організмі людини в достатній кількості за умови впливу сонячного світла і нормальної роботи печінки та нирок. Вітамін D3 має рецептори, які зв'язуються з ядрами, і велика кількість генів знаходиться під прямим чи опосередкованим контролем цього вітаміну. Гіповітаміноз D є поширеним сезонним явищем у загальній популяції, тоді як низькі концентрації вітаміну D у плазмі крові неодноразово спостерігалися у пацієнтів у критичному стані. У цих пацієнтів дефіцит був пов'язаний з поганим результатом, включно із надмірною смертністю,

більшою тривалістю перебування у лікарні, вищою захворюваністю на сепсис і тривалішим перебуванням на ШВЛ [110]. Існує невизначеність щодо дозування і часу прийому вітаміну D. Тому ця рекомендація замінює 2 рекомендації (R36 і R37), пов'язані з дозуванням у попередніх настановах.

3.3 Спеціалізоване медичне харчування в особливих випадках (Рис.7)

3.3.1 Неінтубований пацієнт

41) У неінтубованих пацієнтів, які не досягають цільової енергетичної норми за допомогою перорального харчування, спочатку слід розглянути застосування пероральних харчових добавок, а потім ЕХ. (R41, клас GPP, сильний консенсус, 96 %)

Коментар

Reeves et al. [111] описали споживання енергії та білка пацієнтами з респіраторним дистрес-синдромом дорослих, які перебували на неінвазивній ШВЛ. З цього невеликого дослідження зроблено висновок, що пероральне харчування було неадекватним при збільшенні часу перебування на неінвазивній ШВЛ. Загалом 78 % пацієнтів отримали покриття менше 80 % вимог. Автори рекомендували направляти пацієнтів, у яких виявлено проблеми з ковтанням, на оцінку ковтання, щоб запобігти розвитку ускладнень, пов'язаних з пероральним харчуванням.

42) У неінтубованих пацієнтів з дисфагією слід розглянути застосування їжі з адаптованою консистенцією. Якщо буде доведено, що ковтання небезпечне, слід призначити ЕХ. (R42, клас GPP, сильний консенсус, 94 %)

Коментар

Екстубація перешкоджає пероральному харчуванню, при цьому повідомляється про високу частоту дисфункції ковтання (від 10 до 67,5 %, із середнім показником близько 50 %, не зважаючи на різний час і методи, що використовуються для оцінки дисфагії) [112]. Цей післяекстубаційний розлад ковтання може тривати до 21 дня, переважно у людей літнього віку і після тривалої інтубації. Отже, через 21 день після екстубації у 24 % пацієнтів літнього віку було відзначено залежність від зонда для годування [113]. Наразі 29 % із 446 пацієнтів у ВІТ мають тривалий постекстубаційний розлад ковтання на момент виписки, а деякі постекстубаційні розлади ковтання виявляють через 4 місяці після виписки [114]. Ті ж автори, які описали інструменти для діагностики постекстубаційного розладу ковтання, також пропонують використовувати згущену їжу для збільшення перорального споживання.

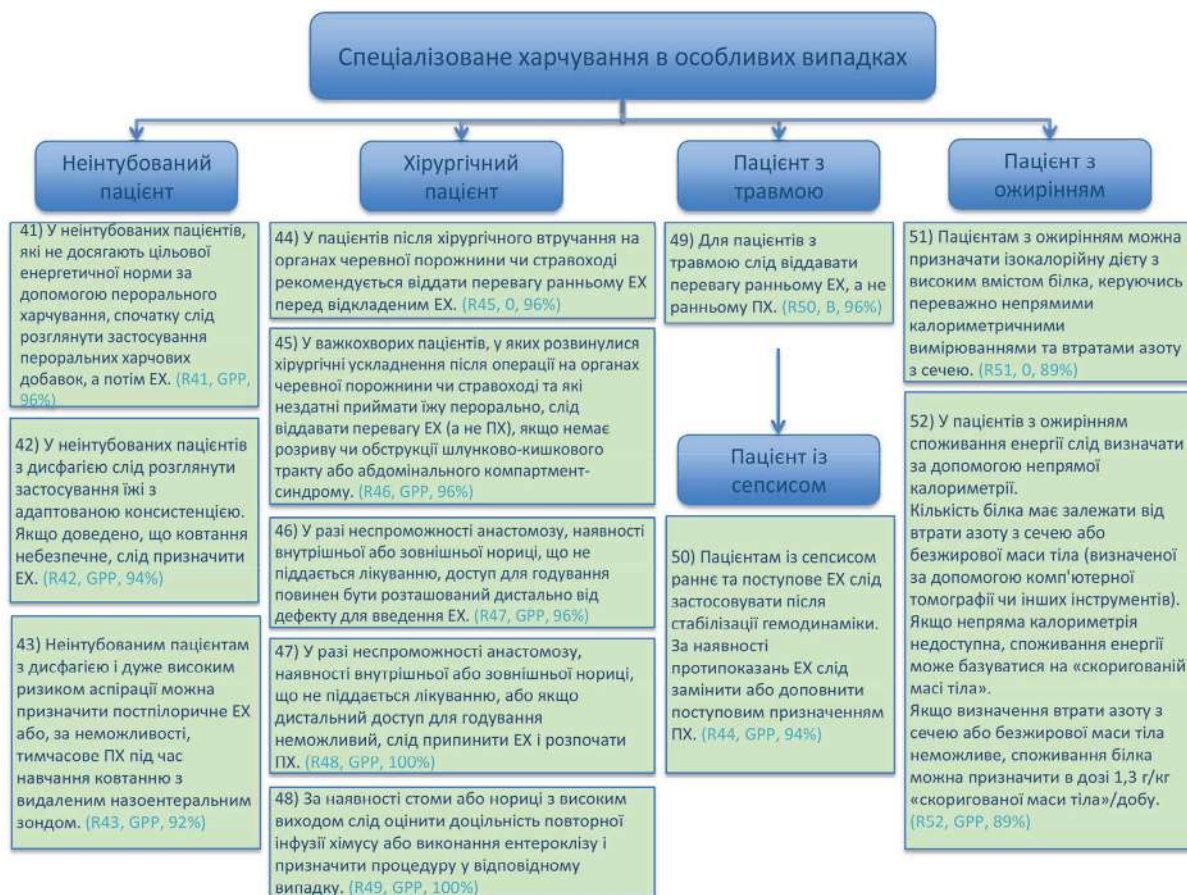


Рис. 7. Спеціалізоване медичне харчування в особливих випадках. Скорочення: див. рис.1.

43) Неінтубованим пацієнтам з дисфагією і дуже високим ризиком аспірації можна призначити постпілоричне ЕХ або, за неможливості, тимчасове ПХ під час навчання ковтанню з видаленням назоентеральним зондом. (R43, клас GPP, сильний консенсус, 92 %)

Коментар

Пероральне харчування часто призначають 25–45 % пацієнтів у ВІТ у перші чотири дні, але за результатами опитування Nutrition Day ICU воно не забезпечує потреби в енергії чи білку [6]. Ця популяція включає пацієнтів, госпіталізованих для моніторингу, пацієнтів, які перебувають на неінвазивній ШВЛ, і пацієнтів після інтубації/трахеостомії.

У когортному дослідженні було відзначено, що після трахеостомії більшість пацієнтів повернулися до перорального харчування, але час до початку перорального харчування корелював зі збільшенням часу до деканюляції, а збільшення часу до деканюляції корелювало зі збільшенням тривалості перебування в лікарні [115]. Додаткове ПХ не було предметом ретельного дослідження у цій популяції.

3.3.2 Хірургічний пацієнт (Рис.7)

44) У пацієнтів після хірургічного втручання на органах черевної порожнини чи стравоході рекомендується віддати перевагу ранньому ЕХ, а не відкладеному ЕХ. (R45, клас 0, сильний консенсус, 96 %)

Коментар

Ми виконали метааналіз ЕХ у порівнянні з відсутністю харчування протягом перших 48 годин, який не виявив чіткої користі від ЕХ у цій підгрупі пацієнтів, при цьому спостерігалася тенденція до зменшення частоти інфекційних ускладнень (ВР 0,47, 95 % ДІ 0,20–1,07, p=0,07) [4]. Слід зазначити, що наявність кишкового анастомозу або повторного анастомозу за відсутності неспроможності не має затримувати початок ЕХ.

45) У тяжкохворих пацієнтів з хірургічними ускладненнями після операції на органах черевної порожнини чи стравоході, та які нездатні приймати їжу перорально, слід віддавати перевагу ЕХ (а не ПХ), якщо немає розриву чи обструкції шлунково-кишкового тракту або абдомінального компарт-

мент-синдрому. (Рис.7) (R46, клас GPP, сильний консенсус, 96 %)

Коментар

Резекція стравоходу зазвичай призводить до втрати функції нижнього стравохідного сфінктера, отже, зумовлює значне підвищення ризику аспірації. Тому численні центри дотримуються стратегії «нічого через рот» (nil per os), використовуючи ЕХ через хірургічну єюностому. Ми виявили два РКД, де оцінювали раннє ЕХ через хірургічну єюностому у пацієнтів, які перенесли резекцію стравоходу (в одному випадку досліджувана група включала інших пацієнтів, які перенесли операцію на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, не обмежену лише резекцією стравоходу), результати яких свідчили про потенційно сприятливий вплив на запальний стан у порівнянні з раннім ПХ і нижчу частоту інфекцій порівняно з відкладеним ЕХ. В одному великому ретроспективному дослідженні, у якому порівнювали раннє ЕХ через хірургічну єюностому з раннім ПХ, було відзначено зниження частоти небезпечних для життя ускладнень і скорочення післяопераційного перебування в лікарні [116].

46) У разі неспроможності анастомозу, наявності внутрішньої або зовнішньої нориці, що не піддається лікуванню, доступ для годування повинен бути розташований дистально від дефекту для введення ЕХ. (R47, клас GPP, сильний консенсус, 96%)

Стосовно наступного твердження докази відсутні, але на основі загальних і патофізіологічних міркувань можна заявити, що у будь-якому випадку хірургічні ускладнення, що призводять до витоку шлунково-кишкового вмісту в черевну порожнину, мають призвести до призупинення/припинення ЕХ. Під час розвитку таких ускладнень пацієнти зазвичай страждають на значний дефіцит енергії. Тому слід якомога раніше призначити ПХ після повторної операції, якщо таку проблему очевидно неможливо вирішити протягом наступних днів, але починати з повільної швидкості інфузії. У цих випадках слід встановити доступ для ентєрального харчування дистально від витоку. У кількох повідомленнях про випадки описано ішемію тонкого кишечника, асоційовану з раннім (у деяких випадках агресивним) ЕХ через хірургічну єюностому [117, 118]. У цих випадках потрібне ретельне спостереження за появою абдомінальних симптомів, а також рекомендоване лише безперервне введення і повільне збільшення швидкості ЕХ через єюностому.

47) У разі неспроможності анастомозу, наявності внутрішньої або зовнішньої нориці, що не піддається лікуванню, або якщо дистальний доступ для годування неможливий,

слід припинити ЕХ і розпочати ПХ. (R48, клас GPP, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Було виявлено два дослідження, в яких порівнювали раннє ЕХ та раннє ПХ при плановій операції на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту [119-121]. У підгруповому аналізі дослідження EPaNIC порівнювали раннє і пізнє ПХ у пацієнтів, які перенесли ускладнену операцію на легенях/стравоході та органах черевно-тазової області. При застосуванні пізнього ПХ спостерігалось зниження частоти інфекцій порівняно із раннім ПХ (29,9% проти 40,2%, $p=0,01$) без різниці в показниках смертності, тоді як усі ці пацієнти практично не отримували ЕХ протягом 7 днів дослідження [14]. Останнє спостереження, швидше за все, слід інтерпретувати як шкідливий ефект раннього повноцінного годування, також відзначений у кількох інших недавніх дослідженнях.

48) За наявності стоми або нориці з високим виходом слід оцінити доцільність повторної інфузії хімусу або виконання ентєроклізу і призначити процедуру у відповідному випадку. (Рис.7) (R49, клас GPP, сильний консенсус, 100%)

Коментар

У багатьох випадках складних операцій на органах черевної порожнини погіршується переносимість ЕХ. Крім того, може виникнути порушення травлення та/або мальабсорбція, зумовлені типом хірургічного втручання. Тому слід розглянути можливість своєчасного (додаткового) ПХ, щоб уникнути тривалого дефіциту поживних речовин. В окремих ситуаціях за наявності стоми чи нориці з високим виходом слід розглянути можливість повторної інфузії хімусу або ентєролізу/розчинення нориць [122].

3.3.3 Пацієнт з травмою (Рис.7)

49) Для пацієнтів з травмою слід віддавати перевагу ранньому ЕХ, а не ранньому ПХ. (R50, клас В, сильний консенсус, 96%)

Коментар

Наш метааналіз, що включає три дослідження, показав зниження тривалості перебування у лікарні (ВР -0,47, 95% ДІ від -7,57 до -1,71, $p=0,002$) і тенденцію до зниження смертності (ВР 0,69, 95% ДІ 0,39–1,23, $p=0,21$), коли призначали раннє ЕХ, а не раннє ПХ, при цьому не спостерігалось різниці в частоті виникнення пневмонії [4].

Більшість пацієнтів з травмою не мають недостатності харчування на момент госпіталізації (клас С за шкалою SGA у 6 %), але недостатність харчування може виникати під час перебування у ВІТ (збільшення до класу В за шкалою SGA) [123].

Kompan et al. [124] порівняли раннє ЕХ з раннім ПХ з наступним призначенням ЕХ у пацієнтів з множинними травмами, і виявили значне зниження частоти пневмонії та тривалості перебування у ВІТ, але не показників перебування в лікарні та смертності. Fan et al. [125] порівнювали три групи: раннє ЕХ, раннє ПХ та ЕХ з наступним призначенням додаткового ПХ. У групі раннє ЕХ + додаткове ПХ частота ускладнень і показник смертності значно знизилася, а нутритивний статус і клінічні результати покращилися. Попередній метааналіз [126] показав, що раннє ЕХ зумовлює зменшення смертності. Оскільки у цій популяції відбувається велика втрата білка (20–30 г/л черевної рідини), можна розглянути збільшення споживання білка (максимальна доза 1,5–2 г/кг/добу) [127].

3.3.4 Пацієнт із сепсисом (Рис.7)

50) Пацієнтам із сепсисом раннє та поступове ЕХ слід застосовувати після стабілізації гемодинаміки. За наявності протипоказань ЕХ слід замінити або доповнити поступовим призначенням ПХ. (R44, клас GPP, сильний консенсус 94%)

Коментар

Elke et al. [128] проаналізували дані 2270 пацієнтів із сепсисом і пневмонією, які перебували у ВІТ довше 3 днів, і виявили негативний ефект відсутності нутритивної підтримки. Збільшення кількості калорій і білка на добу асоціювалося зі зниженням показника 60-денної смертності та збільшенням кількості днів без ШВЛ. Не було виявлено відмінностей між раннім і пізнім початком ЕХ [129]. Порівняння гіпокалорійного чи трофічного ЕХ також не показало відмінностей у виживаності [130]. Щоб запобігти перевищенню норми калорій, застосовується прагматичний підхід, а саме призначення ЕХ як першого вибору для нутритивної підтримки пацієнтів протягом перших 3–4 днів перебування у ВІТ. Якщо цей підхід неможливий або виявляється неоптимальним після 3 днів, слід призначити ПХ у дозі приблизно до половини прогнозованих або вимірених енергетичних потреб, а ЕХ розпочати, як тільки дозволить клінічний стан пацієнта. Weijs et al. повідомили про відсутність покращення у пацієнтів з сепсисом при отриманні підвищеної дози (1,2 г/кг/добу) білка порівняно з пацієнтами без сепсису [55].

Септичний шок: порушення перфузії вісцерального кровотоку може додатково посилитися введенням ЕХ і призвести до ішемії кишечника [131]. ЕХ слід починати після успішної реанімації [132]. У пацієнтів із сепсисом слід якомога раніше розпочати частину (20–50 %) повноцінної нутритивної підтримки, щоб «відкрити» ентеральний шлях; потім кількість суміші слід поступово збільшувати від-

повідно до переносимості ШКТ, щоб досягти оптимальної нутритивної підтримки після покращення стану пацієнтів. Якщо це неможливо організувати на тривалий період часу, слід призначити ПХ.

3.3.5 Пацієнт з ожирінням (Рис.7)

51) Пацієнтам з ожирінням можна призначити ізокалорійну дієту з високим вмістом білка, керуючись переважно непрямими калориметричними вимірюваннями і втратами азоту з сечею. (R51, клас 0, consensus, 89%)

Коментар

Пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням все частіше потрапляють до ВІТ. Dickerson et al. [127] узагальнили надані рекомендації [27]. За даними проекту Nutrition Day існує велика різниця в поширеності в різних країнах [7]. Якщо у багатьох ВІТ гіпокалорійна нутритивна терапія є обов'язковою [7], ми рекомендуємо вимірювати витрати енергії за допомогою непрямой калориметрії і втрати азоту з сечею, щоб визначити енергетичні потреби і потреби в білку, оскільки прогнозні рівняння є неточними. Пацієнти з ожирінням, визначеним на основі ІМТ, являють собою неоднорідну групу. Високий ІМТ може бути пов'язаний із надзвичайно тренуваною м'язовою масою, як у бодибілдерів, на одному кінці спектру, і саркопенічним ожирінням із навіть нижчою м'язовою масою, ніж можна було б очікувати на основі росту, на іншому кінці. М'язова маса пацієнтів з ожирінням значною мірою залежить від рівня їхньої активності. Ще одним фактором, який слід враховувати, є вік. М'язова маса зазвичай досягає максимуму у віці 25–35 років, після чого поступово зменшується. Отже, в особи літнього віку з подібною масою тіла, м'язова маса, швидше за все, буде нижчою (детальна інформація у твердженні №4).

52) У пацієнтів з ожирінням споживання енергії слід визначати за допомогою непрямой калориметрії.

Кількість білка має залежати від втрати азоту з сечею або без жирової маси тіла (визначеної за допомогою комп'ютерної томографії чи інших інструментів).

Якщо непряма калориметрія недоступна, споживання енергії може базуватися на «скоригованій масі тіла».

Якщо визначення втрати азоту з сечею або безжирової маси тіла неможливе, споживання білка можна призначити в дозі 1,3 г/кг «скоригованої маси тіла»/добу. (R52, клас GPP, консенсус, 89%)

Коментар

Якщо непряма калориметрія недоступна, а екскреція азоту не вимірюється, ми пропонуємо

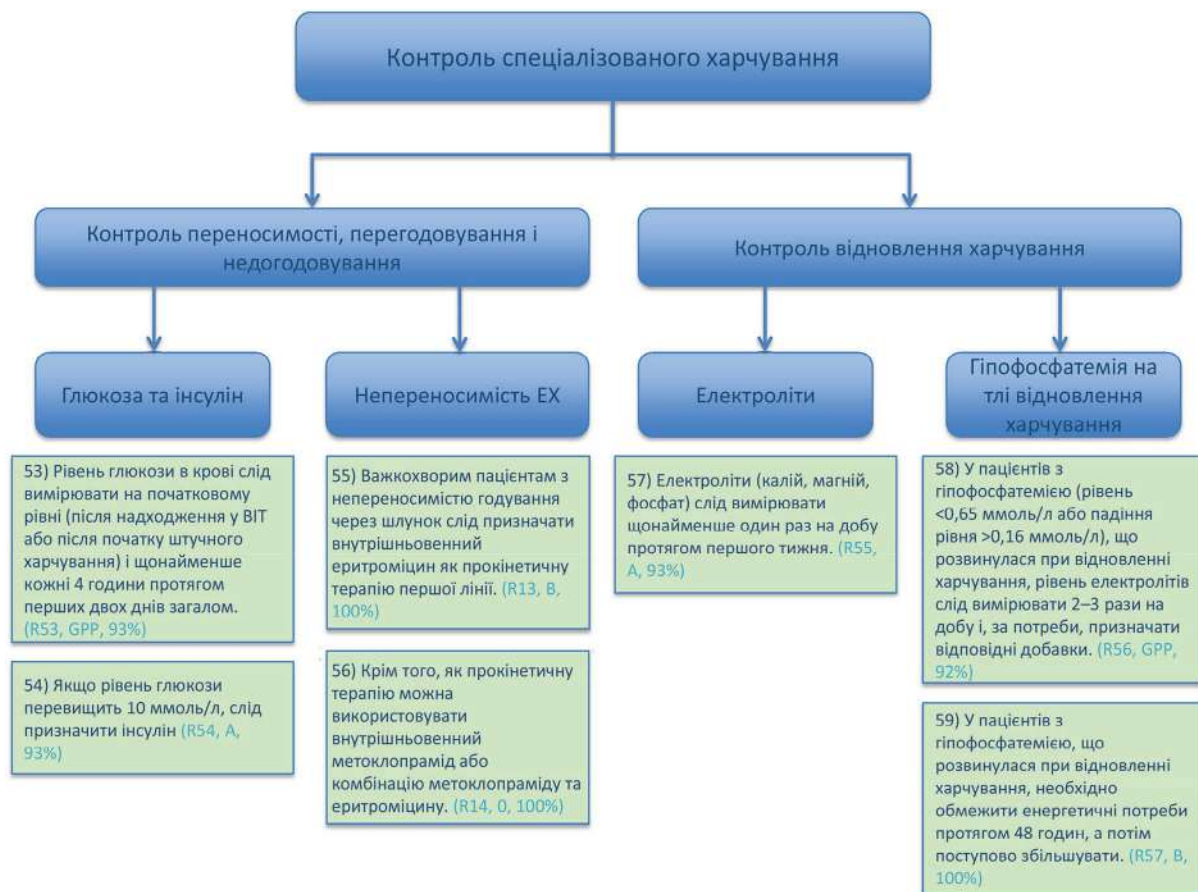


Рис. 8. Контроль спеціалізованого медичного харчування в ВІТ. Скорочення: див. рис. 1.

використовувати ідеальну масу тіла як еталонну масу тіла для пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням. Якщо ІМТ вказує на надмірну вагу або ожиріння, ми пропонуємо зменшити кількість калорій. Еталонна (скоригована) маса тіла має змінитися з фактичної маси тіла на ідеальну масу тіла при ІМТ >25 кг/м². Враховуючи загальну невизначеність, використання як ідеальної маси тіла такої формули $0,9 \times \text{зріст у см} - 100$ (чоловіки) (або -106 (жінки)) забезпечує достатню точність. Такий підхід повністю ігнорує метаболічні потреби жирової тканини та м'язів. Жирова тканина використовує 4,5 ккал/кг/добу, а м'язи – 13 ккал/кг/добу [133]. Частка м'язової маси у надлишкової маси людини з ожирінням може становити приблизно 10%. Прагматичний підхід полягає в додаванні 20–25% надлишкової маси тіла (фактична маса тіла – ідеальна маса тіла) до ідеальної маси тіла для всіх розрахунків енергетичних потреб.

Декілька авторів виступають за контрольоване недоїдання у пацієнтів з ожирінням із забезпеченням відносно вищої дози білка у діапазоні 2–2,5 г/кг/добу (ідеальна маса тіла як еталон) [134].

Особливої уваги вимагають додаткові метаболічні порушення, такі як знижена толерантність

до глюкози, зміна метаболізму ліпідів, нестача поживних мікронутрієнтів і зниження перистальтики кишечника [135]. Рекомендації для всіх пацієнтів у ВІТ щодо раннього ЕХ, переносимості ШКТ і поступового збільшення харчування протягом кількох днів застосовуються так само до пацієнтів з надмірною масою тіла й ожирінням.

3.4 Контроль спеціалізованого харчування (Рис. 8)

3.4.1 Контроль переносимості, надмірного чи недостатнього харчування (також див. рекомендацію №5)

53) Рівень глюкози в крові слід вимірювати на початковому рівні (після надходження у ВІТ або після початку штучного харчування) і щонайменше кожні 4 години протягом перших двох днів загалом. (R53, клас GPP, сильний консенсус, 93%)

Коментар

Результати низки спостережних досліджень підтвердили наявність сильного зв'язку між тяжкою гіперглікемією (>180 мг/дл, 10 ммоль/л) [136], вираженою мінливістю рівня глікемії (коефіцієнт варіа-

ції >20%) [137], легкою гіпоглікемією (<70 мг/дл, 3,9 ммоль/л) [138] і підвищеним показником смертності. Проте результати проспективних випробувань є непереконливими через відмінності в практичних методах і через труднощі в досягненні безпечного та ефективного контролю глікемії. Цільовий рівень глікемії, пов'язаний з найкращим скоригованим результатом, коливається від 80–150 до 140–180 мг/дл (7,8–10 ммоль/л), що відрізняється від фактично досягнутого рівня глюкози в крові [139].

54) Якщо рівень глюкози перевищує 10 ммоль/л, слід застосовувати інсулін. (R54, клас А, сильний консенсус, 93%)

Коментар

Контроль рівня глюкози в крові є важливим і має бути цілеспрямованим. Сучасні настанови рекомендують починати інсулінотерапію, коли рівень глюкози в крові перевищить 150 [43] або 180 мг/дл (10 ммоль/л) [140].

Нестабільним пацієнтам може знадобитися навіть частіше вимірювання, тоді як у разі досягнення стабільної стадії, зазвичай через 48 годин, частоту зазвичай зменшують.

Оцінка і контроль глікемії включає кілька етапів [141]: забір крові, використання аналізатора газів крові або центральних лабораторних аналізаторів (на основі гексокінази), інсулін: внутрішньовенне та безперервне введення у разі постійної нутритивної підтримки (ентеральної або парентеральної) з використанням електричного шприца та інсулінового алгоритму.

55) Важкохворим пацієнтам з непереносимістю шлункового годування слід призначити внутрішньовенний еритроміцин як прокінетичну терапію першої лінії. (R13, клас В, сильний консенсус, 100%)

Коментар

За результатами нашого метааналізу, [4] використання прокінетичних засобів асоціюється з тенденцією до покращення переносимості ентéralного харчування (ВР 0,65, 95% ДІ 0,37–1,14, р=0,14). Це важливо у разі внутрішньовенного введення еритроміцину (зазвичай у дозах 100–250 мг тричі на добу) (ВР 0,58, 95% ДІ 0,34–0,98, р=0,04) протягом 2–4 днів, але не для інших прокінетиків, таких як метоклопрамід (у звичайній дозі 10 мг 2–3 рази на добу). Ефективність еритроміцину або інших прокінетичних засобів знижується на одну третину через 72 години [142], отже через 3 дні їх застосування слід припинити. Наш метааналіз 6 досліджень виявив значну перевагу еритроміцину, тому слід заохочувати його застосування протягом 24–48 годин, оскільки він сприяє моториці шлунка, а якщо все ще зберігається великий (>500 мл) ЗОШ, слід розглянути можливість постпілоричного

годування, а не відмову від ЕХ, якщо немає підозри на нове абдомінальне ускладнення (непрохідність, перфорацію, сильне розтягнення...) [4].

56) Крім того, як прокінетичну терапію можна використовувати внутрішньовенний метоклопрамід або комбінацію метоклопраміду та еритроміцину. (R14, клас 0, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Вимірювання ЗОШ для оцінки шлунково-кишкової дисфункції є стандартною практикою і може допомогти виявити непереносимість ЕХ під час початку ЕХ і збільшення його швидкості. Однак моніторинг встановленого ЕХ з постійним вимірюванням ЗОШ може не знадобитися [143]. Ми пропонуємо відкласти ентéralне харчування, якщо ЗОШ становить >500 мл/6 год. У цій ситуації і якщо обстеження органів черевної порожнини не вказує на гострі абдомінальні ускладнення, слід розглянути можливість застосування прокінетичних засобів. У разі непереносимості сумішей для харчування ASPEN/SCCM [27] та ініціатива «Пережити сепсис» (Surviving Sepsis) [144] рекомендують використовувати прокінетики метоклопрамід (10 мг тричі на добу) та еритроміцин (3–7 мг/кг/добу) (слабка рекомендація, низька якість доказів для ініціативи «Пережити сепсис», а також для ASPEN/SCCM) [27].

3.4.2 Контроль відновлення харчування

57) Електроліти (калій, магній, фосфат) слід вимірювати щонайменше один раз на добу протягом першого тижня. (R55, клас GPP, сильний консенсус, 92%)

Коментар

Синдром відновлення харчування визначають як потенційно фатальні зрушення в балансі рідини та електролітів, які можуть виникати у пацієнтів із тяжкою недостатністю харчування, яким відновлюють штучне харчування. Кожен випадок синдрому відновлення харчування, потенційно смертельного стану, [145] має бути виявлений на ранньому етапі, щоб запобігти розвитку ускладнень [146]. Тому необхідна оцінка нутритивного статусу під час госпіталізації та встановлення графіку вимірювання електролітів, у тому числі фосфатів. Моніторинг показників лабораторних аналізів (таких як електроліти, глікемія, показники функції печінки) має велике значення для запобігання або виявлення серйозних ускладнень, пов'язаних із харчуванням, таких як синдром відновлення харчування або дисфункція печінки, а також для сприяння досягненню нормоглікемії та нормальних значень електролітів.

58) У пацієнтів з гіпофосфатемією (рівень <0,65 ммоль/л або зниження >0,16 ммоль/л), що

розвинулася при відновленні харчування, рівень електролітів слід вимірювати 2–3 рази на добу і, за потреби, призначати відповідні добавки. (R56, клас GPP, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Повторне вимірювання рівнів Р, К і Mg під час початку харчування в пацієнтів у критичному стані важливе для виявлення розвитку синдрому відновлення харчування, зокрема тому, що серед тяжкохворих пацієнтів електролітні порушення після відновлення годування не обмежуються пацієнтами з явною недостатністю харчування.

59) У пацієнтів з гіпофосфатемією, що розвинулася при відновленні харчування, необхідно обмежити подачу енергії протягом 48 годин, а потім поступово збільшувати. (R57, клас В, сильний консенсус, 100%)

Коментар

Виникнення гіпофосфатемії при відновленні харчування може сприйматися як попереджувальний сигнал. У РКД, проведеному Doig et al., протокольне обмеження калорійності протягом 48 годин у пацієнтів, у яких розвинулася гіпофосфатемія після відновлення харчування, призвело до збільшення виживаності, попри однакове застосування добавок фосфатів в обох групах [147]. Слід розглянути повільне досягнення цільових показників енергії протягом перших 72 годин, яке також називається обмеженням калорійності, щоб полегшити контроль електролітних порушень, якщо очікується або виявляється синдром відновлення харчування [148]. Слід зазначити, що в той час, коли в пацієнтів у критичному стані зазвичай визначають рівні калію, визначення рівня фосфату менш поширене. Невиявлений швидкий розвиток тяжкої гіпофосфатемії може призвести до смерті після початку харчування, оскільки пацієнти, які надходять у ВІТ, часто страждають від недостатності харчування до або під час госпіталізації. Нещодавнє дослідження раннього обмеження калорій показало, що зміни рівнів електролітів менш ймовірні при обережному початку харчування, що було підтверджено результатами ретроспективного дослідження [149].

Надійшла до редакції / Received: 19.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.01.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

Подяка

Ми хотіли б висловити подяку Саймону Дж.В. Очковські (Simon JW Oczkowski) та Валіду Алхазані (Waleed Alhazzani) з кафедри медицини, відділення реанімації та кафедри клінічної епідеміології та біостатистики, Університет МакМастера, Гамільтон, Канада, за внесок у підготовку оригінальної настанови ESPEN з харчування в умовах ВІТ.

REFERENCES

1. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2006;25:210-23.
2. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2009;28:387-400.
3. Bischoff SC, Singer P, Koller M, Barazzoni R, Cederholm T, van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers. *Clinical Nutrition*. 2015;34:1043-51.
4. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38:48-79.
5. Singer P, Weinberger H, Tadmor B. Which Nutritional Regimen for the Comorbid Complex Intensive Care Unit Patient? World review of nutrition and dietetics: S. KARGER AG; 2012. p. 169-78.
6. Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care*. 2017;21:316-.
7. Bendavid I, Singer P, Theilla M, Themessl-Huber M, Sulz I, Mouhieddine M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clinical Nutrition*. 2017;36:1122-9.
8. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003;22:321-36.
9. Ellia M. The 'MUST' report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. *Reddich: BAPEN*; 2003.
10. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care*. 2011;15:R268-R.
11. Arabi YM, Preiser J-C. A critical view on primary and secondary outcome measures in nutrition trials. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1875-7.
12. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJJ, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;41:744-58.
13. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive care medicine*. 2017;43:380-98.
14. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:506-17.
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56:M146-M57.
16. Cederholm T, Bosaes J, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015;34:335-40.
17. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10:207-17.
18. Wischmeyer PE, San-Millan I. Winning the war against ICU-acquired weakness: new innovations in nutrition and exercise physiology. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3:S6-S.
19. Looijaard WGP, Dekker IM, Stapel SN, Girbes ARJ, Twisk JWR, Oudemans-van Straaten HM, et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2016;20:386-.
20. Thibault R, Makhlouf A-M, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective

- observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:1445-53.
21. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:547-58.
 22. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the Accuracy of Nutritional Assessment Techniques Applied To Hospitalized Patients: Methodology and Comparisons. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1984;8:153-9.
 23. Fan E, Ciesla ND, Truong AD, Bhoopathi V, Zeger SL, Needham DM. Inter-rater reliability of manual muscle strength testing in ICU survivors and simulated patients. *Intensive care medicine*. 2010;36:1038-43.
 24. Reis de Lima e Silva R, Porto Sabino Pinho C, Galvão Rodrigues I, Gildo de Moura Monteiro Júnior J. [Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients]. *Nutr Hosp*. 2014;31:1278-85.
 25. Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, Gomez Perez S, Freels S, Troy KL, et al. Exploitation of diagnostic computed tomography scans to assess the impact of nutrition support on body composition changes in respiratory failure patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:880-5.
 - 26] Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2016;20:117-.
 27. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *Critical Care Medicine*. 2016;44:390-438.
 28. Mahadeva S, Malik A, Hilmi I, Qua C-S, Wong C-H, Goh K-L. Transnasal Endoscopic Placement of Nasoenteric Feeding Tubes: Outcomes and Limitations in Non-Critically Ill Patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2008;23:176-81.
 29. Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian Critical Care Nutrition Guidelines in 2013. *Nutrition in Clinical Practice*. 2013;29:29-43.
 30. Chowdhury AH, Murray K, Hoad CL, Costigan C, Marciani L, Macdonald IA, et al. Effects of Bolus and Continuous Nasogastric Feeding on Gastric Emptying, Small Bowel Water Content, Superior Mesenteric Artery Blood Flow, and Plasma Hormone Concentrations in Healthy Adults: A Randomized Crossover Study. *Ann Surg*. 2016;263:450-7.
 31. Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018;21:116-20.
 32. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46:12-41.
 33. Reignier J, Plantejeve G, Mira JP, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *The Lancet Respiratory medicine*. 2023.
 34. Pardo E, Lescot T, Preiser J-C, Massanet P, Pons A, Jaber S, et al. Association between early nutrition support and 28-day mortality in critically ill patients: the FRANS prospective nutrition cohort study. *Crit Care*. 2023;27:7-.
 35. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet (London, England)*. 2018;391:133-43.
 36. Albrecht HC, Trawa M, Gretschel S. Nonocclusive mesenteric ischemia associated with postoperative jejunal tube feeding: Indicators for clinical management. *J Int Med Res*. 2020;48:300060520929128-.
 37. Murthy TA, Plummer MP, Tan E, Chapman MJ, Chapple L-aS. Higher versus lower enteral calorie delivery and gastrointestinal dysfunction in critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2022;41:2185-94.
 38. Vijayaraghavan R, Maiwall R, Arora V, Choudhary A, Benjamin J, Aggarwal P, et al. Reversal of Feed Intolerance by Prokinetics Improves Survival in Critically Ill Cirrhosis Patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67:4223-33.
 39. Jenkins B, Calder PC, Marino LV. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in critically ill adults. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2022;49:92-102.
 40. Bordejé ML, Montejo JC, Mateu ML, Solera M, Acosta JA, Juan M, et al. Intra-Abdominal Pressure as a Marker of Enteral Nutrition Intolerance in Critically Ill Patients. The PIANE Study. *Nutrients*. 2019;11:2616.
 41. Reintam Blaser A, Padar M, Mändul M, Elke G, Engel C, Fischer K, et al. Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients – A prospective multicenter observational study (iSOFA study). *Clinical Nutrition*. 2021;40:4932-40.
 42. Zusman O, Kagan I, Bendavid I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Predictive equations versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: A retrospective validation. *Clinical Nutrition*. 2019;38:1206-10.
 43. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of Estimation Methods for Resting Metabolic Rate in Critically Ill Adults. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2008;33:27-36.
 44. Tatuco-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of Underprescription or Overprescription of Energy Needs in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults as Determined by Indirect Calorimetry. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;40:212-25.
 45. Graf S, Pichard C, Genton L, Oshima T, Heidegger CP. Energy expenditure in mechanically ventilated patients: the weight of body weight! *Clinical nutrition*. 2017;36:224-8.
 46. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. 2011;37:601-9.
 47. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;40:242-9.
 48. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet*. 2013;381:385-93.
 49. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, Claudius C, Pedersen UG, Hein-Rasmussen R, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Medicine*. 2017;43:1637-47.
 50. Stapel SN, de Grooth H-JS, Alimohamad H, Elbers PWG, Girbes ARJ, Weijs PJM, et al. Ventilator-derived carbon dioxide production to assess energy expenditure in critically ill patients: proof of concept. *Crit Care*. 2015;19:370-.
 51. Oshima T, Graf S, Heidegger C-P, Genton L, Pugin J, Pichard C. Can calculation of energy expenditure based on CO(2) measurements replace indirect calorimetry? *Crit Care*. 2017;21:13-.
 52. Berger MM, Pichard C. Understanding the Causes of Death in INTACT by Braunschweig et al. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39:144-.
 53. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: Depends on how you slice the cake!*. *Critical Care Medicine*. 2011;39:2619-26.
 54. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Crit Care*. 2014;18:R45-R.
 55. Weijs PJM, Looijaard WGPM, Beishuizen A, Girbes ARJ, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18:701-.
 56. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20:367-.
 57. Iapichino G, Radrizzani D, Armani S, Noto A, Spanu P, Mistraretti G. Metabolic treatment of critically ill patients: energy balance and substrate disposal. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:533-41.
 58. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clinical Nutrition*. 2006;25:37-44.
 59. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly J-P, Cayeux Rn M-C, Delarue J, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clinical Nutrition*. 2005;24:502-9.
 60. Heyland DK, Patel J, Compher C, Rice TW, Bear DE, Lee ZY, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2023;401:568-76.
 61. Lin J, Chen W, Ye X, Lv C, Liu Y, Jiang X, et al. Trajectories of protein intake and 28-day mortality in critically ill patients: A secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2022;41:1644-50.

62. Koekkoek WAC, van Setten CH, Olthof LE, Kars JCN, van Zanten ARH. Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2019;38:883-90.
63. Gamrin-Gripenberg L, Sundström-Rehal M, Olsson D, Grip J, Wernerman J, Rooyackers O. An attenuated rate of leg muscle protein depletion and leg free amino acid efflux over time is seen in ICU long-stayers. *Crit Care*. 2018;22:13.
64. Deutz NEP, Singer P, Wierzchowska-McNew RA, Viana MV, Ben-David IA, Pantet O, et al. Comprehensive metabolic amino acid flux analysis in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2021;40:2876-97.
65. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery*. *Critical Care Medicine*. 2009;37:2499-505.
66. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388:1377-88.
67. Bier DM, Brosnan JT, Flatt JP, Hanson RW, Heird W, Hellerstein MK, et al. Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999;53:s177-s8.
68. Thorell A, Rooyackers O, Myrenfors P, Soop M, Nygren J, Ljungqvist OH. Intensive Insulin Treatment in Critically Ill Trauma Patients Normalizes Glucose by Reducing Endogenous Glucose Production. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:5382-6.
69. Tappy L, Schwarz J-M, Schneiter P, Cayeux C, Revelly J-P, Fagerquist CK, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 1998;26:860-7.
70. Han Y-Y, Lai S-R, Partridge JS, Wang MY, Sulo S, Tsao F-W, et al. The clinical and economic impact of the use of diabetes-specific enteral formula on ICU patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*. 2017;36:1567-72.
71. Mesejo A, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care*. 2015;19:390-.
72. Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016;19:111-5.
73. Elwyn DH. Protein and energy requirements: effect of clinical state. *Clinical Nutrition*. 1993;12:S44-S51.
74. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clinical Nutrition*. 2019;38:584-93.
75. Boustie E, van Blokland D, Lammers HJW, van Zanten ARH. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70:1443-50.
76. Calder PC, Adolph M, Deutz NE, Grau T, Innes JK, Klek S, et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical Nutrition*. 2018;37:1-18.
77. Fürst P, Albers S, Stehle P. Availability of glutamine supplied intravenously as alanylglutamine. *Metabolism*. 1989;38:67-72.
78. Rousseau A-F, Losser M-R, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional therapy in major burns. *Clinical Nutrition*. 2013;32:497-502.
79. Heyland DK, Wibbenmeyer L, Pollack JA, Friedman B, Turgeon AF, Eshraghi N, et al. A Randomized Trial of Enteral Glutamine for Treatment of Burn Injuries. *N Engl J Med*. 2022;387:1001-10.
80. Gonzalez MR, Fleuchot B, Laucciello L, Jafari P, Applegate LA, Raffoul W, et al. Effect of Human Burn Wound Exudate on *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *mSphere*. 2016;1:e00111-15.
81. Azman M, Mohd Yunus MR, Sulaiman S, Syed Omar SN. Enteral glutamine supplementation in surgical patients with head and neck malignancy: A randomized controlled trial. *Head & Neck*. 2015;37:1799-807.
82. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:591-7.
83. van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU. *JAMA*. 2014;312:514.
84. Pasin L, Landoni G, Zangrillo A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2013;369:482-4.
85. Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, et al. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:401-9.
86. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;17:75-85.
87. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine*. 2014;40:504-12.
88. Glenn JOH, Wischmeyer PE. Enteral fish oil in critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2014;17:116-23.
89. Kagan I, Cohen J, Stein M, Bendavid I, Pinsker D, Silva V, et al. Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Medicine*. 2015;41:460-9.
90. Hofman Z, Swinkels S, van Zanten ARH. Glutamine, fish oil and antioxidants in critical illness: MetaPlus trial post hoc safety analysis. *Ann Intensive Care*. 2016;6:119-.
91. Calder PC, Waitzberg DL, Klek S, Martindale RG. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44 Suppl 1:S21-s7.
92. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2023;26:129-37.
93. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RAC, Rosenthal MD, et al. ω-3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44:44-57.
94. Wang C, Han D, Feng X, Wu J. Omega-3 fatty acid supplementation is associated with favorable outcomes in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48:300060520953684.
95. Wang H, Su S, Wang C, Hu J, Dan W, Peng X. Effects of fish oil-containing nutrition supplementation in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Burns & trauma*. 2022;10:tkac012.
96. Pradelli L, Klek S, Mayer K, Omar Alsaleh AJ, Rosenthal MD, Heller AR, et al. Omega-3 fatty acid-containing parenteral nutrition in ICU patients: systematic review with meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Crit Care*. 2020;24:634.
97. Hoeger J, Simon T-P, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients – A pilot study. *PLoS One*. 2017;12:e0176069-e.
98. Ben-Hamouda N, Charrière M, Voirol P, Berger MM. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition*. 2017;34:71-5.
99. Manzanares W, Lemieux M, Elke G, Langlois PL, Bloos F, Heyland DK. High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20:356-.
100. Han JH, Ginde AA, Brown SM, Baughman A, Collar EM, Ely EW, et al. Effect of Early High-Dose Vitamin D3 Repletion on Cognitive Outcomes in Critically Ill Adults. *Chest*. 2021;160:909-18.
101. National Heart L, Blood Institute, Petal Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, et al. Early High-Dose Vitamin D(3) for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *The New England journal of medicine*. 2019;381:2529-40.
102. Brown J, Robertson C, Sevilla L, Garza J, Rashid H, Benitez AC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Possible Role of Vitamin C in Sepsis. *Cureus*. 2022;14:e32886-e.
103. Chen C-Y, Chiu C-T, Lee H-S, Lai C-C. The impact of vitamin C-containing treatment on the mortality of patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Public Health*. 2022;15:1514-20.
104. Lamontagne F, Masse M-H, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine*. 2022;386:2387-98.
105. Langlois PL, Manzanares W, Adhikari NKJ, Lamontagne F, Stoppe C, Hill A, et al. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018;43:335-46.
106. Lee Z-Y, Ortiz-Reyes L, Lew CCH, Hasan MS, Ke L, Patel JJ, et al. Intravenous vitamin C monotherapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2023;13:14-.

107. Martimbianco ALC, Pacheco RL, Bagattini AM, de Fátima Carreira Moreira Padovez R, Azevedo LCP, Riera R. Vitamin C-based regimens for sepsis and septic shock: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Critical Care*. 2022;71:154099.
108. Wen C, Li Y, Hu Q, Liu H, Xu X, Lü M. IV Vitamin C in Sepsis: A Latest Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2023;2023:6733465-.
109. Lu D, Mao W. Hydrocortisone Combined with Vitamin C and Thiamine in the Treatment of Sepsis/Septic Shock: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2023;46:E36-49.
110. Zajic P, Amrein K. Vitamin D deficiency in the ICU: a systematic review. *Minerva Endocrinol*. 2014;39:275-87.
111. Reeves A, White H, Sosnowski K, Tran K, Jones M, Palmer M. Energy and protein intakes of hospitalised patients with acute respiratory failure receiving non-invasive ventilation. *Clinical Nutrition*. 2014;33:1068-73.
112. Tsai M-H, Ku S-C, Wang T-G, Hsiao T-Y, Lee J-J, Chan D-C, et al. Swallowing dysfunction following endotracheal intubation: Age matters. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3871-e.
113. Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. *Crit Care*. 2011;15:R231-R.
114. Macht M, White SD, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest*. 2014;146:1681-9.
115. Pryor L, Ward E, Cornwell P, O'Connor S, Chapman M. Patterns of return to oral intake and decannulation post-tracheostomy across clinical populations in an acute inpatient setting. *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2016;51:556-67.
116. Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early Enteral Nutrition Reduces the Rate of Life-Threatening Complications after Thoracic Esophagectomy in Patients with Esophageal Cancer. *European Surgical Research*. 2012;48:79-84.
117. Melis M. Bowel Necrosis Associated With Early Jejunal Tube Feeding. *Archives of Surgery*. 2006;141:701.
118. Sarap AN, Sarap MD, Childers J. Small bowel necrosis in association with jejunal tube feeding. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2010;23:28.
119. Pupelis G, Selga G, Austrums E, Kaminski A. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition*. 2001;17:91-4.
120. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *Journal of postgraduate medicine*. 2004;50:102-6.
121. Kaur N, Gupta MK, Minocha VR. Early Enteral Feeding by Nasoenteric Tubes in Patients with Perforation Peritonitis. *World Journal of Surgery*. 2005;29:1023-7.
122. Picot D, Layec S, Dussaulx L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clinical Nutrition*. 2017;36:593-600.
123. Goiburur ME, Goiburur MM, Bianco H, Díaz JR, Alderete F, Palacios MC, et al. The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients. *Nutr Hosp*. 2006;21:604-10.
124. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, Pecar J. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clinical Nutrition*. 2004;23:527-32.
125. Fan M-c, Wang Q-l, Fang W, Jiang Y-x, Li L-d, Sun P, et al. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2016;31:213-20.
126. Pan J, Shaffer R, Sinno Z, Tyler M, Ghosh J. The obesity paradox in ICU patients. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC): IEEE; 2017.
127. Dickerson RN, Patel JJ, McClain CJ. Protein and Calorie Requirements Associated With the Presence of Obesity. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32:86S-93S.
128. Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care*. 2014;18:R29-R.
129. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, Pongprasobchai T, Chockvivanavanit S, Bunnak A. Early nutritional support in severe traumatic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 1996;79:21-6.
130. Pupelis EAAJG. Randomised Trial of Safety and Efficacy of Postoperative Enteral Feeding in Patients with Severe Pancreatitis: Preliminary Report. *The European Journal of Surgery*. 2000;166:383-7.
131. Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;37:641-51.
132. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated With Vasopressors and Mechanical Ventilation. *American Journal of Critical Care*. 2010;19:261-8.
133. Wang Z, Heshka S, Gallagher D, Boozer CN, Kotler DP, Heymsfield SB. Resting energy expenditure-fat-free mass relationship: new insights provided by body composition modeling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2000;279:E539-E45.
134. Dickerson RN. Hypocaloric, High-Protein Nutrition Therapy for Critically Ill Patients With Obesity. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29:786-91.
135. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Torman VBL, Vieira SR, et al. Contrasting effects of preexisting hyperglycemia and higher body size on hospital mortality in critically ill patients: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:50-.
136. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105:244-52.
137. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. *Critical Care Medicine*. 2010;38:838-42.
138. Egi M, Krinsley JS, Maurer P, Amin DN, Kanazawa T, Ghandi S, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:562-71.
139. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2016;43:16-28.
140. Ichai C, Preiser J-C, Société Française dA-R, Société de Réanimation de langue F, Experts g. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14:R166-R.
141. Schultz MJ, Harmsen RE, Spronk PE. Clinical review: Strict or loose glycemic control in critically ill patients--implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Crit Care*. 2010;14:223-.
142. Ridley EJ, Davies AR. Practicalities of nutrition support in the intensive care unit: The usefulness of gastric residual volume and prokinetic agents with enteral nutrition. *Nutrition*. 2011;27:509-12.
143. Reigner J. Effect of Not Monitoring Residual Gastric Volume on Risk of Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Receiving Mechanical Ventilation and Early Enteral Feeding. *JAMA*. 2013;309:249.
144. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43:304-77.
145. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ*. 2008;336:1495-8.
146. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:e002173.
147. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3:943-52.
148. Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018;31:136-43.
149. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clinical Nutrition*. 2018;37:1609-17.



КРАВЕЦЬ О.В., ПЛОЩЕНКО Ю.О., ЄХАЛОВ В.В.

СТРЕС-ІНДУКОВАНА ГІПЕРТЕРМІЯ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Дніпровський державний медичний університет. м. Дніпро, Україна

«Якщо лихоманка спричинена стресом, важливо зменшити стрес»

Перріш К.М. (2021)

РЕЗЮМЕ

Стрес-індукована гіпертермія (SIH) є фізіологічною реакцією організму на психологічний стрес. Нині в стані хронічного стресу перебуває 88 % населення. Психогенна гіпертермія частіше зустрічається в осіб молодого віку жіночої статі. Психогенна лихоманка не пов'язана з імунологічним запальним процесом, немає збільшення медіаторів запалення. Механізмом розвитку стрес-індукованої гіпертермії є активація симпатoadреналової системи, вазоконстрикція, підвищення рівня кортикостерону та термогенезу бурого жиру. Постійна симпатична стимуляція призводить до утворення у білій жировій тканині локусів, що експресують термогенін. Дофамінергічні та норадренергічні сполуки не впливають на інтенсивність гіпертермії. Прийом нестероїдних анальгетиків не впливає на цей тип гіпертермії. Нейролептики при психогенній гіпертермії малоефективні. Ефективні препарати, які володіють анксиолітичними властивостями, які при збільшенні дози значно зменшують базальну температуру тіла. Серотонінергічні рецептори відіграють ключову роль у модуляції поведінкових, вегетативних і ендокринних реакцій на стрес. Ефективні агоністи ГАМК та антидепресанти. Для лікування хронічного варіанту SIH рекомендовано застосування флуоксетину. Як немедикаментозні способи лікування функціональної гарячки застосовуються психоосвіта; психотерапія з навколишнім середовищем коригування (вербальне або невербальне виведення невідреагованих негативних емоцій і конфліктів); когнітивно-поведінкова або інша психологічна терапія, медитація, релаксаційний тренінг; йога та практики, які спрямовані на зменшення стресового стану та психічних розладів.

Ключові слова: мстрес, гіпертермія, термогенез, вазоспазм, лікування.

ВСТУП

Стрес-індукована гіпертермія (SIH: Stress-induced hyperthermia) визначається як фізіологічна реакція, що характеризується підвищенням температури тіла, яке виникає внаслідок спричинених стресовими подразниками загроз гомеостазу [1]. У пацієнта з психогенною лихоманкою мозок координує реакцію вироблення тепла у відповідь на психологічний стрес. Цей стан також називають «гіпертермією, спричиненою стресом». На жаль, цьому патологічному стану в доступних вітчизняних та закордонних літературних джерелах приділено недостатньо уваги.

Докази отримання інформації. Статті відбору були включені для дослідження, якщо вони (1) були опубліковані українською, англійською та португальською мовами, (2) повідомляли про пов'язані із психічним стресом розлади здоров'я людини, (3) повідомляли про поширеність стрес-індукованої гіпертермії, (4) інформували про медикаментозні та немедикаментозні шляхи лікування стрес-індукованої гіпертермії, (5) використовували дизайн обсерваційного дослідження (когортний або перекресний). Був здійснений ретроспективний інформаційний пошук джерел інформаційних даних за просторово-векторною моделлю дескрипторної системи, базованої на класифікаторах, доповнений

шляхом ручного пошуку списків літератури включених статей.

Синтез доказів. Психогенна лихоманка була вперше описана в 1930 році, її світова розповсюдженість становить 3,6 % серед нозокоміальних неінфекційних пацієнтів [2]. Повідомляється, що стрес-індукована гарячка складає 18 % випадків лихоманки невідомого походження у дітей [3]. Цей розлад відомий як термоневроз, тобто підвищення температури тіла, викликане стресом. Іноді його називають психічною гіпертермією, спричинену стресом, коли температура тіла стійко утримується вище 37,2 °C. З деонтологічних міркувань Ока Т. (2015) пропонує називати підвищення центральної температури (T_{co}), пов'язане із психологічним стресом, «функціональною гіпертермією» [4]. Психогенна лихоманка в МКХ-11 як нозологічна одиниця не визначається [5].

Після повномасштабного вторгнення ворога в Україну поширеність психологічного стресу серед населення у 2022 році дорівнювала 83 %, а у 2023 (восьма хвиля всеукраїнського статистичного дослідження) – 88 %. У порівнянні з довоєнним часом наразі кількість випадків стрес-індукованої гіпертермії в нашій країні зросла приблизно у 12 разів, але достовірних статистичних даних ми не маємо з причини гіподіагностики стану (він здебільшого трактується лікарями як гарячка нез'ясованого генезу або синдром Мюнхгаузена) [6] та значного обмеження кількості звернень громадян з цієї причини до лікувальних закладів.

Патофізіологічні аспекти стрес-індукованої гіпертермії. У людей, як і у теплокровних тварин, сприйняття стресу корелює з високою активністю автономної нервової системи, що призводить до збільшення артеріального тиску, частоти пульсу та підвищення температури [7, 8]. Емоційний стрес обумовлює системну реакцію, під час якої посилений м'язовий метаболізм є більш біологічно адаптивним [9]. У гомойотермних істот це сприяє підвищенню м'язового кровотоку, тонуусу та метаболізму для оптимізації негайної активної (бойової) або пасивної (уникнення) поведінкової реакції [10].

За умов емоційного перезбудження окремі пацієнти демонструють надзвичайно високу внутрішню температуру тіла (до 41°C), тоді як інші мають постійну низьку високу T_{co} (37-38 °C) під час хронічного стресу [4]. У сучасному суспільстві психогенна лихоманка набуває значення в якості проблеми психосоматичної медицини [10]. SІН не є запальним процесом, оскільки формується незалежно від шляху арахідонової кислоти [2]. Різниця між цими двома явищами полягає в патогенезі гіпертермії, якщо SІН може перебігати за серотонінергічним та глутаматергічним типом, то

при лихоманці інфекційного походження підвищення температури буде відповідати наявності екзогенних пірогенів [1]. Психогенна лихоманка не пов'язана з імунологічним запальним процесом. У пацієнтів з психогенною лихоманкою не очікується збільшення медіаторів запалення. Проте стрес може спричинити підвищення рівня сироваткових медіаторів запалення, таких як простагландин E2, IL-1 β та IL-6 [5]. Концептуальна різниця між нейрогенною та інфекційною лихоманкою полягає у підвищенні базальної температури тіла, характер якого зазвичай буває коротким або середнім за тривалістю із наступним поступовим поверненням до початкової базальної температури [11].

Перебіг SІН зазвичай монофазний [1], тобто після стресу температура тіла повертається до стартової. З іншого боку, було визначено, що у випадках, коли індивід неодноразово піддається стресовому подразнику, можлива хронізація процесу. Це може бути пов'язано з негативним досвідом у ранньому або юному віці, через аверсивну пам'ять між певним стимулом і ситуацією [4]. SІН, як правило, проявляється у двох формах – або у формі стійкої субфебрильної лихоманки (37,2-38 °C), або раптового стрибка температури тіла, яка може перевищувати 40 °C.

На відміну від спричиненого стресом транзиторного незначного збільшення центральної температури у здорових суб'єктів, у деяких людей визначається надзвичайно висока T_{co} (до 41 °C) коли вони піддаються емоційному впливу події, в той час як інші демонструють постійний субфібрилітет (37-38 °C) протягом місяців і навіть років або при формуванні хронічного стресу [4, 11]. Ретроспективно SІН спостерігався у віці 3-56 років, здебільшого у 13-річних, а співвідношення чоловіків / жінок було 1:1.19 [6, 11]. Психогенна лихоманка – це психосоматичне захворювання, яке частіше спостерігається у жінок молодого віку. В експерименті у самиць щурів при SІН центральна температура була на 1,3 °C вища, ніж у самців. Це може бути наслідком диференціальної реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі (НРА), оскільки естрогени здатні сприяти вивільненню кортикотропіну, який пов'язаний із термогенезом [11]. У деяких пацієнтів розвивається надзвичайно високий T_{co} через емоційні події, які завдають негативного впливу (міжособистісні конфлікти, особливо з близькими людьми), здебільшого у людей, які здатні обмежувати емоційні прояви та важко переживають минулі негативні ситуації. Часто у схильних осіб T_{co} була вищою безпосередньо перед очікуваними емоційними подіями, ніж після емоційного перенапруження, або в ту саму годину дня за безстресових умов. Так у частки школярів температура ротової порожнини збільшувалася майже

на 1 °C перед змаганнями з боксу (37,55 °C); в дні перегляду фільму в окремих групах дівчат підліткового та двадцятирічного віку; у деяких підлітків у дні відвідування школи («шкільна лихоманка» зникала після переведення школярів до іншого учбового закладу); при медичному огляді та синдромі жорстокого поводження з дітьми, але гіпертермічний ефект екзаменаційного стресу був слабшим, ніж при інших емоційних подіях [2, 4]. Ми мали можливість спостерігати стійку клініку фебрильної температури на тлі гіпертензії та тахікардії у кількох дітей у віці 8-10 років, які виявилися «просунутими» геймерами. Подібна ситуація спостерігалася у телефоністок, які підслухували чужі розмови та емоційно реагували на них [6]. Існують повідомлення про виникнення SІH у священників після сповіді.

Найпоширенішим супутнім захворюванням при SІH була ортостатична непереносимість [2]. Пацієнти із хворобою Дауна та когнітивною дисфункцією більш чутливі та набагато менш стійкі до психологічного стресу та розвитку SІH [3].

Деякі пацієнти із психогенною лихоманкою можуть не помічати (або не відчувати) втоми чи стресу, навіть якщо їх організм страждає від гіпертермії. Більшість таких пацієнтів мають холодні, липкі руки. Ці пацієнти не усвідомлюють триваючої напруги симпатичної нервової системи через стрес. Вони вважають, що вони розслаблені, але насправді не можуть досягти релаксації. Це явище частіше зустрічається у перфекціоністів або в людей із сильним почуттям відповідальності, які не хочуть створювати незручностей для інших (надмірна адаптація). Травматичне ушкодження в дитинстві або у підлітковому віці іноді сприяє підвищенню рівня напруженості та труднощів із розслабленням. У хворих зі стійкою субфебрильною температурою часто спостерігається низка пов'язаних зі стресом численних симптомів, таких як втома, головний біль або безсоння [11]. Тому вони переживають через субфебрильну лихоманку навіть при незначному підвищенні T_{so} вище 37,0 °C як через інвалідацію, тоді як інші є невротиками та страждають від високої тривожності, панічних та посттравматичних соматоформних (конверсійних) стресових розладів [11]. Окремі випадки були пов'язані із ВІЛ-, COVID-19-та канцерофобією [5, 6]. Крім того, спостерігається психогенна лихоманка у пацієнтів з міалгічним енцефаломієлітом, синдромом хронічної втоми або фіброміалгією [4, 11]. Відомі випадки вимушеного відкладення планових операцій з причини стрес-індукованої гіпертермії [12]. Зміни у вегетативній нервовій системі та секреції гормонів або психологічна нестабільність у дітей можуть сприяти психогенному стресу, що інколи спричиняє серйозну гіпертермію

протягом післяопераційного періоду, яка не реагує на антипіретичну терапію [3].

В експериментах на тваринних моделях було встановлено, що соціальні чинники справляють більший вплив на SІH, ніж екологічні. Соціальна конфронтація породжує SІH через підвищення рівня кортикостерону приблизно через 10-30 хвилин після впливу стресорного фактору [1]. Тривало ізольовані та іммобілізовані (особливо при впливі температури у 8 °C) тварини демонстрували вищу реакцію SІH порівняно з тими особинами, що вільно пересувалися. Так само реагували самиці тварин, які опікувалися малечою або були позбавлені репродуктивної можливості [1]. Величина SІH виявилася більшою у акліматизованих до холоду тварин, ніж у шурів контрольної групи. Було доведено, що SІH може бути ослаблений у присутності конспецифіків [4]. Підвищення температури буває меншим, коли тварини після сприйняття стресової події об'єднуються до пар. Феромони, що продукуються конспецифіками, аналізуються нюховою системою. З цієї причини відбувається соціальне демпфування без необхідності фізичного контакту. При цьому також доцільно враховувати афективні та емоційні зв'язки, які сприяють звільненню окситоцину, який протидіє стресовим ефектам, відіграє важливу роль у реалізації «просоціального» (соціалізуючого), швидкого антидепресивного, анксиолітичного та ейфоризуючого ефектів [1].

Психологічний стрес викликає гіпертермію, спричиняючи симпатичні та нейроендокринні реакції, включаючи термогенез бурого жиру (BAT), шкірну вазоконстрикцію, тахікардію та вивільнення глюкокортикоїдів [10]. Катехоламіни й тироксин активують процеси теплопродукції. Стресогенне підвищення тону симпатико-адреналової системи призводить до розвитку інсулінорезистентності, яка є однією з найважливіших причин формування катетаболічного синдрому [13]. Критичним механізмом для SІH є вазоконстрикція [9]. Підвищення концентрації катехоламінів у крові, активація $\alpha 1$ - та β -адренорецепторів призводять до підвищення тону артеріол та частоти серцевих скорочень, що в поєднанні із високим рівнем реніну призводить до підвищення артеріального тиску [14, 15, 16].

Роз'єднувальні білки переносять аніони з внутрішньої на зовнішню мітохондріальну мембрану, тим самим відокремлюючи (або від'єднуючи) окислювальне фосфорилування від синтезу АТФ і розсіюючи енергію, що зберігається в потенціалі мітохондріальної мембрани у вигляді тепла. Постійна симпатична стимуляція призводить до утворення у білій жировій тканині докусів, що експресують термогенін (UCP-1). Раніше вважалося, що Ucp1 працює лише у новонароджених, але як білок UCP1, так і його мРНК нещодавно були виявлені

у дорослих людей. Норадреналін, що виділяється симпатичними нервовими волокнами, активує чутливу до гормону бурої жирової тканини ліпазу, яка гідролізує внутрішньоклітинні тригліцериди через певний каскад реакцій. USCP1 активується утвореннями вільними жирними кислотами і процес фосфорилування-роз'єднання інтенсифікується [17] з вивільнення глутамату з ретиногіпоталамічного тракту, може бути підвищення термогенезу в бурому жирі [9]. Оскільки агоніст β_3 індукує мРНК USCP-3, адренергічний USCP3 – залежний термогенез у м'язах може відігравати вирішальну роль у розвитку SIH [9]. Синтез роз'єднувального білка може бути активований у скелетних м'язах, які в людей є основним місцем індукованого симпатоміметиками термогенезу внаслідок постійної адренергічної стимуляції. Активоване катехоламінами збільшення внутрішньоклітинного Ca^{2+} генерує тепло. Опосередкована β_3 - адренорецепторами гіперреакція термогенезу без тремтіння відіграє у пацієнтів провідну роль у розвитку гіпертермічної відповіді [2].

Автономна нервова система впливає на модуляцію температури, тоді як основними ефекторними органами є VAT та кровоносні судини [10]. У першому випадку він контролюється іннервацією через β_3 - адренорецептори, які переважно розміщені у VAT, та гіпоталамо-медулярний глутаматергічний сигнал. Втрати тепла обмежуються за рахунок звуження судин шкіри, що обумовлено симпатичною відповіддю α -адренорецепторів [1, 10]. Доведена важлива роль у розвитку SIH при аверсивних ситуаціях активації ангіотензинових рецепторів першого типу (AT1), що є додатком до модифікації серцево-судинної системи за рахунок стимуляції α -адренорецепторів [1]. Крім того, активується гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь, стимулюючи нейросекрецію гормону кори наднирникових залоз, що у свою чергу підвищує продукцію глюкокортикоїдів у корі наднирникових залоз, що стимулює два катаболічних процеси: глікоконеогенезу та ліполізу, які сприяють активності термогенезу [1, 4]. При SIH помірна тахікардія спричиняється без зменшення ударного об'єму, що забезпечує збільшення надходження кисню для споживання VAT і розподілення тепла по всьому організму. Цей процес отримав назву «серцевий термогенез» [10, 18]. Дослідження на тваринних моделях довели, що присутність β -ендорфіну, тобто гормону, що вивільняє кортикотропін, та норадреналіну в мозку поряд з активацією симпатичної нервової системи залучені до механізму розвитку гострої стрес-індукованої гіпертермії [6].

У центральному ланцюговому механізмі керування симпатичними реакціями, спричиненими стресом, важливу роль відіграє гіпоталамомеду-

лярний глутаматергічний моносинаптичний шлях від дорсальної частини DMH до симпатичних премоторних нейронів у rMR (рис.1). Вірогідно, цей шлях спільний з термогенною та серцево-судинною реакціями на стресові подразники. Нейропептиди орексину (гіпокретину) можуть сприяти низхідній передачі імпульсів, ймовірно, через потенціювання глутаматергічного передавання до симпатичних премоторних нейронів у rMR. Інший моносинаптичний шлях від вентральної частини DMH до PVH сприяє індукованій стресом активації вісі НРА для стимулювання вивільнення гормону стресу. Ділянки мозку, що передують DMH у стресовій схемі, в подальшому ще належить ідентифікувати, оскільки залишається відкритим питання, як ці зони здатні активувати дві окремі популяції нейронів у дорсальній та вентральній частках DMH для регуляції симпатичних та нейроендокринних реакцій. Стимуляція латеральної габенули спричиняє термогенез VAT, шкірну вазоконстрикцію та серцево-судинні реакції, що імітують реакції на стрес. Нейрони, що розташовані медіально всередині латеральної габенули, активуються стресом соціального збитку чутливим до діазепаму шляхом [1, 10].

Раніше вважалося, що бурий жир присутній у плоді, новонароджених і тільки у 10,6 % дорослих, але більше 10 років тому було доведено наявність функціонального VAT у більшості дорослих людей, що пов'язано з кращим обміном речовин та нижчим ризиком виникнення серцево-судинних хвороб та цукрового діабету другого типу. Доказом участі VAT у лихоманці, а також у гіпертермії, спричиненій емоційним стресом, є спостереження, що підвищення температури VAT передує підвищенню температури всього тіла [9]. Не зважаючи на існування важливої активації термогенезу через споживання VAT, є також важливий термогенез серцевого походження, що в обох випадках обмежує виведення тепла до зовнішнього середовища [1]. У людини психологічний стрес часто індукує розуміння складних ситуацій, що, вірогідно, потребує інструкцій від залученої до когнітивних здібностей ділянки кори головного мозку [19]. Нейрони які спеціалізуються на термогенезі для VAT і вазоконстрикції переважно зустрічаються в ділянці рострального медулярного шва (rMR), яка охоплює ядро білого шва [1, 19]. Зони мозку, які залучені до SIH, включають префронтальну кору, медіальну мигдалину, латеральний вузол та орексинвісні нейрони [4]. Нейрони, які містять везикулярний транспортер глутамату (VGLUT 3), містять рецептори як для серотоніну, так і для ГАМК та ідентифіковані як глутаматергічні нейрони [1, 10]. Було продемонстровано глутаматергічну ідентичність нейронів дорсальної області гіпоталаму-

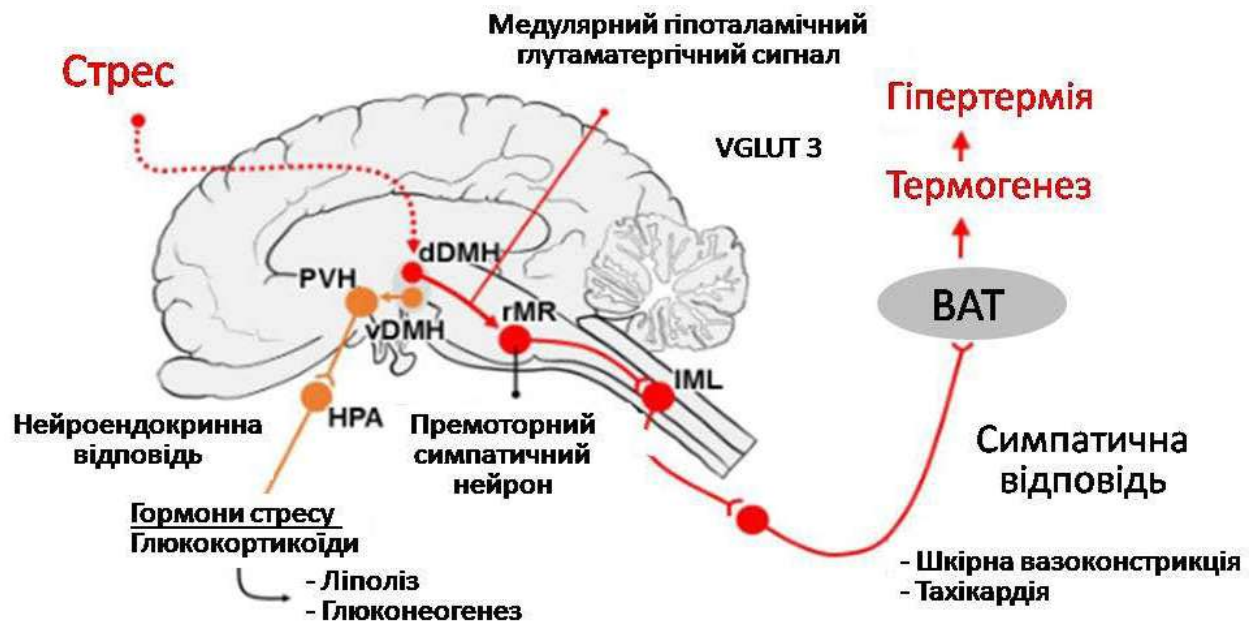


Рис. 1. Модуляція температури та механізми, пов'язані з розвитком СИН (за Mota-Rojas D., Miranda-Cortes A., Casas-Alvarado A. et al., 2021) [1].

HPA – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь;

BAT – бурий жир;

dDMH – дорсальна частина дорсомедіального гіпоталамусу;

IML – латеральне проміжне ядро;

PVH – паравентрікулярне гіпоталамічне ядро;

rMR – ростральний медулярний шов;

vDMH – вентральна частина дорсомедіального гіпоталамусу;

VGLUT 3 – везикулярний транспортер глутамату.

су (DHAvglut2), які іннервують бліде ядро шва та забезпечують унікальну схему для активації термогенезу, що обумовлює рефлекторну вазодилатацію, яка виникає у людей з почервонінням шкіри при СИН [20].

Дослідження з використанням тваринної моделі важкого тривожного розладу, що характеризується рецидивуючими панічними нападами, довело, що опосередкована рецептором NMDA активація нейронів DMH відповідає за активність панікоподібних реакцій (тахікардії, тахіпноє, гіпертензії та підвищеної тривожності). Шлях DMH–rMR опосередковує симпатичну причинність цих панічних реакцій. Дослідження на волонтерах із застосуванням найсучасніших технологій для неінвазивної візуалізації узгоджують основні експериментальні результати та клінічні докази щодо психогенної лихоманки та інших психосоматичних симптомів, включаючи панічний розлад [10].

Логістика формування медикаментозного та немедикаментозного впливу на стрес-індуковану гіпертермію. Дофамінергічні та норадренергічні сполуки не впливають на інтенсивність СИН-відповіді [7, 8]. Введення антагоністу $\alpha 1 / \alpha 2B$ празозину не впливає на гіпертермічну реакцію

та клітинний обмін, що узгоджується з відсутністю його впливу на перебіг СИН [9].

Емоційний стрес підвищує температуру тіла через прозапальні цитокіни та PGE2-незалежні механізми незалежний цитокін і механізми простагландину E 2 (PGE 2). Таким чином, системний прийом нестероїдних анальгетиків (НПЗЗ), таких як фенілбутазон, ацетамінофен, індометацин, аспірин або ібупрофен, не здатний пригнічувати цей тип гіпертермії [1, 7, 21], хоча вони ефективні при більшості лихоманок.

Нейролептики (галоперидол, хлорпромазин, клоzapін, пімозид, сульпірид) дуже незначно впливають на активність СИН [1].

Жодних анксиолітичних властивостей не було приписано загальним анестетикам (етомідат, пропфол), оскільки не існує повідомлень з використання цих сполук в лікуванні СИН [7, 8].

Ефективні препарати, які володіють анксиолітичними властивостями, наприклад бензодіазепіни (діазепам, сибазон, флунітразепам, мідазолам, рогіпнол, хлордіазепоксид, оксазепам, нітразепам і алпразолам) залежно від дози знижують прояви СИН, а при вищих дозах значно зменшують базальну температуру тіла [1, 7, 21].

Серотонінергічні рецептори відіграють ключову роль у модуляції поведінкових, вегетативних і ендокринних реакцій на стрес. З підтипів рецепторів серотоніну є рецептор 5-HT_{1A}. Вважається, що він відіграє ключову роль у патофізіології тривоги та депресії. Зокрема, депресія пов'язана з посиленням пресинаптичного рецептора 5-HT_{1A} (буспірон, флезіноксан, лізурид, тандоспірон, 8-ОН-DPAT) та постсинаптичних рецепторів зниження регуляції. Як правило, агоністи рецепторів 5-HT_{1-7A} (аріпіпразол, пароксетин) мають анкісіолітичну дію на гризунів та людей [1, 4, 7, 9].

Баклофен спричиняє гіперполяризацію висхідних нервів і гальмування як моно-, так і полісинаптичних рефлексів на рівні спинного мозку за рахунок стимуляції ГАМКВ-рецепторів, завдяки чому блокується вивільнення амінокислот (глутамату і аспартату), що характеризує новий механізм протидії СІН. Габоксадол – частковий агоніст рецепторів ГАМКА і антагоніст рецепторів ГАМКС. Золпідем подразнює бензодіазепінові ω – рецептори в альфа структурі ГАМК-комплексу нервових закінчень, які розташовуються в моторико-сенсорній та інших зонах кори головного мозку людини [7, 8].

З барбітуратів припустимо застосування фенобарбіталу підвищує активність монооксигеназної ферментної системи, зменшує збудливу дію на ЦНС глутамату та аспартату [7, 8].

Метирапон, інгібітор цитохрому P(450), який використовується для пригнічення синтезу кортикостерону, запускає біологічні маркери стресу, різко знижував фізіологічну СІН-реакцію у непровокованих лабораторних тварин незалежно від глюкокортикоїдів і нейростероїдів [22]. Показали певну ефективність кортикотропін-релізінг гормон, опіоїдні пептиди.

Лікування напроксеном призводить до згасання лихоманки протягом 24 годин у пацієнтів з СІН, тоді як пацієнти з інфекційними захворюваннями демонструють слабку відповідь. Таким чином, напроксеновий тест був запропонований як корисний діагностичний інструмент для диференціації гіпертермії інфекційної та неінфекційної етіології. Однак низька чутливість і специфічність напроксенового тесту обмежує його доцільність при СІН [18].

Для лікування хронічного варіанту СІН рекомендовано застосування флуоксетину, механізм дії якого зумовлений вибірковою пригніченням зворотного захоплення нейронального серотоніну в центральній нервовій системі. Флуоксетин також є слабким антагоністом мускаринових, гістамінових та α -адренорецепторів [7, 8].

В багатьох випадках при СІН є досить ефективним призначення антидепресантів, особли-

во серотонінергічних трициклічних препаратів (амітриптиліну та кломіпраміну) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (пароксетин) [4, 11]. Проте інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну слід призначати з обережністю, оскільки вони активують системи норадреналіну в середині мозку, що призводить до активації симпатичної нервової системи та підвищення T_{co}. Комбінація дулоксетину та клоназепаму для лікування СІН демонструє кращий синергічний ефект і більш швидке функціонування, ніж будь-який препарат окремо [6]. Паралельно необхідно лікувати фізичні та/або психічні захворювання [4, 11].

Як немедикаментозні способи лікування функціональної гарячки застосовуються психоосвіта; психотерапія з навколишнім середовищем, коригування (вербальне або невербальне виведення невідрагованих негативних емоцій і конфліктів); когнітивно-поведінкова або інша психологічна терапія, медитація, релаксаційний тренінг; йога та практики, які спрямовані на зменшення стресового стану та психічних розладів [4, 11].

ВИСНОВКИ

1. Стрес-індукована гіпертермія набуває значного поширення серед населення в умовах воєнного часу та стихійних лих.

2. Недооцінювання важкості цього патологічного стану здатне призвести до виникнення серйозних ускладнень.

3. Гіподіагностика стрес-індукованої гіпертермії призводить до неадекватного медикаментозного та немедикаментозного лікування цього патологічного стану.

Автори літературного огляду сподіваються, що надана інформація буде корисною для анестезіологів, лікарів першого контакту та медичних фахівців різних спеціальностей.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Ця дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 09.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 31.01.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mota-Rojas D., Miranda-Cortés A., Casas-Alvarado A. et al. *Neurobiología y modulación de la hipertermia inducida por estrés agudo y fiebre en los animales. banico Veterinario. 2021;11:12-17 doi: <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2021.11>. (in Portuguese).*
2. Ishizaki Y., Yanagimoto Y, Fujii Y. et al. *Psychogenic fever and postural tachycardia syndrome among school-aged children and adolescents with fever of unknown origin. BioPsychoSocial Medicine. 2022;16:9.1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13030-022-00238-1>.*

3. Koizumi, K., Numano, F., Tandou, T. et al. Postoperative hyperthermia-induced multiple organ failure in a child with Down syndrome: a case report. *J Med Case Reports*.2022;16:84. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03305-x>.
4. Oka T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;157:599-621. doi: [10.1016/B978-0-444-64074-1.00035-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00035-5).
5. Imataki O., Uemura M. Psychogenic fever due to worry about COVID-19: A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9:04560.1-4. doi: [10.1002/ccr3.4560](https://doi.org/10.1002/ccr3.4560).
6. Xu M., Zhang X., Xu Z. et al. Psychogenic fever in a patient with small cell lung cancer: a case report. *BMC Cancer*. 2015;15(445):1-4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1462-z>.
7. Vinkers C.H., van Bogaert M.J., Klanker M. et al. Translational aspects of pharmacological research into anxiety disorders: the stress-induced hyperthermia (SIH) paradigm. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(2-3):407-25. doi: [10.1016/j.ejphar.2008.02.097](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.02.097).
8. Vinkers C.H., Penning R., Marieke M. et al. Stress-Induced Hyperthermia in Translational Stress. *Research. The Open Pharmacology Journal*. 2010;4:30-35. doi: <https://openpharmacologyjournal.com/contents/volumes/V4/TOPHARMJ-4-30/TOPHARMJ-4-30.pdf>.
9. Eskilsson A., Shionoya K., Enerbäck S. et al. The generation of immune-induced fever and emotional stress-induced hyperthermia in mice does not involve brown adipose tissue thermogenesis. *The FASEB Journal*. 2020;34:5863-5876. doi: [10.1096/fj.201902945R](https://doi.org/10.1096/fj.201902945R).
10. Nakamura K. Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature (Austin)*. 2015;2(3):352-61. doi: [10.1080/23328940.2015.1070944](https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1070944).
11. Oka T. Psychogenic fever: how psychological stress affects body temperature in the clinical population. *Temperature (Austin)*. 2015;2(3):368-78. doi: [10.1080/23328940.2015.1056907](https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1056907).
12. Koren S.F., Engel L.E., Möller M.P. Preoperative psychogenic fever: to operate or not to operate. *J Surg Case Rep*. 2021;2021(3):114. doi: [10.1093/jscr/rjab114](https://doi.org/10.1093/jscr/rjab114).
13. Koval S.M., Snigurska I.O. Stress-induced arterial hypertension and wartime arterial hypertension are formidable challenges for modern Ukraine. *Arterialnaia hipertenzia*. 2015;5(43):13-18. (In Ukrainian).
14. Lukianchuk E. Stress as an urgent medical and social problem in the conditions of military aggression. *Ukrainian medical Chasopis*. 2015;1(105):11-12. (In Ukrainian).
15. Bondar V.M., Pilipenko M.M., Ovsienko T.V., Nevmergitsky I.M. Hyperthermic syndromes: etiology, pathogenesis, diagnosis and intensive therapy. *Emergency medicine*. 2018;2(89):7-16. doi: [10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596](https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596). (In Ukrainian).
16. Filimonov V.I., Sukhomlinova I.T., Tikhonovska M.A. et al. Thermo-regulation. Educational and methodological manual. *Zaporizhzhia*. 2015; 20-21. (In Ukrainian).
17. Pravednikova A.E., Shevchenko S.Y., Kerchev V.V. et al. Association of uncoupling protein (Ucp) gene polymorphisms with cardiometabolic diseases. *Mol. Med*. 2020; 26:51. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00180-4>.
18. Moideen S, Anver PC, Uvais NA, et al. Positive naproxen test in psychogenic fever. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2021;23(3):20102630. doi: <https://doi.org/10.4088/PCC.20102630>.
19. Lin D. How stress can cause a fever. *Nature*. 2020;580:189-190. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00873-0>.
20. Machado N.L.S., Stephen B.G. Abbott I S.B.G., Jon Resch J. et al. A glutamatergic hypothalamomedullary circuit mediates thermogenesis but not heat conservation during stress-induced hyperthermia. *Curr Biol*. 2018; 28(14): 2291-2301.e5. doi: [10.1016/j.cub.2018.05.064](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.064).
21. Olivas L, Villagrà A. Technical Note: Effect of handling on stress-induced hyperthermia in adult rabbits. *World Rabbit Sci*. 2013; 21: 41-44 doi: [10.4995/wrs.2013.1178](https://doi.org/10.4995/wrs.2013.1178).
22. Drouet J.-B., Virginie Michel V., André Peinnequin A. et al., Metyrapone blunts stress-induced hyperthermia and increased locomotor activity independently of glucocorticoids and neurosteroids. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35(9):1299-310. doi: [10.1016/j.psyneuen.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.03.001).

KRAVETS O.V., PLOSHCHENKO YU.O., YEKHALOV V.V.

STRESS-INDUCED HYPERTHERMIA (LITERATURE REVIEW)

Dnipro State Medical University. Dnipro, Ukraine

RESUME

Stress-induced hyperthermia (SIH) is a physiological response of the body to psychological stress. Currently, 88 % of the population is in a state of chronic stress. Psychogenic hyperthermia is more common in young women. Psychogenic fever is not associated with an immunological inflammatory process, there is no increase in inflammatory mediators. The mechanism of the development of stress-induced hyperthermia is the activation of the sympathoadrenal system, vasoconstriction, an increase in the level of corticosterone and the thermogenesis of brown fat. Constant sympathetic stimulation leads to the formation of thermogenin-expressing loci in white adipose tissue. Dopaminergic and noradrenergic compounds do not affect the intensity of hyperthermia. Taking nonsteroidal analgesics does not affect this type of hyperthermia. Antipsychotics are ineffective for psychogenic hyperthermia. Effective drugs that have anxiolytic properties, which significantly reduce the basal body temperature when the dose is increased. Serotonergic receptors play a key role in modulating behavioural, autonomic, and endocrine responses to stress. Effective GABA agonists and antidepressants. For the treatment of the chronic variant of SIH, the use of fluoxetine is recommended. Psychoeducation is used as non-medical methods of treating functional fever; psychotherapy with an adjustment environment (verbal or non-verbal release of unreacted negative emotions and conflicts); cognitive-behavioral or other psychological therapy, meditation, relaxation training; yoga and practices aimed at reducing stress and mental disorders.

Key words: stress, hyperthermia, thermogenesis, vasospasm, treatment.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

КРАВЕЦЬ О.В., ПЛОЩЕНКО Ю.О. – концептуалізація, редагування, В.В. ЄХАЛОВ – написання оригінального тексту.



РОПІСТЕЗІЯ

КЛЮЧ ДО БЕЗБОЛІСНИХ ПОЛОГІВ У ВАШИХ РУКАХ



Ропілонг
ропівакаїну гідрохлорид

Достатній та тривалий рівень хірургічної анестезії з високим профілем безпеки

7,5 МГ
10 МГ



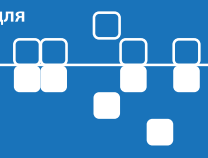
Ропілонг
ропівакаїну гідрохлорид

Оптимальний місцевий анестетик для епідурального знеболення пологів

2
МГ

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

РОПІЛОНГ (ROPILONG). Склад: діючі речовини: ропівакін, 1 мл розчину містить: ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 2,12 мг, що еквівалентно 2 мг ропівакаїну гідрохлориду; ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 7,53 мг, що еквівалентно 7,5 мг ропівакаїну гідрохлориду; ропівакаїну гідрохлориду моногідрату 10,98 мг, що еквівалентно 10 мг ропівакаїну гідрохлориду. Лікарська форма. Розчин для інфузії. Фармакодинамічні дані. Застосування місцевий анестетик. Актив. Код АТХ: N01B B03. Показання. Розчин 2 мг/мл застосовують розподілом і внутрішньо, по 12 років для купірування болю; тривала блокада периферичних нервів; тривала блокада периферичних нервів шляхом тривалої інфузії або паранервних блокувань інфузії, наприклад, для лікування постоперативного болю або для знеболення пологів; блокада периферичних нервів; тривала блокада периферичних нервів шляхом тривалої інфузії або паранервних блокувань інфузії, наприклад, для лікування постоперативного болю. Розчин 7,5 мг/мл та 10 мг/мл показаний дорослим і дітям вагом від 12 років для анестезії при хірургічних втручаннях: епідуральна анестезія при хірургічних втручаннях, включаючи кесарів розіт; блокада великих нервів; блокада паранервних нервів. Спосіб застосування та дози. Знеболення вродженої дрявляної парестезії у вагітних жінок: за попередньої інструкції до лікарняної форми введіть у внутрішню артерію, по 100 мг/мл розчину, флакон, по 1 флакону у тандем з керолем. По 10 мл у ампулах розчин, по 5 ампул у картонній червоній упаковці, по 1 картонній червоній упаковці у тандем з керолом, картонні ампули, 30 ампул у картонній упаковці. За рецептом. Виробник, ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення: UA191090101, UA191090102. Назва МОЗ №2797 від 16.12.2021. Период застосування оновлюється з інструкцією. Препарати мають протипоказання! Діяти матеріал призначений для медичних фахівців (для розповсюдження) над час спеціалізованих медичних закладів. 02038, м. Київ, вул. Алексєєва, 10. Тел./факс: (044)275-01-08, 275-92-42.





СПЕКТР АНТИБІОТИКІВ ВІД ЮРІЯ-ФАРМ

Ваша стратегічна перевага
над спектром інфекцій



- ЛАКСЕРС | цефоперазон/сульбактам
- МАКСІЦИН | моксифлоксацин
- РЕФЕКС | піперацилін/тазобактам
- ЛІНЕЛІД | лінезолід
- БРАКСОН | тобраміцин

 ЮРІЯ·ФАРМ

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕФЕКС (REFEX). Діючі речовини: піперацилін, тазобактам; (4/10,5 г) Склад: містить піперацилін натрію еквівалентно піперациліну 4 г і тазобактам натрію еквівалентно тазобактаму 0,5 г. Порошок для розчину для інфузій. Лікарська форма. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату штабами мікроорганізмів: дорослим та дітям віком від 12 років: тяжка пневмонія, у тому числі нозокоміальна та вентиліраційно-асоційована пневмонія; ускладнені внутрішньо-черевні інфекції; ускладнені інфекції сечовидільної системи, у тому числі пієлонефрит; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; септицемія; бактеріальні інфекції у жовчак з нейтропенією та ліхомомою при гідозі на бактеріальну інфекцію. Дітям віком від 2 до 12 років: ускладнені інтраабдомінальні інфекції; нейтропенія з гарячкою при підозрі на бактеріальні інфекції. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Лабораторія Рей Дюфре, С.А. Завантаж. ТОВ «Юрія-Фарм», Україна. Місцезнаходження: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Реєстраційне посвідчення: UA162790102. Наказ МОЗ No 938 від 14.05.2021. ЛАКСЕРС®. Є комбінацією сульбактаму (напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик III покоління широкого спектра дії) натрію та цефоперазону (інгібітор бета-лактамази) натрію. Механізм дії діє у стадії активної мультиплікації мікроорганізмів шляхом припинення біосинтезу мукопептиду бактеріальної клітинної стінки. Показання: інфекції дихальних шляхів; інфекції очей; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт; холангіт; холангіт та інші інфекції черевної порожнини; септицемія; менінгіт; інфекції шкіри і м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; запальні захворювання органів малого таза; ендометрит; гонорея та інші інфекції статевих органів. Лікарська форма: Порошок для розчину для інфузій. Спосіб застосування: внутрішньовенно, внутрішньом'язово (попередньо розвівши в розчиннику). Вікові обмеження: препарат не має вікових обмежень. Виробник - ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. РІН МОЗ України: UA182540101, наказ МОЗ No1896 від 17.08.2020. Термін дії з 17.08.2020 по 17.08.2025 р. Перед використанням препарату слід обов'язково ознайомитись з повною інструкцією до медичного застосування. МАКСІЦИН. Показання: негоспітальна пневмонія, включаючи пневмонію, збудниками якої є штами мікроорганізмів із множинною резистентністю до антибіотиків (Streptococcus pneumoniae з множинною резистентністю до антибіотиків включаючи штами, резистентні до пеніциліну і штами, резистентні до двох або більше антибіотиків таких груп, як пеніциліни (при мінімальній прігнупувальній активності > 2 мкг/мл), цефалоспорины другого покоління (цефуроксим), макроліди, тетрацикліни і триметоприм/сульфаметоксазол); ускладнені інфекції захворювання шкіри та підшкірних тканин (включаючи інфекцію діабетичну стопу); ускладнені інтраабдомінальні інфекції, включаючи полімікробні інфекції (такі як абсцедування). Категорія відпуску: За рецептом. Реєстраційне посвідчення: UA167180101. Лінелід. Показання: Лікування інфекцій, спричинених чутливими штабами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції, спричинені ентерококками, включаючи резистентні до ванкоміцину штами Enterococcus faecium та faecalis. Лише збудники інфекції включають грампозитивні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії. Реєстраційне посвідчення UA125410101. БРАКСОН. Показання: Тяжкі інфекційні захворювання, спричинені мікроорганізмами, чутливими до препарату: інфекційні захворювання центральної нервової системи, в т.ч. менінгіт; септицемія та сепсис нозокоміальних; інфекційні захворювання черевної порожнини, в т.ч. перитоніт; ускладнені та рецидивуючі інфекційні захворювання сечових шляхів, такі як пієлонефрит та цистит; інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів, в т.ч. пневмонія, бронхопневмонія та гострий бронхіт, абсцес легень, захворювання шкіри, кісток та м'яких тканин, в т.ч. опік. Тяжкі стафілококові інфекції, у випадках, коли пацієнту протипоказані пеніциліли та інші препарати з нічим ризиком токсичності і коли застосування тобраміцину є доцільним, на думку лікаря, що підтверджується результатами тестування на чутливість бактерій. Реєстраційне посвідчення: UA140260101. Матеріал призначений для медичних спеціалістів та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати препарати в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції.

ПИЛИПЕНКО М.М.¹, ДУБРОВ С.О.^{2,3}

ТРАНСФУЗІЙНА ТА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ МАСИВНІЙ КРОВОВТРАТІ. ЧАСТИНА 3. ФІЗІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ТА ОБМЕЖЕННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПЛАЗМИ ТА КРІОПРЕЦИПІТАТУ ДЛЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ

¹ Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна² Міністерство охорони здоров'я України, Київ, Україна³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

АБСТРАКТ

Проведення гемотрансфузій при масивних кровотечах (МК) повинно здійснюватися за принципами гемостатичної ресусцитації і одночасно відновлювати як транспорт кисню (про що ми детально писали в своїй попередній публікації), так і компенсувати дефіцит факторів згортання та тромбоцитів. Фактори згортання (особливо фібриноген) і тромбоцити пасивно втрачаються з кров'ю, що витікає, а також активно втрачаються під час формування тромбів. Хоча принципи гемостатичної ресусцитації відомі і активно пропагуються вже понад десятиліття, на сьогодні все ще не вирішені логістичні проблеми з доступністю однорупної свіжозамороженої плазми (СЗП) і, тим більше, тромбоцитів та кріопреципиту на етапі початку ресусцитації. Складність вирішення організаційних та логістичних аспектів не дає змоги повною мірою впровадити принципи гемостатичної ресусцитації в рутинну клінічну практику лікування МК в Україні. Дефіцит компонентів крові на початковому етапі ресусцитації змушує деяких лікарів до переливання кристалоїдних і навіть колоїдних розчинів, що при МК може посилювати коагулопатію за рахунок розведення крові. В цій статті ми наведемо патофізіологічні обґрунтування раннього відновлення факторів коагуляції шляхом проведення збалансованої гемостатичної трансфузійної терапії із застосуванням СЗП та кріопреципиту. При МК часто виникає гостра необхідність швидкої корекції коагулопатії, а коли група крові хворого ще не визначена, або коли однорупна СЗП все ще не готова для переливання то виникає нагальна потреба в трансфузії СЗП від універсального донора АВ (IV групи). Створення запасів СЗП від універсального донора АВ (IV) доцільне в більшості лікувальних закладів, особливо тих, де при МК чи численному та масовому надходженні хворих вірогідне виникнення дефіциту СЗП інших груп крові.

За відсутності достатньої кількості компонентів та препаратів крові, що містять фактори згортання та тромбоцити, варто розглянути можливість переливання теплої цільної крові (ЦК) чи консервованої ЦК.

Ключові слова: масивна кровотеча, масивна крововтрата, тяжка кровотеча, коагулопатія споживання, гіпокоагуляція, коагулопатія розведення, фібриноген, свіжозаморожена плазма, кріопреципітат, гемостатична ресусцитація, цільна кров.

ВСТУП

Останнім часом існують чіткі тенденції до збільшення використання свіжозамороженої плазми (СЗП) при тяжких кровотечах (ТК) та масивних кровотечах (МК) і зменшення її використання за іншими показами [1, 2]. Бережне використання плазми за іншими показами, окрім гострої гіпокоагуляції, за рахунок застосування більш специфічних компонентів та препаратів є ознакою шанобливого

ставлення до донорів крові. Серед компонентів крові, які застосовуються за специфічними показами, слід виділити тромбоцити, серед препаратів крові – кріопреципітат та концентрати факторів згортання.

Нагадаємо, що під ТК розуміють гостру крововтрату понад 20 % об'єму циркулюючої крові (ОЦК), а найбільш визнаним діагностичним критерієм МК є втрата половини ОЦК за період до

Для кореспонденції: ПИЛИПЕНКО МАКСИМ МИКОЛАЙОВИЧ, Відділення інтенсивної терапії та анестезіології №2, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: maxpyl@yahoo.com

3 год або крововтрата з темпом понад 150 мл/хв (тривалістю понад 10 хв) [3, 4]. На початкових етапах інтенсивної кровотечі розрізнити ТК та її найбільш тяжку форму – МК складно, тому більшість діагностичних та лікувальних заходів, що спрямовані на визначення показів до гемотрансфузії та методів її проведення, для ТК та МК є аналогічними [5, 6].

В минулих публікаціях ми вже наводили патофізіологічно обгрунтовані пояснення, та літературні джерела, які роз'яснюють, чому розчини колоїдів та кристалоїдів, які десятиліттями використовували як стартові, при лікуванні МК не приносять користі, а часто є шкідливими [3, 4, 5]. Ми також наводили обгрунтування необхідності раннього застосування еритроцитарних компонентів крові (ЕКК), а у цій публікації ми обгрутуємо необхідність раннього застосування СЗП та кріопреципітату, а за їх відсутності або недостатній кількості – цільної крові. В наступній публікації ми плануємо завершити характеристику компонентів та препаратів крові і охарактеризувати емпіричне чи цілеспрямоване використання тромбоцитів та концентратів факторів згортання (КФЗ).

Фізіологічне обгрунтування раннього використання СЗП, кріопреципітату та КФЗ, тромбоцитарних компонентів крові (ТКК) та тромбоконцентрату (ТК) полягає в обмеженні запасів факторів згортання та тромбоцитів в організмі та нездатності організму самостійно забезпечувати надійний гемостаз при МК. Використання згаданих компонентів та препаратів крові у збалансованому співвідношенні дозволяє тією чи іншою мірою компенсувати коагулопатію, пов'язану зі споживанням факторів згортання чи їх розведенням. Прогресування ж такої коагулопатії може посилювати кровотечу, підвищувати крововтрату і поглиблювати стан шоку, при якому буде посилюватися і сама коагулопатія. Якщо ж при загрозовій для життя кровотечі не доступні компоненти крові у збалансованому співвідношенні, яке нагадує цільну кров, то слід якраз розглянути можливість переливання цільної крові. До недавнього покази щодо використання цільної крові розглядалися у більш вузькому спектрі – тільки коли при загрозових для життя кровотечах були відсутні всі компоненти крові (передусім ЕКК). Іншими словами, відсутність можливості вчасно переливати плазму та тромбоцити у збалансованому співвідношенні при МК раніше ще не вважали за покази до застосування ЦК, а зараз відсутність окремих компонентів крові вже є цілком достатнім показом для розгляду питання про трансфузію ЦК.

Для розуміння згаданих вище передумов для широкого використання СЗП, її переваг та обмежень, порівняно із застосуванням теплої ціль-

ної крові, ми в цій публікації спочатку наводимо фізіологічні характеристики плазми та наявних в ній компонентів згортання крові. Після цього ми прагнемо окреслити найбільш значимі та вагомі результати клінічних досліджень ефективності СЗП та її похідного – кріопреципітату. В заключній частині ми наведемо способи і методи використання СЗП, що ще не увійшли до рутинної практики в Україні, а також окреслимо перспективи їх впровадження.

ФІЗІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЗМИ ТА НАЯВНИХ В НІЙ КОМПОНЕНТІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ.

Групова приналежність СЗП та кріопреципітату за АВО, аглютиніни

Як нативна плазма, так і СЗП містять в собі антитіла до антигенів А чи/та В, які належать до гамма-глобулінів і спричиняють аглютинацію еритроцитів, що містять на собі вказані антигени. Назва аглютиніни походить від лат. Agglutinatio, тобто склеювання. Загальновідомо, що в сироватці крові людини наявні тільки антитіла до тих антигенів (аглютиногенів), які відсутні в еритроцитах даної людини. Наприклад, при групі крові О (I) в організмі людини відсутні антигени А та В, тому у такої людини є аглютиніни α (анти-А) та β (анти-В), отже таку плазму можна лити лише людям, які мають цю ж групу крові О (I), а іншим – не можна. При групі крові АВ (IV) у людини наявні антигени А та В, тому у такої людини відсутні аглютиніни α (анти-А) та β (анти-В). Отже плазму АВ (IV), за невідкладної потреби, можна переливати людям будь-якої групи і саме ця група плазми є так званою плазмою від універсального донора. Таким чином, можемо зробити узагальнення, що відповідні один одному аглютиногени та аглютиніни (А і α , В і β) за фізіологічних умов в крові того самого організму одночасно перебувати не можуть.

Слід зазначити, що потенційна шкода від потрапляння несумісних за АВО аглютинінів плазми крові (як з СЗП, так і з цільної крові чи з кріопреципітату) значно і суттєво менша, ніж від попадання несумісних за АВО еритроцитів. Так, кількість аглютинінів (анти-А та анти-В) в крові (а отже і в СЗП) в дуже багато разів менша, ніж аглютиногенів А та В. Так, при проведенні проб на сумісність (Cross-matching), кількість плазми реципієнта повинна в декілька разів перевищувати кількість еритроцитів донора. Якщо ж в клінічній практиці несумісна за АВО плазма потрапляє до реципієнта, то вона додатково розводиться його плазмою, що теж знижує аглютинаційний потенціал наявних в плазмі донора аглютинінів. Для виникнення аглютинації in-vitro необхідні більш-



Малюнок 1. Етикетки на СЗП груп О (I), А (II) та В (III) старого зразка. Група А (II) виділена синьою косою лінією, а В (III) – червоною [джерело малюнка: <https://prozorro.sale/auction/BSE001-UA-20220210-98680/>].

менш статичні умови протягом певного часу, що відрізняється від динаміки руху крові в умовах організму. Виходячи з цих фактів, лікар повинен оцінювати та усвідомлювати ризики переливання несумісних за АВО аглютининів, методи обстеження та виявлення ускладнень, і про це буде детально описано нижче.

Донедавна на етикетках з СЗП групу А (II) виділяли синьою косою лінією, а В (III) – червоною (мал. 1). Проте, з впровадженням вимог глобального стандарту щодо термінології, ідентифікації, кодування та маркування медичних продуктів людського походження ISBT 128, кольорова ідентифікація груп крові вже не передбачена (мал. 2). Іншою зміною в маркуванні є інформація про донатора, яку банк крові вносить у вигляді п'яти великих цифр у лівому кутку етикетки (мал. 2).

Кріопреципітат має ту ж групову приналежність, що і плазма, оскільки його отримують з плазми крові, а в процесі його приготування в нього можуть ще й додавати невелику кількість плазми крові. Тож, якщо кріопреципітат виготовляють із плазми певної групи та позначають груповою приналежністю, його використання теж повинно бути з урахуванням АВО приналежності (особливо, при його застосуванні у високих дозах).

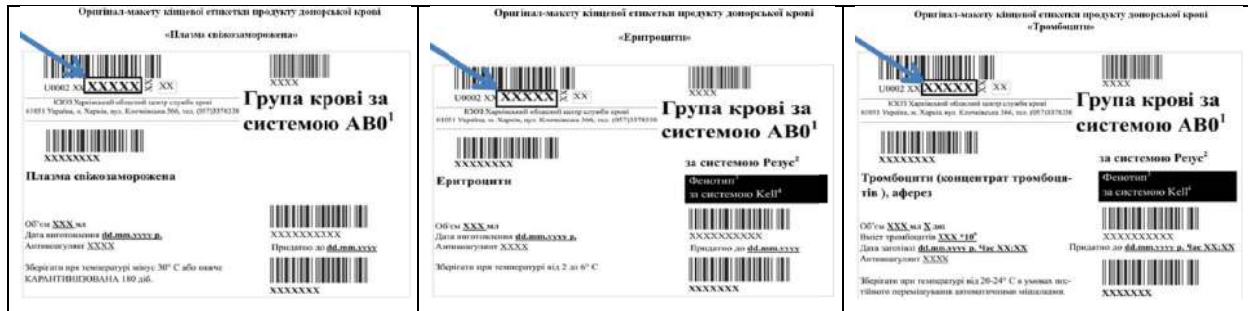
Обмежене значення резус фактора (Rh) для СЗП та кріопреципітату

Наявність в еритроцитах антигену Rh+ (позитивного резус фактору) гарантовано свідчить про

відсутність в плазмі аглютининів анти Rh. Тому плазма Rh+ пацієнта може бути перелита як Rh+ так Rh- пацієнтам. Але відсутність в еритроцитах антигену Rh+ зовсім не означає наявності в плазмі аглютининів анти Rh. На відміну від аглютининів до антигенів за груповою приналежністю АВО, які обов'язково присутні при відсутності відповідного антигена, аглютинини на Rh+ виробляються лише за попередньої імунізації Rh-негативного пацієнта Rh+ еритроцитами. Випадки імунізації Rh-негативного пацієнта Rh+ еритроцитами найчастіше спостерігаються при Резус конфлікті вагітних, коли у Rh-негативної матері виробляються антитіла до Rh+ плода. Іншою причиною такої імунізації може бути переливання Rh-негативному реципієнту Rh+ еритроцитів.

Виходячи з перерахованого, можна стверджувати, що значення резус-фактора для плазми значно менше, ніж для еритроцитів, тому при переливанні СЗП врахування її резусу в більшості випадків не обов'язкове (мал. 2). Більше того, на пакетах з плазмою зазначати Резус фактор не обов'язково, і останніми роками значення Резусу як у розвинених країнах, так і в Україні, зазначається все рідше.

Якщо ж теоретично і можна змодельовати ситуацію, коли аглютинини до Резус-фактора можуть мати негативний і клінічно-значимий вплив на реципієнта, то вона могла б виглядати наступним чином. Пацієнту з наявністю Резус Rh+ антигену переливають велику кількість Резус-негативної



Малюнок 2. Оригінал-макет етикетки на СЗП, еритроцитах та тромбоцитах, який відображає вимоги щодо маркування компонентів донорської крові [7].

На етикетці від СЗП відсутнє місце для внесення групи крові за системою Резус та фенотип за системою Kell, тоді як на еритроцитах та тромбоцитах Резус та фенотип за системою Kell необхідно друкувати. Стрілочками у верхньому лівому кутку етикетки помічена інформація про донацію, яку банк крові вносить у вигляді п'яти великих цифр.

Rh– плазми, кожен донор якої був попередньо імунований Rh+ еритроцитами (або під час вагітності або після переливання Rh+ ЕКК). Як бачимо, вірогідність такого збігу обставин вкрай низька.

Ситуація, коли Резус-негативному (Rh–) пацієнту може нашкодити Резус-позитивна (Rh+) плазма шляхом виникнення Резус-конфлікту, практично неможлива, оскільки така плазма не містить аглютининів до Резус-фактора. Виходячи з наведених вище фізіологічних та імунологічних передумов, слід підкреслити, що вимог щодо врахування чи підбору Резус фактору як одноступінної СЗП, так і СЗП від універсального донора АВ (IV), бути не повинно. Разом з тим, в деяких документах, які регламентують переливання СЗП, помилково зазначаються вимоги щодо необхідності переливання саме Резус-негативної СЗП від універсального донора АВ (IV). Такі неточності вірогідно допускаються тому, що ці ж документи регламентують переливання від універсального донора саме Резус-негативних еритроцитів О (I) Rh– (хоча це твердження теж не безпеліційне і стосується більше жінок дітородного віку). Тобто, Rh– плазми мабуть механічно зазначають по аналогії з Rh– еритроцитами, хоча наведене вище фізіологічне та імунологічне обґрунтування вказує на те, що ця аналогія не виправдана. Таке положення зазначене і в Стандарті медичної допомоги «Надання медичної допомоги постраждалим з геморагічним шоком на догоспітальному та госпітальному етапах при травмі», затверджені Наказом МОЗ України № 1192 від 11 липня 2022 р., зокрема на сторінці 12 в пункті 8 зазначено: «слід використовувати трансфузію ЕКК групи О (I) резус-негативної («універсальний донор») та/або ПСЗ групи АВ (IV) резус-негативної реципієнту з будь-якою групою та резус-належністю». В цьому пункті вимоги до універсальної плазми АВ (IV) варто було б наводити без вимог до статусу її Резус фактора.

Фізіологічні та імунологічні передумови для використання СЗП від універсального донора

В своїх попередніх публікаціях ми вже наводили передумови, фізіологічні обґрунтування, покази та обмеження для використання еритроцитів (ЕКК) від універсального донора [3, 4, 8]. З урахуванням тенденції до більш раннього застосування СЗП, у цьому підрозділі ми більш детально наводимо передумови для використання СЗП від універсального донора, а в наступних підрозділах ми наводимо доказову базу ефективності та безпечності такого підходу.

Для того, щоб зрозуміти доступність СЗП та ЕКК від універсального донора, ми наводимо розповсюдженість в Україні кожної з груп крові та Резус-фактора, а також характеристики груп щодо можливості їх застосування:

1. О (I, перша група) – 37 % (32 % Rh+ і 5 % Rh–). В еритроцитах ВІДСУТНІ аглютиногени А та В, тому може бути універсальним донором еритроцитів (в розвинених країнах така практика широко розповсюджена вже протягом півстоліття). Підходи до Резус-статусу пацієнта для універсальної донації ЕКК відрізняються в різних країнах і в різних лікарнях в межах країни; О (I) Rh+ дедалі частіше використовують для визначення групи крові у чоловіків і у жінок НЕ репродуктивного віку. В плазмі є аглютиніни анти-А та анти-В, тому СЗП може переливатися виключно одноступінно (лише цій групі О (I)).
2. А (II, друга група) – 40 % (34 % Rh+ і 6 % Rh–). Еритроцити містять аглютиноген А і можуть переливатися лише одноступінно. В плазмі є аглютиніни анти-В, тому СЗП в Україні може переливатися лише одноступінно. Оскільки в США та Європі ця група значно більш розповсюджена, ніж АВ (IV), то за останні роки проведено вже

понад десять досліджень, в яких СЗП групи А (II) використовували в якості універсальної ще до визначення групової приналежності (див. підрозділ нижче). Безпека не одностороннього переливання СЗП групи А (II) багато в чому залежала від титру в ній аглютининів анти-В.

3. В (III, третя група) – 17 % (15% Rh+ і 2% Rh–). Еритроцити містять аглютиноген В, а плазма – аглютиніни анти-А, тому і ЕКК і СЗП можуть переливатися лише односторонньо.
4. АВ (IV, четверта група) – 6 % (5 % Rh+ і 1 % Rh–). В еритроцитах є аглютиногени А та В, тому вони можуть переливатися лише односторонньо. В плазмі ВІДСУТНІ аглютиніни анти-А та анти-В, тому СЗП може бути універсальним донором незалежно від Резус-статусу пацієнта. Низька розповсюдженість групи АВ (IV) в популяції по всьому світу обумовлює дефіцит універсальної СЗП і спрямовує на пошуки інших варіантів універсальної плазми (наприклад, А (II)).

Поняття універсального реципієнта ЕКК та СЗП має певне теоретичне значення, яке може мати і певне клінічне значення ЛИШЕ в екстремальних ситуаціях за АБСОЛЮТНИМИ ЖИТТЄВИМИ показами. Так, пацієнти з групою О (I, перша група) оскільки в крові не мають аглютиногенів А і В, то вони можуть бути універсальними реципієнтами СЗП. Група АВ (IV) не має аглютининів анти-А та анти-В, тому може бути реципієнтом ЕКК від інших груп, але з урахуванням Резус-статусу. Разом з тим, такі підходи до гемотрансфузій не напрацьовані, в клінічній практиці їх використовують вкрай рідко, а отже, вони можуть супроводжуватися значно більшою кількістю помилок та вищою частотою розвитку ускладнень. Тому ані в закордонних керівництвах, ані в регуляторних документах в Україні НЕ рекомендовано переливання іншогрупної крові універсальним реципієнтам (поза межами практики переливання ЕКК О (I) та СЗП АВ (IV), що вже детально описано).

Виходячи з описаного вище і даних клінічних досліджень, які ми наводимо в наступних підрозділах цієї публікації, можна стверджувати, що застосування СЗП від універсального донора може бути обґрунтованим лише при МК і лише до моменту встановлення групової приналежності крові та отримання односторонньої СЗП.

Загальна характеристика плазми та її склад

В нормі плазма займає близько 55 % об'єму цільної крові, а на формені елементи крові припадає 45 %. Розділення плазми та формених елементів (передусім, еритроцитів) *in-vitro* (в пробірці чи будь-якій іншій ємності) відбувається спонтанно за рахунок поступового осідання (седиментації) еритроцитів. Лабораторний показник швид-

кість осідання еритроцитів в капілярі Панченкова перевіряють протягом 60 хв (норма 1-10 мм/год у чоловіків та 2-20 мм/год у жінок). В клінічній практиці процес розділення плазми та формених елементів значно прискорюють за рахунок проведення центрифугування. Підвищення ШОЕ свідчить про диспротеїнемію та наявність запального процесу.

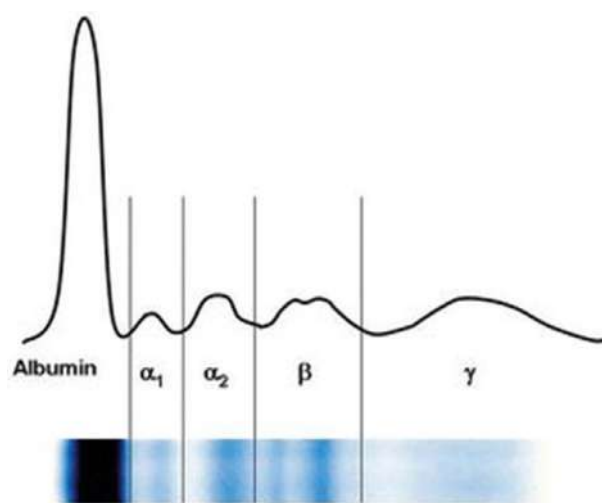
Для того, щоб кров не згорталася, її забирають в пробірку з антикоагулянтном. Якщо антикоагулянт не додавали, в крові відбулося зсідання (вона згорнулася), і тромб видалили з плазми, то плазма вже не містить факторів згортання. Плазму, з якої видалили фактори згортання (передусім фібриноген) називають сироваткою.

Основними компонентами плазми крові в нормі є вода ($\approx 90\%$), білки (7-8 %), жири (0,8-1 %), мінеральні солі (0,8-1 %, переважно Na^+), глюкоза (0,1-0,15 %).

Вміст загального білку в плазмі крові в нормі складає 60-80 г/л. Серед білків плазми крові найбільшу частину складає альбумін (35-44 г/л – в середньому 55 % від загальної кількості), вміст глобулінів коливається в межах 23-35 г/л (в середньому 38 %) і фібриногену – 2-4 г/л (в середньому 7 %). Співвідношення білкових фракцій в плазмі крові визначається методом електрофорезу (мал. 3).

Серед глобулінів плазми варто виділити:

- альфа-1-глобуліни (1-3 г/л): альфа-1-антитрипсин, альфа-1-фетопротеїн, альфа-1-мікроглобулін;
- альфа-2-глобуліни (5-8 г/л): макроглобулін, церулоплазмін, гаптоглобін, пре-бета-ліпопротеїн;
- бета-глобуліни (4-10 г/л): фактори згортання, трансферин, фібриноген, С-реактивний протеїн, гемопексин, С4 компонент комплементу;



Малюнок 3. Електрофорез білків плазми крові для визначення їх співвідношення та приблизної їх кількості [9].

- гама-глобуліни (5-12 г/л): імуноглобулін G (IgG), імуноглобулін M (IgM), **анти-А та анти-В аглютиніни.**

Хоча фібриноген в розподілі та класифікації білків плазми і виділяють окремо (поза межами глобулінів), на електрофорезі він розташований між бета- і гама-глобулінами.

Запаси факторів згортання в організмі людини

В організмі людини в середньому всього лише 12-15 г факторів згортання і понад 95 % від маси всіх факторів займає фібриноген (табл. 1). Лише концентрація фібриногену (який створений для формування сітки тромбу) в клінічній практиці вимірюється в грамах на літр (норма 2-4 г/л). Іншими клінічно-значимими факторами, концентрація яких в плазмі вимірюється в мг/л та визначається трицифровими числами, є Протромбін та Антитромбін III, які беруть участь у прикінцевому за-

гальному шляху згортання. Таким чином, можна прослідкувати чітку закономірність: чим фактор коагуляції ближчий до етапу активації протромбіну і перетворення фібриногену на фібрин, тим його концентрація в плазмі вища. Концентрація у плазмі всіх інших факторів, які беруть участь у коагуляції та контролі за цим процесом на початкових (проксимальних) етапах, значно нижча, ніж концентрація фібриногену та протромбіну.

Деякі з наведених в таб. 1 латинських номерів факторів згортання дещо умовні, оскільки ще не всі з них увійшли до широкого вжитку у науковій та навчальній літературі, і ці фактори здебільшого називаються словами.

Споживання та дефіцит факторів згортання

Каскад коагуляції в організмі людини запрограмований так, що серія реакцій, яка запускається на перших етапах гемостазу, вимагає значно нижчої концентрації факторів згортання, ніж на його за-

Таблиця 1. Характеристика та маса білків/факторів згортання крові, та протизгортальної системи (за [10], зі змінами і доповненнями).

№ Ф-ра	Назва фактора згортання	Функція	Період напіврозпаду (год)	Концентрація (мг/л)
I	Фібриноген та фібрин (Ia)	Утворення тромбів	90	3000
II	Протромбін та тромбін (IIa)	Активация фібриногену (I), а також V, VII, VIII, XI, XIII, протеїну C, тромбоцитів	65	100
III	Тканинний фактор (TF)	Ко-фактор фактора VIIa	-	-
IV	Кальцій, Ca ⁺⁺	Сприяє зв'язуванню факторів згортання крові та фосфоліпідів	-	-
V	Проакцелерин, лабільний фактор	Кофактор X-протромбіназного комплексу, посилює вироблення тромбіну	15	10
VI	-	-	-	-
VII	Стабільний фактор, проконвертин	Активує фактори IX, X	5	0,5
VIII	Антигемофільний фактор A	Кофактор IX-теназного комплексу	10	0,1
IX	Антигемофільний фактор B, Фактор Крістмаса	Активує X: утворює комплекс тенази з фактором VIII	25	5
X	Фактор Стюарта-Прауера	Комплекс протромбінази з фактором V: активує фактор II	40	10
XI	Плазмовий попередник тромбопластину	Активує фактор IX	45	5
XII	Фактор Хагемана	Активує фактор XI, VII і прекалікреїн	-	-
XIII	Фібрин-стабілізуючий фактор	Зшиває фібрин	200	30
XIV	Прекалікреїн (F Fletcher)	Серинова протеаза зимоген, прискорює ранні етапи процесу згортання крові	35	-
XV	Високомолекулярний кініноген (HMWK – F Fitzgerald)	Ко-фактор, прискорює ранні етапи процесу згортання крові	150	-
XVI	Фактор фон Віллебранда (vWF)	Зв'язується з фактором VIII, опосередковує адгезію тромбоцитів	12	10
XVII	Антитромбін III	Інгібує IIa, Xa та інші протеази	72	150-200
XVIII	Кофактор гепарину II	Інгібує IIa	60	-
XIX	Протеїн C	Інактивує Va і VIIIa	0,4	-
XX	Протеїн S	Кофактор для активованого протеїну C		-

ключних етапах. За класичними уявленнями він поділяється на два початкових шляхи запуску – контактний (внутрішній) шлях та тканинний (зовнішній) шлях, а також на заключний загальний шлях. Під час внутрішнього та зовнішнього шляху згортання більшість факторів згортання беруть участь у каскаді коагуляції як ферменти, тобто активують протеїни наступної ланки без власного значного руйнування, тобто їх споживання незначне. На заключних етапах коагуляції фактори згортання залучаються до формування самого тромбу: механічно формують цей тромб, чи залучаються в цей тромб. У таких випадках споживання факторів згортання зростає суттєво. Те, що під час формування тромбів впродовж МК найбільше споживається саме фібриноген, підтверджено в цілому ряді клінічних досліджень [11]. Окрім споживання фібриногену слід ще згадати про його втрату з втратою крові, що виливається, а також те, що його споживання підсилює надмірна активація фібринолізу.

Клінічно значимим дефіцитом фібриногену, що потребує його корекції є його рівень $<1,5$ г/л. Такий рівень фібриногену нерідко спостерігається у пацієнтів з тяжкою травмою вже при надходженні, що вже є предиктором підвищеної летальності. В процесі лікування, критичним рівнем фібриногену, при якому посилюється кровотеча є <1 г/л. СЗП малоефективна для підвищення рівня фібриногену $>1,8$ г/л, оскільки в ній міститься всього лише ≈ 2 г/л фібриногену [11].

Дефіцит окремих факторів коагуляції може бути пов'язаний із застосуванням непрямих антикоагулянтів. Так, терапія варфарином та іншими антагоністами вітаміну К супроводжується дефіцитом факторів згортання II (протромбін), VII (проконвертин), IX (Крістмаса) та X (Стюарта-Прауера). Для лікування коагулопатії, пов'язаної з дефіцитом вітаміну К-залежних факторів згортання, використовують концентрат протромбінового комплексу, а за його відсутності – СЗП. Кріопреципітат не містить вказаних факторів згортання, тому зовсім не ефективний при дефіциті вітаміну К-залежних факторів.

Виготовлення СЗП

На сьогодні в Україні, як і в розвинених країнах, виготовлення СЗП та кріопреципітату відповідає суворим правилам, починаючи від відбору донора і включаючи весь ланцюжок підготовки продукту. В Україні основні вимоги затверджені в наступних наказах МОЗ: від 09.03.2010 р. № 211р «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів»; від 19.02.2015 р. № 134 «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції»;

від 17.12.2013 р. № 1093 «Про затвердження Інструкції з виготовлення, використання та забезпечення якості компонентів крові»; від 01.08.2005р. № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Найчастіше один пакет СЗП отримують із цільної донорської крові одного донора шляхом центрифугування або шляхом аферезу з використанням спеціального обладнання. Прилади для аферезу, тобто розділення крові на ЕКК, плазму та тромбоцити, дозволяють забирати з крові донора лише необхідні компоненти, наприклад плазму та тромбоцити, а еритроцити повертати в кров'яне русло. Така методика завдяки використанню герметичної системи унеможливило контакт крові донора з навколишнім середовищем, тому є безпечнішою та зручнішою, ніж традиційна система забору крові в гемокопи. Недоліком є висока вартість самого апарату для аферезу та одноразової розхідної системи, яка встановлюється в цей прилад. Крім того, час, який має затратити донор на проведення аферезу суттєво більший (іноді досягає 2 год), ніж час забору в нього цільної крові (до 5 хв). Під час забору крові як в гемокопи, так і в одноразову розхідну систему для аферезу, завжди додають розчин антикоагулянту. Тому антикоагулянт потрапляє як в ЕКК, так і в СЗП.

Суттєвого зменшення кількості лейкоцитів в компонентах крові досягають шляхом фільтрації цільної крові через лейкоцитарні фільтри або в процесі проведення аферезу. Фільтрація крові лейкоцитарними фільтрами зменшує кількість фібрильних реакцій у реципієнта та знижує ризики зараження інфекційними захворюваннями, на які не проводяться скринінгові тести. З іншої сторони, в лейкоцитарних фільтрах затримується певна кількість тромбоцитів, що знижує коагуляційний потенціал цільної крові або утруднює забір тромбоцитів для формування тромбоцитарної маси чи концентрату тромбоцитів.

В Європі найчастіше СЗП заморожують протягом 8 год до температури -30 °С, а в США до -18 °С. Останнім часом все більш поширеною стає так звана «шокова заморозка» плазми при температурі -75 °С чи -80 °С і тривалістю до 1 год з використанням спеціальних морозильних камер. Існують дані, що швидке заморожування поліпшує якість СЗП і активність наявних в ній факторів згортання. Чим нижча температура зберігання крові, тим довший термін її зберігання, хоча тривалість дозволеного зберігання при конкретному температурному режимі може в різних країнах варіювати. Кров, що зберігалася при температурі від -30 °С і нижче, може зберігатися 24 міс, а від -18 °С – до 12 міс.

Слід зазначити, що різні виробництва плазми показують різні рівні фібриногену та інших фак-

торів коагуляції, що містяться в ній [1, 12]. Ключовими критеріями якості СЗП є активність фактора VIII не менше 70 % і загальний білок не менше 50 г/л. Іншими критеріями якості та безпеки СЗП є наявність в ній мінімальної кількості еритроцитів (в одній дозі не більше $6,0 \times 10^9$), лейкоцитів $< 0,1 \times 10^9$, тромбоцитів $< 50,0 \times 10^9$.

Окремо слід виділити такий продукт, як супернатант плазми, який заморожують пізніше – через 8–24 год після забору, і в цій плазмі знижена активність факторів згортання V і VIII. Для лікування кровотеч таку плазму не використовують.

Попередження передачі інфекційних захворювань, пов'язаних з трансфузією СЗП та кріопреципітату

Існує практика мінімізації ризику захворювань, що передаються при переливанні крові, яка полягає або в зберіганні СЗП в карантині, або в проведенні вірусного знезараження СЗП.

Зберігання СЗП в карантині в банку крові не менше 16 тижнів (найчастіше 180 днів) дає змогу протягом цього часу відслідковувати відсутність у донора інфекційних захворювань та маркерів вірусних інфекцій. Після цього терміну СЗП з банку крові видають в лікарню для переливання. Якщо ж у донора виявляють інфекційне захворювання, що може передаватися з кров'ю, то СЗП (та інші продукти, та компоненти, такі як кріопреципітат) утилізують, а донора повідомляють про результати його обстеження.

Вірусне знезараження СЗП проводять за допомогою сучасних дороговартісних апаратів для того, щоб не витримувати карантин, а також, щоб забезпечити хворих від зараження тими інфекційними захворюваннями, які не виявляються традиційними тест системами. В основі методів вірусного знезараження лежить той факт, що ані СЗП, ані кріопреципітат не містять рибонуклеїнових кислот, які є ключовими для проведення реплікації клітин. Тому блокування реплікації рибонуклеїнових кислот унеможливає розмноження вірусів, деяких бактерій та найпростіших паразитів, і не приносить суттєвої шкоди білкам, що містять СЗП та кріопреципітат. Тромбоцити теж не є повноцінними клітинами, не містять ядра і не розмножуються, тому блокування реплікації ДНК та РНК під час знезараження суттєво не впливає на їх функціональність.

Серед методів знезараження СЗП, спрямованих на блокування реплікації ДНК та РНК, найбільш ефективними є фотодинамічні (фізико-хімічні), які полягають у застосуванні хімічних речовин фотосенсибілізаторів, з подальшим дозованим опроміненням продукту крові світлом певної довжини хвилі. З метою знезараження серед фотосенсибілізаторів найчастіше використовують метиленовий

синій, рибофлавін та псорален. Світло, що дезінфікує, застосовують за допомогою спеціальних високотехнологічних апаратів, у видимій частині світлового спектра або в ультрафіолетовому діапазоні. Недоліками методів знезараження є значна вартість знезараженої СЗП (в Україні вона в середньому утричі вища за звичайну СЗП), а також те, що методи знезараження певною мірою знижують активність факторів згортання крові.

Ліофілізована плазма (ЛП) – це плазма, яку забирають від одного донора. Вона висушується (ліофілізується) при температурі навколишнього середовища після карантинного зберігання. Її швидко розчиняють безпосередньо перед використанням і процес розчинення займає значно менше часу, ніж розмороження і підігрів СЗП. Крім того, активність деяких факторів згортання крові, а також рівень фібриногену в ЛП вищі, ніж в СЗП [13]. Дані про високу ефективність ЛП як методу корекції гіпофібриногенемії, підтверджуються крупним відкритим рандомізованим дослідженням, в якому при використанні ЛП рівень фібриногену підвищувався швидше, ніж при застосуванні СЗП [14]. Серед розвинених країн, ЛП випускається лише у Франції та Німеччині. В Україні за останні 2 роки ЛП була доступна в деяких лікувальних закладах, куди надходила як гуманітарна допомога.

Не заморожена плазма після приготування зберігається при температурі 1–6 °С, і її термін зберігання складає до 26 діб.

Склад СЗП

СЗП містить нормальний рівень альбуміну, імуноглобулінів, а також усіх факторів та інгібіторів згортання крові, проте у різних донорів спостерігається значна розбіжність значень вказаних показників. Одним з головних складових СЗП є фібриноген (фактор I), і його концентрація в СЗП не повинна дуже відрізнятися від його концентрації в нативній плазмі (2–4 г/л). Оскільки значна частина факторів згортання є ферментами, то незважаючи на збереження прогнозованих їх концентрацій в СЗП, активність деяких факторів згортання в СЗП може знижуватися більше, ніж інших. Активність факторів згортання в СЗП може залежати як від особливостей донора, так і від процесу приготування та обробки продукту. Важливо пам'ятати, що найбільш лабільною серед факторів згортання крові є активність фактора VIII (FVIII). Стандартом контролю якості СЗП є концентрація фактора VIII не менше 0,7 МО/мл одразу після розмороження. Встановлено, що зниження активності факторів згортання крові та їх інгібіторів може бути пов'язане з процесом приготування плазми, і активність різних факторів може бути знижена в різній мірі (тобто відхилятися від норми на різну величину). Так, в нещодавно проведеному дослід-

женні показано, що середня активність фактора II одразу після розморожування була 73 % від норми [15]. В іншому вагомому дослідженні продемонстровано суттєве зниження активності важливого природнього антикоагулянта протеїна S – лише 58 % від норми [16]. Результати ще одного дослідження вказують на те, що активність деяких ключових факторів була все ж таки ближчою до норми (V – 86 %, X – 89 %, XIII – 80 %) [17]. У разі, коли СЗП отримана методом аферезу, вона містить більшу активність факторів V, VIII, IX та XI, ніж та СЗП, що була отримана з цільної крові [18].

Загальна характеристика, виготовлення та склад кріопреципітату плазми крові

Кріопреципітат вперше виділено із СЗП в лабораторії Стенфордського Університету (США) на початку 1960-х рр. Спочатку основним показом до його застосування була гемофілія А (дефіцит фактора VIII) і повна назва кріопреципітату тривалий час була кріопреципітат антигемофільного фактору плазми крові. В подальшому, з розробкою більш очищених та концентрованих препаратів фактора VIII, значення кріопреципітату в лікуванні гемофільї А значно знизилось.

Кріопреципітат отримують шляхом поступового контрольованого розмороження СЗП при температурі 1-6 °С, з наступним її центрифугуванням при тій же температурі. В основі процесу отримання цього препарату лежить преципітація таких холод-нерозчинних факторів згортання, як: I (фібриноген), VIII (антигемофільний фактор), фон Віллебранда (ко-фактор антигемофільний фактору VIII), XIII (фібрин-стабілізуючий фактор), а також фібронектин. Крім того, кріопреципітат містить залишки мембран зруйнованих тромбоцитів, в яких містяться відповідні тромбоцитарні антигени. Інші основні білки плазми крові (альбумін та глобуліни, окрім перелічених раніше бета-глобулінів) при цій же температурі вже перебувають в розчинному стані. Таким чином, наявність в плазмі як холод-преципітуючих так і холод-розчинних факторів дає змогу шляхом центрифугування їх розділяти і холод-розчинні фактори зберігати та використовувати окремо. Після завершення центрифугування декількох пакетів плазми крові (частіше п'яти) концентрати відцентрифугованих преципітованих факторів набирають (змішують та об'єднують) в один пакет. До цього концентрату додають деякий об'єм рідини (найчастіше 10-50 мл плазми). Після цього цей пакет, що містить преципітат з п'яти доз плазми, готовий до використання протягом 4-6 год, або до наступного невідкладного заморожування для подальшого тривалого зберігання. В США стандартною температурою для зберігання кріопреципітату (так само, як і для СЗП) є -18 °С, а строк зберігання при цій температурі – до 1 року з момен-

ту забору крові у донора (так само, як і для СЗП). В Європі стандартною температурою для зберігання кріопреципітату і СЗП є -25°C або -30°C, а строк зберігання при цій температурі – до 2 років з моменту забору крові у донора.

Вимоги до кріопреципітату стосуються передусім концентрації факторів I та VIII. За стандартами американської контролюючої організації FDA (Food and Drug Administration), кожна окрема доза кріопреципітату повинна містити не менше 80 МО фактора VIII, та не менше 150 мг фактора I фібриногену. Відповідно, пакет, що містить разом 5 окремих кріопреципітатів, повинен містити не менше 400 МО фактора VIII, та не менше 750 мг фактора I фібриногену.

Плазма, яка залишилась після центрифугування та відбору кріопреципітату є збідненою на вже згадані фактори коагуляції: I, VIII, фон Віллебранда, XIII, фібронектин і вона може бути використана для переливання при тромбоцитопенічній пурпурі, або замісного переливання під час процедури плазмаферезу. Вона особливо корисна при клінічно значимій тромбоцитопенічній пурпурі, оскільки не містить факторів згортання, що стимулюють агрегацію тромбоцитів – передусім фактору фон Віллебранда.

Імунологічні та інфекційні аспекти при використанні кріопреципітату полягають у тому, що кожен «великий» пакет кріопреципітату містить концентрат холод-нерозчинних факторів від декількох донорів (в розвинених країнах найчастіше п'яти). Тому і кількість різних антигенів в ньому більш різноманітна, порівняно з СЗП. Крім того, вірогідність зараження реципієнта інфекційним захворюванням, на яке складно перевірити донорів, при більшій кількості донорів теж зростає. Окрім факторів згортання, кріопреципітат містить уламки мембран тромбоцитів, які теж багаті на антигени (і це може бути причиною вироблення антитіл, які можуть бути афінними і до власних тромбоцитів). Все це підвищує ризики імунологічних та інфекційних ускладнень у реципієнта, які пов'язані зі збільшенням кількості донорів, від яких збирають кріопреципітат, порівняно із СЗП. Для зменшення ризиків імунологічних та алергічних ускладнень під час МК, кріопреципітат слід застосовувати якомога раніше, тоді, коли організм реципієнта ще перебуває в стані шоку/стресу та імуносупресії. Пізніше використання кріопреципітату, після виведення пацієнта із шоку, несе в собі менше користі та більше ризиків. Для зменшення ризиків інфекційних ускладнень слід розглянути можливість використання кріопреципітату, в якому за допомогою сучасних технологій проведено інактивацію вірусів. Разом з тим, слід пам'ятати, що різні технології вірус-інактивації можуть по

різному впливати на активність факторів згортання крові, особливо фактора VIII.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ СЗП ТА КРІОПРЕЦИПІТАТУ

Покази до переливання СЗП

Серед науково-обґрунтованих показів до переливання СЗП при МК та ТК найчастіше зазначають:

- заміщення одного дефіцитного фактору згортання крові, якщо на даний момент не доступний його специфічний концентрат;
- заміщення фактору згортання крові V, оскільки не існує його специфічного концентрату;
- тяжкий спадковий дефіцит протеїну S1, оскільки не існує його специфічного концентрату;
- профілактика дилуційної коагулопатії при МК під час масивного переливання крові (передусім за затвердженням в медичному закладі протоколом масивного переливання крові);
- лікування дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові;
- лікування кровотечі, що продовжується при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі (ТТП);
- лікування кровотечі, що продовжується, на фоні антикоагуляції, викликаній варфарином (коли концентрат вітамін К залежних факторів не доступний, або у доповнення до застосування концентрату).

Покази до застосування плазми при дефіциті факторів згортання не завжди можуть бути чіткими та однозначними, і основним узагальненим показом є наявність клінічно значимої коагулопатії, яка посилює кровотечу. Серед показів найчастіше згадують подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) в 1,5 р. та більше.

Покази до застосування кріопреципиту

Основними показами до застосування кріопреципиту є дефіцит фібриногену різної етіології – від порушення його синтезу до його надмірного споживання при:

- коагулопатії споживання при масивній політраумі;
- коагулопатії споживання та розведення при масивних трансфузіях в процесі лікування МК будь-якої етіології;
- коагулопатії споживання при ДВЗ-синдромі;
- вроджених дефектах синтезу фібриногену;
- кровотечах, пов'язаних з уремією.

Загальні принципи дозування СЗП

За відсутності МК середньо-терапевтична доза СЗП складає 15-20 мл/кг, що відповідає 1000-

1400 мл для людини середньої маси тіла (4-5 пакетів СЗП). Якщо об'єм крові людини середньої маси тіла 70 кг в середньому становить 7 % (≈ 5 л), а об'єм плазми становить близько 4,5 % ($\approx 3,2$ л), то вказані об'єми (1000-1400 мл) складають приблизно третину від об'єму плазми в організмі. Якщо ж у пацієнта з МК є втрата близько половини ОЦК, і в нього об'єм плазми, що циркулює, менше 2 л, то середньо-терапевтичний об'єм плазми, що переливається, вже становить понад половину від його, вже зменшеної кількості плазми. Разом з тим, поняття середньо-терапевтична доза є не клінічним, а більше статистичним, тобто розраховується ретроспективно і усереднює трансфузії, що були проведені в помірному, середньому чи великому об'ємах. Тому при лікуванні ТК, а тим більше МК, орієнтуватися варто передусім на клінічну потребу і результати лабораторних чи/та тромбоеластографічних досліджень, а не на середньо-терапевтичну дозу.

Щоб запобігти втратам СЗП, у дорослих доза плазми повинна призначатися в одиницях (пакетах) а не в мл – тобто округлюватися до того, щоб в останньому пакеті не залишати не перелитим якусь частину пакету. У дітей, навпаки, дозу розраховують в мл, щоб не було волемічного перевантаження дитини при «докапуванні» залишків пакету. У людей з надлишковою масою тіла (за рахунок жирової тканини) дозу можна розраховувати на ідеальну масу тіла, або на суху масу тіла.

Як вже зазначалось вище, при МК дози повинні бути значно більшими, ніж середньо-терапевтичні. При травматичній МК інфузію СЗП рекомендують проводити у співвідношенні 1:1, тобто 1 пакет СЗП на кожен пакет ЕКК, або принаймні 1 пакет СЗП на кожні 2 пакети ЕКК. При МК, що виникла з інших причин, співвідношення 1 пакет СЗП на кожні 2 пакети ЕКК цілком прийнятне. Тобто, у разі виникнення МК і переливання при крововтраті, що продовжується, 2,5 л ЕКК, рекомендований об'єм переливання СЗП становить 1,25-2,5 л. Після того, як кровотеча вже буде під контролем (проміжна чи остаточна зупинка кровотечі), призначення СЗП має здійснюватися за результатами лабораторних тестів на коагуляцію чи даних тромбоеластографії. У разі підозри на виникнення МК, слід без затримки активувати протокол масивної трансфузії, коли банк крові буде виділяти великі трансфузійні пакети, що містять плазму у співвідношенні до еритроцитів в межах від 1:1 до 1:2.

Дозування СЗП та кріопреципиту для корекції гіпофібриногенемії

Як вже зазначалось вище, при МК рівень фібриногену знижується більше, порівняно з іншими факторами згортання. Пороговим значенням фібриногену, який потребує корекції, найчастіше вважають його рівень $< 1,5$ г/л, і ми наведемо від-

мінності між його корекцією за допомогою СЗП та кріопреципітату, а також клінічні приклади розрахунків.

Корекція рівня фібриногену за допомогою СЗП вкрай складна. Розберемо приклад: пацієнт з масою тіла 70 кг втратив половину ОЦК, рівень його фібриногену знизився до 0,7 г/л, і доступні 5 пакетів СЗП (по 270 мл), в яких рівень фібриногену складає 2 г/л. В нормі об'єм плазми такого пацієнта складає в середньому 4,5 % від маси тіла – 3200 мл. При втраті половини ОЦК об'єм плазми, вірогідно, зменшиться менше, ніж на половину, оскільки навіть за відсутності проведення інфузійної терапії кристалоїдами чи колоїдами організм самостійно перерозподіляє рідину до судинного русла. Отже, будемо вважати, що ОЦК на момент початку трансфузії плазми складає 2000 мл, і в ньому міститься 1,4 г фібриногену. В наявних у нас 1350 мл СЗП міститься 2,7 г фібриногену. Якщо після швидкого переливання СЗП об'єм плазми буде 3350 мл і він буде містити 4,1 г фібриногену, то його концентрація буде 1,22 г/л, що все ще суттєво нижче за норму. Якщо при цьому кровотеча буде продовжуватися, а фібриноген буде і надалі витрачатися в процесі тромбоутворення, то його концентрація знову може знизитися нижче умовно порогового значення 1 г/л, що може бути передумовою для посилення кровотечі.

Наведений нами приклад підтверджується результатами наукових досліджень. Так під час гострої фази кровотечі при травмі, використання стандартних доз СЗП продемонстровано не постійну кореляцію з властивостями тромбу [19]. Тобто після трансфузії СЗП властивості тромбу за даними тромбоеластографії суттєво не покращувалися. В іншому відкритому рандомізованому (плазма проти концентрату фібриногену) дослідженні в паралельних групах теж було встановлено, що СЗП містить не достатню кількість фібриногену для корекції гіпофібриногенемії чи суттєвого покращення міцності тромбу [20].

Корекція рівня фібриногену за допомогою кріопреципітату суттєво простіша, оскільки концентрація фібриногену в ньому значно вища. Розглянемо ситуацію, коли при лікуванні того ж таки пацієнта замість 5 пакетів СЗП буде доступним 5 доз кріопреципітату (зібрані в одному пакеті об'ємом 100 мл). Оскільки вміст фібриногену в одній дозі кріопреципітату ідентичний його вмісту в одній дозі плазми (бо його ж і отримують із дози плазми), то в такому випадку об'єднаний пакет (приготовлений в лабораторії із 5 доз плазми), як і в попередньому прикладі, буде містити 2,7 г фібриногену. Після переливання 100 мл кріопреципітату, сумарний об'єм плазми пацієнта буде 2100 мл, і він буде містити ті ж 4,1 г фібриногену, тож його

концентрація становитиме 1,95 г/л. Це вже ближче до норми і коагуляційний потенціал крові буде вищим, а передумов для посилення кровотечі не буде.

В літературі зустрічається формула прогнозування концентрації фібриногену після трансфузії кріопреципітату: якщо 1 дозу кріопреципітату переливають на 10 кг маси тіла, то при МК його концентрація підвищується на 0,5 г/л. У випадку, описаному вище, для розрахунку взята доза, що дещо менша за ту, яка наведена в формулі, а підвищення рівня фібриногену отримали вище. Ця невідповідність обумовлена тим, що в реальності кровотеча і тромбоутворення продовжуються, тому для компенсації втрат та споживання фібриногену доза кріопреципітату повинна бути вищою, ніж для розрахунків в статичних умовах.

Корекція рівня фібриногену за допомогою поєднання СЗП та кріопреципітату на сьогодні є одним із компонентів ефективної гемостатичної ресусцитації. Розглянемо ситуацію, коли при лікуванні того ж самого пацієнта доступно як 5 пакетів СЗП, так і 5 доз кріопреципітату. Після переливання 1,4 г фібриногену в 1350 мл СЗП та 1,4 г фібриногену в 100 мл кріопреципітату, об'єм плазми буде 3450 мл і він буде містити вже 6,8 г фібриногену. Тоді його концентрація становитиме 1,97 г/л. Таким чином, додаткове застосування СЗП до кріопреципітату лише помірно підвищує рівень фібриногену. Разом з тим, в СЗП є інші фактори згортання, які відсутні в кріопреципітаті, тому таке поєднання більшість експертів вважають обґрунтованим.

Ускладнення переливання СЗП та їх профілактика

Збір крові для приготування СЗП у донорів чоловіків зменшує частоту пов'язаного із трансфузією синдрому гострого ушкодження легень (TRALI), порівняно із донорами жінками, що народжували. Крім того, частота зменшується при зменшенні кількості лейкоцитів в СЗП.

В Британському керівництві NICE зазначається, що для того, щоб уникнути гемолізу, пов'язаного з групою несумісності (ABO), реципієнтам слід призначати СЗП, ідентичну за групою ABO, коли це можливо. Наявність примітки «коли це можливо» підкреслює, що можуть бути ситуації, при яких плазма може бути призначена без дотримання групової сумісності. В подальшому керівництво NICE пояснює, що якщо це неможливо, то СЗП іншої групи ABO може бути прийнятним, але лише після обговорення з персоналом лабораторії переливання крові лікарні або консультантом-гематологом. Сумісність ABO для компонентів плазми відрізняється від сумісності еритроцитів, тому принципово дотримуватися правила, що СЗП групи O (I) слід призначати лише реципієнтам групи O (I).

У цьому ж керівництві NICE зазначається, що Резус позитивну (RhD+) плазму можна давати RhD-негативним жінкам дітородного віку і анти-D профілактика їм не потрібна [21].

СЗП слід переливати через стандартну крапельницю для крові, яка має фільтр з діаметром пор 170-200 мкм, що затримує мікротромби та уламки клітин. Перед переливанням, пакет СЗП повинен бути візуально оцінений на його цілісність і неушкодженість, а наявна в ньому плазма – на колір та відсутність помутніння. При будь-яких сумнівах щодо зазначених показників трансфузії СЗП проводити не слід.

Розморожування СЗП та строки зберігання після розмороження

Розморожування СЗП займає приблизно 20-30 хв, і для досягнення максимальної ефективності СЗП її слід ввести якомога швидше після розморожування. Переливання СЗП повинно бути здійснено протягом 4 год після виймання з морозильної камери. Якщо виникає необхідність мати СЗП наготові протягом більш тривалого часу, то після її виймання з морозильника її кладуть в холодильник і зберігають при температурі 4°C. Після її розморожування в холодильнику вона може зберігатися в ньому і буди готовою для використання протягом 24 год. Слід зазначити, що у Великій Британії Об'єднаний професійний консультативний комітет служб переливання крові та трансплантації тканин Сполученого Королівства схвалив продовження терміну придатності СЗП після розморожування відповідно до клінічних рекомендацій з 24 годин до 120 годин (5 днів) за умови зберігання при 2-6 °C для використання при тяжких чи масивних кровотечах. За інших показань, окрім неочікуваної ТК та МК, СЗП слід використати протягом 24 год після розморожування.

У разі не розморожування і не використання СЗП, яку вийняли з морозильної камери, СЗП може бути прийнята назад у морозильну камеру Банку Крові лише один раз за умови перебування поза межами морозильника менше 30 хв.

Побічні реакції від СЗП

Під час переливання та після переливання СЗП можуть виникати побічні реакції, серед яких найбільш вагомими є:

- фебрильні реакції;
- уртикарні реакції;
- анафілактичні реакції;
- реакція на бактеріальне забруднення;
- легеневі ускладнення.

При проведенні трансфузій великих об'ємів СЗП у високому темпі (що може бути необхідне для досягнення гемостатичних ефектів) може розвиватися **перевантаження кровообігу, пов'язане**

з переливанням крові (transfusion-associated circulatory overload – TACO). Для запобігання цьому ускладненню пацієнти, які отримують СЗП у високому темпі, повинні мати ретельний моніторинг гемодинаміки [22].

У разі переливання СЗП у помірному та низькому темпі слід дотримуватись базових принципів гемотрансфузій, які полягають у регулярному (як правило, кожні 15 хвилин) оцінюванні вітальних функцій та інших показників для вчасного виявлення трансфузійних і посттрансфузійних реакцій. Якщо є підозра на реакцію, то слід негайно ЗУПИНИТИ ПЕРЕЛИВАННЯ та повідомити про це усю медичну команду, а також персонал Служби Переливання Крові. Необхідно заповнити форму побічної події та реакції на переливання.

Якщо пацієнт перебуває у свідомості, то його слід повідомити про те, що йому планується проведення гемотрансфузії, та про можливість виникнення пов'язаних з нею ускладнень. Крім того, у пацієнта варто також отримати інформовано згоду на гемотрансфузію (принаймні, в усній формі).

Виникнення ускладнень корелює з дозою СЗП, яку переливають пацієнтам. Авторитетною групою американських дослідників було проаналізовано понад 1700 пацієнтів, які отримали немасивну трансфузію, при якій поряд з ЕКК застосовували і СЗП [23]. У хворих з приблизно однаковою тяжкістю стану були проаналізовані результати переливання різних об'ємів плазми. Було встановлено, що при не масивних кровотечах зі збільшенням об'єму трансфузії плазми частота побічних ефектів та ускладнень зростає. Серед ускладнень, що значно частіше спостерігались при трансфузії 6 одиниць плазми та більше, найбільш значимими були гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС), сепсис та поліорганна недостатність. Ці дані свідчать про необхідність проведення постійної та ретельної оцінки швидкості кровотечі, об'єму крововтрати, провідних порушень коагуляції та цілеспрямованого вибору доз СЗП, пропорційно до тяжкості геморагічного шоку та ступеня коагулопатії.

Використання СЗП на догоспітальному етапі

Протягом тривалого часу у клініцистів та дослідників були великі надії на те, що наближення СЗП до місця пригоди неодмінно дозволить поліпшити результати лікування. Якісні клінічні дослідження з цього приводу вдалося провести лише нещодавно, і їх результати були не такими оптимістичними, як на те сподівалися. Так, у постраждалих з геморагічним шоком і гіпотензією було встановлено, що догоспітальне введення 2 пакетів еритроцитарної маси і 2 пакетів ліофілізованої плазми не супроводжувалось достовірним знижен-

ням летальності чи кліренсу лактату, порівняно з введенням 0,9% розчину NaCl в об'ємі до 1 л [24]. Причини клінічної невдачі все ще потребують подальшого поглибленого аналізу, але попередньо можна вказати на те, що час транспортування від місця події до шпиталю був досить коротким і тяжкість геморагічного шоку у постраждалих ще не досягала критичного рівня. Разом з тим, в умовах війни евакуація поранених може суттєво затримуватись, тому доступність СЗП на догоспітальному етапі може бути значно важливішою, ніж при швидкій евакуації в урбаністичних умовах.

Відстрочена рідинна та гемостатична ресусцитація в стаціонарі

Ще в середині 1990-х років почали з'являтися дані про те, що відстрочена рідинна ресусцитація має переваги перед ранньою рідинною ресусцитацією при проникаючих пораненнях, що супроводжувались геморагічним шоком [25]. Одним з пояснень ефективності відстроченої рідинної ресусцитації є те, що для її проведення стають значно доступнішими препарати крові, зокрема СЗП. Декілька метааналізів рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували, що рестриктивна волемічна стратегія і пермісивна гіпотензія знижують летальність, порівняно з ранньою рідинною ресусцитацією для відновлення АТ [26, 27]. Якщо ж рестриктивна волемічна стратегія не дозволяє досягнути цільового АТ, експерти рекомендують призначати інфузію вазопресорів (передусім норадреналіну) [28]. У пацієнтів з вираженою гіпотензією, до того як стануть доступними компоненти та препарати крові для інфузії, слід використовувати обмежені об'єми 0,9 % розчину NaCl, а ліпше – збалансованих кристалолідів. Використання ж штучних колоїдів слід різко обмежувати через їх несприятливий вплив на гемостаз. Таким чином при МК більшість експертів рекомендують відразу після надходження до стаціонару розпочинати наступну стратегію ресусцитації [2, 29]:

- ЕКК, кріопреципітат чи фібриноген концентрат;
- СЗП у співвідношенні до ЕКК у не менше ніж 1:2;
- високе співвідношення тромбоцитів до ЕКК.

Співвідношення СЗП до ЕКК

Декілька ретроспективних аналізів, проведених на початку 21 ст. свідчать про те, що раннє призначення СЗП в співвідношенні 1:1 з еритроцитарною масою може супроводжуватись підвищенням виживання травмованих. Проте цей висновок може нести в собі певну упередженість «survivorship bias», тому що плазму, як правило, використовували пізніше ЕКК, тобто у тих пацієнтів, що вижили. Плазму використовували пізніше, бо вона розморожується значно довше, ніж ЕКК готують-

ся до переливання (оскільки на початкових етапах трансфузій пробу на індивідуальну сумісність, як правило не проводять). Іншими словами, у пацієнтів, які були найтяжчими і гинули протягом першої години чи кількох годин, просто не встигали переливати достатню кількість плазми. І навпаки, в групі СЗП стан був менш тяжким пацієнти могли дочекатися більшої кількості плазми. Подальший аналіз просто фіксує, що ті, хто отримав більше плазми, вижили краще, хоча чи сприяли цьому саме прокоагуляційні властивості СЗП – достеменно не відомо. Цей феномен отримав назву «упередження учілілого» («survivorship bias»).

Сучасна стратегія використання СЗП в еквівалентному об'ємі до ЕКК базується на цілому ряді проспективних досліджень, що проведені за останнє десятиліття і вже мають кращий дизайн, ніж попередні ретроспективні дослідження. Серед таких досліджень ключовим було рандомізоване дослідження PROPPR, в якому встановлено, що співвідношення СЗП до ЕКК 1:1 має певні переваги перед співвідношенням 1:2 [30]. Разом з тим, переваги переливання більшої кількості плазми (1:1 проти 1:2) не досягли статистичної достовірності.

В подальшому було продемонстровано, що співвідношення СЗП до ЕКК 1:1 асоціюється з кращим рівнем гемостазу і тенденцією до зниження летальності та знекровлення у пацієнтів з критичними кровотечами при травмі, порівняно із співвідношенням 1:2 [31]. Ключовими словами тут є критичні кровотечі і травма, бо саме це поєднання робить потребу в факторах коагуляції, що наявні в СЗП, більш важливою, ніж при не критичних і не травматичних кровотечах.

Останнім часом у співвідношення, яке характеризує збалансовану гемостатичну ресусцитацію додають ще й тромбоцити. Оптимальним це співвідношення виглядає так: СЗП : тромбоцити : ЕКК повинні бути в межах між 1:1:1 та 1:1:2 [2, 29]. До схеми гемостатичної ресусцитації іноді додають ще й четверту цифру – кріопреципітат або препарати фібриногену. Тоді вона виглядає так 1:1:1:1 та 1:1:1:2, де на останньому місці наводять ЕКК. Показами до призначення 2 г фібриногену за клінічними критеріями (ще до визначення його рівня в крові) можуть бути наступні [32]:

- АТ < 100 мм рт. ст.;
- лактат \geq 5 ммоль/л;
- дефіцит основ ВЕ – 6 і більше;
- Нб \leq 90 г/л.

Моніторинг параметрів коагуляції та цілеспрямована корекція порушень коагуляції

У більшості випадків МК втрата факторів згортання з кров'ю, що виливається, а також споживання факторів згортання при тромбоутворенні викликають більш-менш рівномірний і прогнозований їх

дефіцит. Цей дефіцит цілком може бути компенсований збалансованою гемостатичною ресусcitaцією з використанням ЕКК, СЗП, тромбоцитів та кріопреципітату, а за умов недоступності одного чи декількох із перелічених компонентів – цільною кров'ю. Разом з тим, у певної частини пацієнтів з крововтратою коагулопатія може мати додаткові причини:

- генетично-обумовлена коагулопатія, пов'язана з травмою;
- генетичні дефекти та аномалії окремих факторів згортання;
- прийом антикоагулянтів та антиагрегантів:
 - антагоністів вітаміну К;
 - прямих антагоністів фактора Х;
 - інгібіторів агрегації тромбоцитів.

У таких випадках просте лінійне заміщення факторів згортання при проведенні гемостатичної ресусcitaції значно менш ефективне. Тому, для вчасного виокремлення таких хворих із загальної популяції пацієнтів з МК, моніторинг параметрів коагуляції і корекція порушень коагуляції повинні розпочатися одразу після надходження хворого до стаціонару. Важливим є швидке визначення типу і ступеню коагулопатії у конкретного хворого (включаючи прийом антикоагулянтів) і цілеспрямоване лікування цих порушень коагуляції.

Як серед експертів, так і серед практичних лікарів дедалі більшої довіри викликає тромбоеластографія, яка дедалі частіше доповнює, а в деяких закладах і поступово витісняє інші лабораторні дослідження стану системи коагуляції. Проте доказова база покращення результатів лікування на основі тромбоеластографічного контролю показників коагуляції все ще обмежена. Крім того, Кохрейнівський огляд і 3 метааналізи, а також метааналіз підгруп 2 рандомізованих досліджень свідчить про помірну чи низьку якість досліджень тромбоеластографії, а також ризик упередженості [33-36].

На першому етапі лікування можна керуватися принципом – чим раніше вдається досягнути гемостазу, тим краще результати лікування [37]. Цей принцип спонукає нас до пошуку можливостей переливати СЗП чим раніше. На етапі прогресування коагулопатії, або стабілізації показників коагулопатії трансфузія СЗП повинна керуватися дослідженнями ПЧ і АЧТЧ і встановленням факту подовження цих показників > 1,5 разів за норму. Така стратегія захищає пацієнта від надмірної трансфузії СЗП, хоча докази цього обмежені.

Застосування СЗП за окремими показами

Якщо при МК користь від раннього застосування СЗП на виживання вже безсумнівна, то при менш інтенсивних кровотечах, такі як ТК, користь вже залежить від ряду інших факторів:

- провідної патології (наприклад, при кровотечі на фоні цирозу печінки, з тяжкої ЧМТ, або аку-

шерських кровотечах результати застосування вищого співвідношення СЗП до ЕКК гірші, ніж при інших причинах кровотеч);

- спроможності вчасно виявляти провідні порушення коагуляції, цілеспрямовано їх лікувати за допомогою СЗП (наприклад, при дефіциті окремо взятих факторів згортання, ефективність концентратів цих факторів згортання вища, ніж СЗП);
- вдалого вибору дози СЗП (чим інтенсивніша кровотеча, тим більше користі від трансфузії СЗП, а чим менш інтенсивна, тим більш значимими є побічні ефекти та ускладнення від СЗП).

Ретроспективне дослідження застосування СЗП при тяжкій ЧМТ продемонструвало зростання летальності, пов'язане з її дозами [38]. Однозначного пояснення цим результатам немає, але це може бути пов'язано із наступними факторами:

- із затримкою нейрохірургічного лікування при витраті часу на проведення ранніх гемотрансфузій;
- особливістю гематоенцефалічного бар'єру, який не проникний для електролітів, тому підтримка осмолярності крові має більше значення, ніж підтримка колоїдно-онкотичного тиску білком, якого багато в плазмі;
- посиленням імунологічних розладів, викликаних притаманним для тяжкої ЧМТ цитокіновим штормом наявними в СЗП антигенами.

Застосування СЗП при кровотечах з варикозних вен стравоходу при цирозі печінки не продемонструвало покращення контролю кровотечі, а також асоціювалось із подовженням госпіталізації та зростанням летальності [39]. Це дослідження теж було ретроспективним, тому під час його проведення та інтерпретації результатів не може бути виключеною певна упередженість.

Останнім часом все більше дослідників і авторів оглядових статей та гайдлайнів не рекомендують рутинне профілактичне використання СЗП при цирозі печінки [40, 41].

Раннє застосування СЗП при акушерських кровотечах (у вищому співвідношенні до ЕКК,) не продемонструвало покращення контролю кровотечі, а також асоціювалось із більшою кількістю побічних ефектів [42].

Вище співвідношення СЗП до ЕКК не продемонструвало покращення результатів лікування і в іншому дослідженні лікування післяпологових кровотеч [43]. Автори стверджують, що застосування саме ЕКК, а не СЗП дозволяло зменшити кількість інтервенційних процедур і частоти прогресування шоку до зупинки серця.

Застосування вищого співвідношення СЗП до ЕКК при МК в кардіохірургії продемонстру-

вало свою ефективність у пацієнтів, які отримали понад 8 одиниць продуктів крові [44].

Таким чином, на основі наведених вище досліджень та багатьох інших можна зробити висновок, що застосування вищого співвідношення СЗП до ЕКК при МК вірогідно несе в собі більше користі ніж при менш інтенсивних кровотечах. Якщо кровотеча не загрозлива для життя то до трансфузії СЗП слід ставитися обережно, а рішення приймати на основі як клінічних, так і лабораторних показників. Ці питання ми плануємо окреслити в своїй наступній публікації.

Способи і методи використання СЗП, що ще не увійшли до рутинної практики в Україні

В історичному аспекті служба крові розвивалась по спіралі. Певні методи гемотрансфузій, такі як переливання теплої цільної крові, переливання компонентів крові від універсальних донорів то набирали популярності, то зазнавали занепаду, оскільки їм на заміну приходили альтернативи. За радянських часів донорство було поставлено на промислову основу і пункти заготівлі крові і станції переливання крові були розповсюдженими майже в кожній лікарні, яка надавала хірургічну допомогу. Виходячи з цього, запаси одногрупної крові були достатніми для задоволення значної частки трансфузійних потреб, а про ті потреби, які не могли бути задоволеними, говорити вголос було не прийнято. Тому за радянських часів в Україні склалася ситуація, і зараз вона все ще продовжується, яка полягала в тому, що основними засобами гемотрансфузій були майже виключно одногрупні СЗП та ЕКК, що сумісні за Резус-фактором. Зараз станції переливання крові в абсолютній більшості лікарень закриті, а зберігати значний об'єм одногрупних компонентів не має можливості, тому у разі виникнення непрогнозованої МК доцільним є пошук альтернативних варіантів. В розвинених країнах вже декілька десятиліть для таких випадків створюють запас як СЗП так і ЕКК від універсальних донорів [45]. Тому нижче ми наводимо практичні аспекти та напрацювання, які поліпшують готовність відділень невідкладної допомоги розвинених країн до проведення невідкладних гемотрансфузій при МК, зокрема:

- суттєвий запас замороженої плазми від універсального донора (AB IV);
- мінімальна кількість розмороженої плазми від універсального донора (AB IV), що готова до невідкладного застосування:
 - розморожена при кімнатній температурі і готова до використання;
 - розморожена в холодильнику;
- мінімальна кількість розмороженої плазми від універсального донора (AB IV), що готова до невідкладного застосування;

- підготування декількох пакетів СЗП в «шокові гемотрансфузійні набори» (пакети масивної трансфузії);
- СЗП AB (IV) може, а в майбутньому і повинна входити в перший пакет масивної трансфузії;
- переливання при МК великих об'ємів СЗП разом з ЕКК в системі для швидкої інфузії

Більшість із зазначених вище пунктів можуть бути впроваджені в українських лікувальних закладах вже найближчим часом, або в недалекому майбутньому.

Крім того, нижче ми наводимо підходи до розширення (в майбутньому) можливостей переливання універсальної плазми за рахунок використання плазми групи A (II). Для зменшення кількості побічних ефектів і ускладнень практикують цілеспрямоване використання СЗП A (II) з низьким тиром аглютининів. Практика розширеного використання СЗП A (II) все ще перебуває на етапах досліджень, розробки практичних рекомендацій і впровадження в клінічну окремих провідних лікарень розвинених країн, тому говорити про її впровадження в Україні поки що зарано.

Плазма, що готова до використання та плазма від універсального донора

Те, що на визначення групи крові пацієнта, який надходить до лікарні з загрозливою для життя кровотечею та геморагічним шоком, витрачається кілька хвилин, а на отримання та розмороження СЗП ще 20-30 хв, може мати негативний вплив на виживання та розвиток поліорганної недостатності [46]. Критично низький рівень факторів згортання (передусім фібриногену) може призводити до посилення швидкості кровотечі та збільшення величини крововтрати. Для попередження затримки з трансфузією плазми у великих травма центрах використовують 2 підходи:

1. Завжди тримають декілька одиниць замороженої плазми від універсального донора.
2. Завжди тримають декілька одиниць плазми розмороженими.

Заморожену плазму від універсального донора (як правило, AB IV), яку банк крові при МК видає одразу після замовлення лікарем, ще до визначення групи крові називають «Плазмою, що виділена невідкладно» (emergency release plasma). Кілька пакетів (2-3) такої плазми, як правило, входять до першого пакету крові (разом із 3-4 пакетами ЕКК) відповідно до Протоколу Масивної Трансфузії, що затверджений в кожному центрі травми. В команді лікування травми є спеціально призначена людина (runner – бігун), яка без жодної затримки доставляє цю кров до приймального відділення чи операційної.

Розморожену плазму у приймальному відділенні травми (Trauma Bay) можуть тримати як

у холодильнику (при температурі 4 °С) так і при кімнатній температурі. При зберіганні СЗП в холодильнику активність більшості факторів згортання (окрім фактора VIII) зберігається на достатньому рівні протягом 24 год, а при температурі 22 °С – до 6 год [47].

У великих травматологічних центрах, де кількість надходжень хворих з МК висока, може бути розморожена плазма кожної з груп крові і таку плазму доцільно тримати в холодильнику. Якщо ж вона не була використана, то для того, щоб вона не пропала, її, як правило, віддають у відділення чи в операційну, де планується трансфузія. Оскільки розморожувати плазму всіх груп у більшості лікарень, де МК надходять нечасто, не доцільно. У таких випадках завчасно розморожують плазму групи АВ (IV).

Плазма групи АВ (IV) є універсальною для всіх реципієнтів, оскільки не містить ні анти-А, ні анти-В антитіл, тобто універсальну, що може підійти пацієнтам усіх груп. Проблема полягає у тому, що лише приблизно 5 % населення європейської раси має групу крові АВ (IV) і кількість донорів цієї групи різко обмежена. Якщо все ж таки плазми групи АВ (IV) достатньо, а вірогідність її використання висока, то її можна зберігати до 6 год при кімнатній температурі, а потім віддавати на використання. Якщо ж вірогідність потреби в трансфузії плазми нижча, то її розмороженою тримають у холодильнику. На сьогодні провідні центри травми ставлять собі завдання, щоб трансфузія плазми розпочиналась протягом перших 10 хв з моменту надходження постраждалого в стаціонар, і саме використання завчасно розмороженої плазми АВ (IV) дозволяє його успішно вирішити.

Складнішими є ситуації, коли універсальної плазми групи АВ (IV) не достатньо, а вірогідність надходження пацієнтів з МК висока. Одним із варіантів розв'язання цієї проблеми є використання плазми групи А (II) із низьким титром анти В антитіл і такому підходу приділяється дедалі більша увага [48, 49].

СЗП універсального донора АВ (IV) в першому пакеті крові за протоколом масивної трансфузії

В лікувальних закладах розвинених країн, куди часто надходять пацієнти з МК, перший пакет масивної трансфузії, як правило, складений з ЕКК О (I) і СЗП АВ (IV). Така практика швидкого відновлення всіх компонентів, які втрачаються при геморагічному шоці, не чекаючи розвитку коагулопатії, довела свою ефективність в покращенні виживання хворих. Як тільки лідер команди травми вирішує, що для цього хворого треба активувати протокол масивної трансфузії (ПМТ), відповідальний за переливання зв'язується з банком крові і вони

передають для нього шоківий гемотрансфузійний набір, що, як правило, включає до 6 одиниць ЕКК і до 6 одиниць СЗП, а останнім десятиліттям ще й декілька одиниць тромбоцитарної маси. В умовах МК та важкого шоку для пришвидшення початку гемотрансфузії індивідуальну сумісність перших пакетів ЕКК донора та плазми реципієнта не проводять.

СЗП універсального донора АВ (IV) при численному/масовому надходженні постраждалих

У випадках одномоментного надходження багатьох постраждалих (особливо неідентифікованих), існує ризик ненавмисних помилок і переливання крові інших груп. В розвинених країнах у таких випадках вважають, що переливання крові від універсального донора – ЕКК О (I) і плазми АВ (IV) несе в собі менший ризик ніж ризик сплутати групи крові донора та реципієнта. Оскільки помилкове переливання несумісної крові може мати фатальні наслідки, то помірні чи мінімальні ризики від застосування універсальних компонентів крові замість одноступінних вважають значно менш значимими. Разом з тим, в розвинених країнах запаси компонентів крові від універсальних донорів завжди більші, ніж запаси компонентів крові інших груп, а в Україні ситуація все ще протилежна. Тому застосування цього методу в Україні, на жаль, це питання майбутнього.

Переливання при МК великих об'ємів СЗП разом з ЕКК в системі для швидкої інфузії

Якщо МК супроводжується тяжким шоком із безпосередньою загрозою зупинки серця, то основні компоненти крові (СЗП та ЕКК) слід переливати якомога швидше. За наявності декількох крупних периферичних катетерів це можна зробити з використанням мішків для швидкої інфузії, що стискають пакети з СЗП та ЕКК і роздуваються ручною грушою. За наявності 2-3 мішків, швидкість трансфузії, у такий спосіб, може бути цілком достатньою. Разом з тим температура пакетів із СЗП та ЕКК зазвичай нижча за температуру тіла пацієнта, тому така швидка інфузія супроводжується ризиком посилення гіпотермії. В розвинених країнах швидко трансфузію СЗП та ЕКК найчастіше проводять з використанням спеціальних приладів для швидкої інфузії (типу Belmont), які дозволяють швидко зігрівати компоненти крові вже під час трансфузії. Можливість підігрівати розчини є суттєвою перевагою таких приладів перед звичайними крапельницями чи мішками для механічного стиснення пакетів СЗП та ЕКК.

Умовою використання приладів для швидкої інфузії є підтримання СЗП та ЕКК у стані антикоагуляції у такий спосіб, щоб при їх змішуванні не

відбувалось аглютинації еритроцитів в інфузійних лініях цих приладів. Якщо до СЗП та ЕКК не додають інших прокоагуляційних розчинів, то звичайні антикоагулянтні і консервуючі розчини для СЗП та ЕКК попереджують тромбоутворення. Антикоагулянтні і консервуючі розчини зв'язують кальцій і тим самим протидіють активації низки факторів згортання. При попаданні в організм людини їх дія швидко припиняється оскільки запасів кальцію в плазми крові вистачає, а його рівень постійно моніторують і при масивній трансфузії регулярно коригують.

При застосуванні приладів для швидкої інфузії (типу Belmont) до СЗП та ЕКК не слід додавати:

- препарати кальцію та препарати, що містять іонізований кальцій;
- кріопрципітат, оскільки його об'єм незначний і він може бути швидко введений і без застосування приладів для швидкої інфузії;
- тромбоцити, оскільки вони можуть руйнуватися під дією ролерних насосів;
- теплу цільну кров, оскільки її об'єм, як правило не значний, вона вже має температуру, що близька до температури тіла пацієнта, а також містить тромбоцити, які можуть ушкоджуватися.

Перед використанням приладів для швидкої інфузії слід забезпечити встановлення венозного доступу якнайбільшого діаметру. Як правило використовують центральну вену (найчастіше підключичну), або периферичну вену великого діаметру (наприклад, кубітальну) в яку можна встановити катетер не менше ніж 14 G (помаранчевий).

Плазма групи А (II) як універсальна, за відсутності плазми АВ (IV)

Плазма групи А (II) як альтернатива універсальній плазмі АВ (IV) все частіше розглядається у зв'язку із дефіцитом плазми АВ (IV). Плазма групи А (II) обрана тому, що ця група крові найрозповсюдженіша у людей європейської раси. Хоча вона і вважається АВО несумісною з групами В (III) та О (I), але при МК ця несумісність відносна і її не тільки все інтенсивніше використовують у рамках клінічних досліджень у пацієнтів з тяжкою травмою, але в США і в Європі її все ширше використовують в рамках рутинної клінічної практики у великих центрах травми. Фізіологічними передумовами до використання плазми групи А (II) є те, що наявні в ній антитіла до антигену еритроцитів В сильно розводяться в організмі реципієнта і не можуть призводити до клінічно значимих гемолітичних реакцій. Крім того, плазма групи А (II) найчастіше переливається разом з еритроцитами групи О (I), в яких антиген В відсутній. Плазма групи А (II) в США дозволена для використання до визначення групи крові тяжко травмованого по-

ряд із плазмою АВ (IV) за невідкладними показами. Виходячи з все зростаючого масиву даних про ефективність та безпечність використання плазми групи А (II) при МК ще до визначення групової належності крові термін «несумісна» можна вважати не зовсім коректним і застарілим.

Перші якісні дослідження плазми групи А (II) до визначення групи крові тяжко травмованого були опубліковані вже півтора десятиліття тому. Так, ще в 2010 р. при порівнянні трансфузій АВО-сумісної плазми та однокрупної (АВО-ідентичної) плазми в ретроспективному дослідженні (помірної якості) встановлено відсутність різниці в показниках загальної летальності [50]. Разом з тим, було продемонстровано, що переливання АВО-сумісної плазми супроводжувалось вищою кількістю побічних ефектів (передусім ГРДС та сепсису), ніж переливання однокрупної (АВО-ідентичної) плазми. Кількість побічних ефектів напряму залежала від об'єму трансфузій плазми і набувала найбільшої вираженості при трансфузії 6 одиниць і більше плазми від універсального донора. З результатів цього дослідження можна зробити висновки, що трансфузія АВО-сумісної плазми в помірному об'ємі може буди обґрунтованою для невідкладної корекції гострої травматичної коагулопатії ще до визначення групи крові постраждалого. В подальшому ж (після визначення групи крові) необхідно перейти на трансфузію однокрупної плазми.

Найбільш авторитетною публікацією щодо використання плазми групи А (II) ще до визначення їх групи крові пацієнта є вторинний аналіз дослідження PROPPR [51]. В ньому продемонстровано, що масивна трансфузія плазми групи А (II) в порівнянні з плазмою АВ (IV) НЕ супроводжувалась значним підвищенням захворюваності (ускладнень) чи летальності. При трансфузії плазми групи А (II) пацієнтам з групою В (III) і НЕ було зафіксовано жодної гемолітичної трансфузійної реакції. У 122 пацієнтів, яким переливали плазму групи А (II) ще до визначення їх групи крові (в середньому 4 пакети), було відмічено лише 3 негемолітичні фебрильні (гіпертермічні) реакції. Цікаво, що частота тромбоемболічних ускладнень при використанні плазми А (II) була достовірно нижчою, ніж при застосуванні плазми АВ (IV).

Оцінка в плазмі А (II) титру анти-В антитіл в майбутньому є запорукою її широкого використання в якості універсальної плазми. Титр антитіл – це кратність (найбільшого) розведення плазми, що in-vitro призводить до аглютинації (склеювання) еритроцитів. При регулярному дослідженні зразків плазми А(II) було встановлено, що найчастіше титр анти-В антитіл був 16 (тобто низький) [45]. Близько 90 % зразків плазми мали значення 64 (середнє розведення), що вважається прийнятним для

трансфузії. Проте в окремих випадках титр анти-В був дуже високим – максимальний 512, що свідчить про потенційну небезпеку використання такої плазми в якості універсальної. На сьогодні навіть у США визначення титру анти-В антитіл не є рутинним для суттєвої частки центрів травми, проте в майбутньому очікується, що ця процедура набере ширшого розповсюдження.

Зберігання розмороженої плазми протягом кількох днів

У великих центрах травми, які регулярно отримують тяжко травмованих з МК, іноді виникають ситуації, коли розморожену в холодильнику плазму не використовують протягом першої доби її зберігання. У крупних багатопрофільних лікарнях таку плазму забирають в інші відділення, де її переливають за терапевтичними/гематологічними показами. Якщо ж потреби в плазмі на момент стандартного закінчення терміну зберігання в холодильнику у розмороженому вигляді немає, то таку плазму раніше утилізували. Разом з тим, якщо б виникла ситуація, коли невдовзі після закінчення цього терміну надійшов пацієнт з МК, який би одразу потребував масивної трансфузії, то така, вже розморожена плазма могла б бути йому корисною. Для відповіді на запитання на скільки корисною і безпечною може бути використання розмороженої плазми під час різних термінів її зберігання (понад 24 год) за останні два десятиліття було проведено ряд досліджень.

В одному з найбільш ранніх досліджень перевіряли протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), а також активність таких факторів згортання як фактор V, протеїн С, фібриноген і фактор XI протягом 48-годинного періоду зберігання розмороженої плазми при температурі 4 °C або 22 °C [52]. Ані ПЧ, ані АЧТЧ не показали зниження активності ні при температурі в холодильнику, ні при кімнатній температурі. Помірне зниження активності протеїну S (на 16 %) спостерігалось після 10 год зберігання при 22 °C. Зниження активності фактору VIII за 10 год зберігання було на 31 % при 4 °C і на 39 % при 22 °C. Після 24 год зберігання при 4 °C лише активність фактору VIII була знижена до 60 % від початкового значення, а активність інших факторів згортання була без суттєвих змін. Автори роблять висновки, що СЗП, при можливості, слід переливати невдовзі після розморожування, але її зберігання протягом 6 год при кімнатній температурі не призводить до значної інактивації факторів згортання крові. Зберігання протягом 24 год при 4 °C не супроводжується значним зниженням активності факторів згортання, окрім активності фактору VIII.

В іншому дослідженні вже пішли далі і порівняли процес зниження активності факторів згортання

при зберіганні розмороженої плазми при кімнатній температурі, а також в холодильнику. Встановлено, що активність факторів згортання протягом 5 днів зберігання значно знизилася в обох групах зберігання. Середня активність найбільш нестабільного з факторів згортання – фактору VIII, на 5-й день зберігання становила 36,9 % при кімнатній температурі та 39,8 % при зберіганні в холодильнику. Середня активність інших факторів згортання крові на 5-й день зберігання в обох групах була понад 50 %. Автори роблять висновок про те, що розморожена СЗП, яка зберігалася протягом 5 днів, може зменшити дефіцит факторів згортання крові у постраждалих пацієнтів з МК [53].

В аналогічному дослідженні виявили, що зберігання розмороженої плазми протягом 7 днів в холодильнику (+4 °C) знижувало активність фактору VIII на 56 %, а при кімнатній температурі – на 59 % [54]. Зниження активності інших факторів протягом 7 днів було трохи меншим, ніж фактору VIII і різниця між групами була теж аналогічною (в групі кімнатної температури зниження активності, звісно, більше). Наступними за нестабільністю після фактору VIII, були фактор VII, а також антитромботичний протеїн S. Крім того, в цьому дослідженні встановлено, що обробка СЗП метиленовим синім і ультрафіолетом теж знижували активність факторів згортання, але значно менше, ніж тривале зберігання плазми у розмороженому вигляді. Автори роблять висновки, що зберігання рідкої плазми при 4 °C протягом 7 днів є можливим для СЗП. Тривале ж зберігання при кімнатній температурі суттєво знижує активність факторів згортання, тому, для впровадження в клінічну практику не рекомендується.

Абсолютна більшість з проведених досліджень підтверджує, що за використання розмороженої в холодильнику СЗП при травматичних МК, співвідношення користь/ризик залишається позитивним мінімум 5 днів з моменту розморожування СЗП до її використання. Поки що ці результати окрім травматичних МК на інші види ТК та МК не розповсюджують. В Україні існують чіткі правила зберігання кожного з продуктів крові (ці терміни залежать в т.ч. і від способу виготовлення) і їх треба дотримуватися. Але в майбутньому з отриманням достатнього масиву даних про безпечність та ефективність СЗП при більш тривалому зберіганні, офіційно дозволені терміни її зберігання у розмороженому вигляді можуть бути розширеними і в Україні.

Наведені нами дослідження підтверджують ще й той факт, що коагуляційний потенціал СЗП стає нижчим від коагуляційного потенціалу теплої цільної крові одразу після заморожування плазми. Ця різниця також поступово збільшується при збіль-

шенні часу від розморожування СЗП до її переливання. Тому, не зважаючи на достатню коагуляційну активність СЗП в наведених вище прикладах, СЦК може бути альтернативою СЗП, особливо за умов дефіциту СЗП.

ВИСНОВКИ

1. СЗП містить фактори коагуляції, що швидко втрачаються при МК, тому рання її трансфузія є ключовим компонентом гемостатичної ресусцитації.
2. Серед факторів коагуляції при МК найбільше споживається та втрачається фібриноген, тому раннє використання СЗП та кріопреципиту сприяє ефективній корекції коагулопатії споживання.
3. Створення запасів СЗП від універсального донора АВ (IV) доцільне в лікувальних закладах, де можливе виникнення дефіциту СЗП інших груп крові.
4. Переливання СЗП від універсального донора АВ (IV) доцільно при:
 - МК, коли виникає гостра необхідність швидкої корекції коагулопатії, а група крові ще не визначена, або коли однострунна СЗП все ще не готова для переливання; перший пакет масивної трансфузії може бути складений з ЕКК О (I) групи і СЗП АВ (IV);
 - МК, коли запаси однострунної крові вже вичерпані, а наявні запаси СЗП АВ (IV) достатні.
5. За відсутності достатньої кількості компонентів та препаратів крові, що містять фактори згортання та тромбоцити, варто розглянути можливість переливання теплої цільної крові.

Конфлікт інтересів

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

Етичні норми

Ця стаття не містить жодних досліджень за участю людей або тварин.

Фінансування

При підготовці статті не було залучено спонсорської підтримки.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та

затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was

approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 01.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.02.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfus Med Hemother*. 2020 Oct;47(5):347-359. doi: 10.1159/000511271. Epub 2020 Sep 18. PMID: 33173453; PMCID: PMC7590755.

2. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care* 27, 80 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>.
3. Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузія та інфузія терапія при масивній крововтраті. Частина 1. Неочікувана інтраопераційна крововтрата. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 2023; (3(104)), 7–27. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(104\).2023.287869](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(104).2023.287869)
4. Хеллопочин О.С., Пилипенко М.М., Дубров С.О. Ушкодження магістральних судин при поперекової дискетомії: чинники ризику, діагностика, методи хірургічної корекції, особливості анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії. *Ukr Neurosurg J* 2023; 29(3), 3-18. <https://doi.org/10.25305/unj.281502>
5. Bonanno, F.G. Hemorrhagic shock: The "physiology approach". *J. Emerg. Trauma Shock* 2012, 5, 285–295.
6. Kietabl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1;40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803. PMID: 36855941.
7. Маркування компонентів донорської крові. Всеукраїнська асоціація донорства крові та трансфузіологічного допомогу <https://transfusiology.com.ua/markuvannya-komponentiv-donorskoyi-krovi/>
8. Пилипенко М.М., Дубров С.О. Трансфузія та інфузія терапія при масивній крововтраті. Частина 2. Фізіологічні передумови використання еритроцитів, як компоненту гемостатичної ресусцитації. *PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE*, 2023; (4(105)), 29-38. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(105\).2023.295000](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(105).2023.295000).
9. Serum protein electrophoresis. *WikiLectures*. https://www.wikilectures.eu/w/Serum_protein_electrophoresis
10. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515-23. doi: 10.4103/0019-5049.144643. PMID: 25535411; PMCID: PMC4260295.
11. Collins PW, Solomon C, Sutor K, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):585–95
12. Farrugia A. Fresh frozen plasma: Beyond coagulation factor content. *Transfus Med*. 2022 Apr;32(2):178-179. doi: 10.1111/tme.12850. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35014091.
13. Bux J, Dickhörner D, Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined singledonor plasma. *Transfusion*. 2013 Dec; 53(12): 3203–9.
14. Garrigue D, Godier A, Glacet A, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018 Mar; 16(3): 481–9.
15. Shamsudin S, Yousuf R, Tang YL, et al. Evaluation of coagulation factor activity and sterility of thawed fresh frozen plasma during storage up to 5 days at 4 °C. *Malays J Pathol*. 2020 Apr; 42(1): 59–64.
16. Neisser-Svae A, Trawnicke L, Heger A, et al. Five-day stability of thawed plasma: solvent/detergent-treated plasma comparable with fresh-frozen plasma and plasma frozen within 24 hours. *Transfusion*. 2016 Feb; 56(2): 404–9.
17. von Heymann C, Keller MK, Spies C, et al. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion*. 2009 May; 49(5): 913–20.
18. Runkel S, Haubelt H, Hitzler W, Hellstern P. The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood. *Transfusion*. 2005 Mar; 45(3): 427–32.
19. Khan S, Davenport R, Raza I, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2015;41(2):239–47.
20. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of traumainduced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, openlabel, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e258–71.
21. Fresh Frozen Plasma Transfusion – Guideline for Practice Central index Number: C0329 Year 2019 <https://www.pchpathlab.com/cms/sites/default/files/documents/Fresh%20Frozen%20Plasma%20Transfusion%20%20Guideline%20for%20Practice.pdf>
22. Bini R, Virdis F, Cioffi SPB, et al. "Stabilize the Unstable": Treatment Pathophysiology in Bleeding Trauma Patients, from the Field to the ICU. *State of the Art. J Pers Med*. 2023 Apr 14;13(4):667. doi: 10.3390/jpm13040667. PMID: 37109053; PMCID: PMC10145706.
23. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2010 Jun;210(6):957-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.031. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20510805.
24. Oakshott JE, Griggs JE, Wareham GM, Lyon RM. Kent surrey sussex air ambulance trust: feasibility of prehospital freeze-dried plasma administration in a UK helicopter emergency medical service. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(5):373–8.
25. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105–9.
26. Tran A, Yates J, Lau A, et al. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):802–8.

27. Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic haemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiol J*. 2020. Preprint. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648249>.
28. Hylands M, Toma A, Beaudoin N, et al. Early vasopressor use following traumatic injury: a systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(11): e017559.
29. Meneses E, Boneva D, McKenney M, Elkbuli A. Massive transfusion protocol in adult trauma population. *Am J Emerg Med*. 2020;38(12):2661–6.
30. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomised clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82.
31. Nederpelt CJ, El Hechi MW, Kongkaewpaisan N, et al. Fresh frozen plasma-to-packed red blood cell ratio and mortality in traumatic haemorrhage: nationwide analysis of 4427 patients. *J Am Coll Surg*. 2020;230(6):893–901.
32. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care*. 2015;19(1):83.
33. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):39.
34. Bugaev N, Como JJ, Golani G, et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(6):999–1017.
35. Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, Nogueira JLDS. Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2020;64: 109809.
36. Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD007871.
37. Chang R, Kerby JD, Kalkwarf KJ, et al. Earlier time to haemostasis is associated with decreased mortality and rate of complications: results from the pragmatic randomised optimal platelet and plasma ratio trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87(2):342–9.
38. Zhang L, Li R, Zhao X, et al. Increased transfusion of fresh frozen plasma is associated with mortality or worse functional outcomes after severe traumatic brain injury: a retrospective study. *World Neurosurg*. 2017;104:381–9.
39. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: results from a multicentre cohort study. *Liver Int*. 2021; 41:1901–1908.
40. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 157:34.e1–43.e1.
41. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021; 73:366–413.
42. Henriquez DDCA, Caram-Deelder C, le Cessie S, et al. TeMpOH-1 Research Group. Association of timing of plasma transfusion with adverse maternal outcomes in women with persistent postpartum hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e1915628.
43. Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. *Anesth Analg*. 2013; 116:155–161.
44. Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al. Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104:153–160.
45. Stubbs JR, Zielinski MD, Berns KS, et al. How we provide thawed plasma for trauma patients. *Transfusion (Paris)*. 2015 8;55(8):1830–7.
46. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, et al. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(1):19–24.
47. Runkel S, Hitzler W.E. The quality of fresh-frozen plasma in the period after thawing stored at 4 °C and room temperature. 39th Annual Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology. *Transfus Med Hemother* 2006;33(suppl 1):36-78.
48. Zielinski MD, Schragger JJ, Johnson P, et al. Multicenter comparison of emergency release group A versus AB plasma in blunt-injured trauma patients. *Clin Transl Sci*. 2015 2;8(1):43–7. PubMed: 25200933.
49. Dunbar NM, Yazer MH, Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative and the STAT Study Investigators. Safety of the use of group A plasma in trauma: the STAT study. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(8):1879–84.
50. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of ABO-identical vs ABO-compatible nonidentical plasma transfusion in trauma patients. *Arch Surg*. 2010 Sep;145(9):899-906. doi: 10.1001/archsurg.2010.175. PMID: 20855762.
51. de Roulet A, Kerby JD, Weinberg JA, et al. Group A emergency-release plasma in trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(6):1061–7.
52. Runkel S, Hitzler W.E. The quality of fresh-frozen plasma in the period after thawing stored at 4 °C and room temperature. 39th Annual Congress of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology. *Transfus Med Hemother* 2006;33(suppl 1):36-78.
53. Noordin SS, Karim FA, Mohammad WMZBW, Hussein AR. Coagulation Factor Activities Changes Over 5 Days in Thawed Fresh Frozen Plasma Stored at Different Initial Storage Temperatures. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Jul;34(3):510-516. doi: 10.1007/s12288-017-0879-8. Epub 2017 Oct 7. PMID: 30127563; PMCID: PMC6081346.
54. Thiele T, Kellner S, Hron G, et al. Storage of thawed plasma for a liquid plasma bank: impact of temperature and methylene blue pathogen inactivation. *Transfusion*. 2012 Mar;52(3):529-36. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03317.x.

M.M. PYLYPENKO, S.O. DUBROV

TRANSFUSION AND INFUSION THERAPY FOR MASSIVE BLOOD LOSS.

PART 3. PHYSIOLOGICAL PREREQUISITES AND LIMITATIONS WHEN USING PLASMA AND PLATELETS FOR HAEMOSTATIC RESUSCITATION

Abstract. Haemotransfusion for massive bleeding (MB) should be used according to the principles of hemostatic resuscitation and simultaneously restore both oxygen transport (which we wrote about in detail in our previous publication) and compensate for the deficiency of coagulation factors and platelets. Coagulation factors (especially fibrinogen) and platelets are passively lost with the bleeding and are consumed during clot formation. Although the principles of haemostatic resuscitation are known and actively promoted already after a decade, the logistical problems with the availability of single-group fresh frozen plasma (FFP) and, even more so, platelets and cryoprecipitate at the stage of the beginning of resuscitation, are still not resolved. Poor logistics of blood product supply and organizational issues interfere with implementing the principles of haemostatic resuscitation into the routine clinical practice of treating MB in Ukraine. A deficiency of blood components at the initial stage of resuscitation pushes some doctors to transfuse crystalloid and even colloid solutions, which in MB can increase coagulopathy due to blood dilution. In this article, we present the pathophysiological rationale for early recovery of coagulation factors by performing balanced haemostatic transfusion therapy using FFP and cryoprecipitate.

With MB, there is often a need for rapid correction of coagulopathy, and when the patient's blood group has not yet been determined, or when single-group FFP is still not ready for transfusion, then the urgent need for FFP transfusion from a universal AB donor (IV group). Creation of reserves of FFP from a universal donor AB (IV) is advisable in the admission of medical institutions, especially those where, in the case of MK or the numerous and mass occurrence of patients, the occurrence of a deficiency of FSP of another blood group is likely. In the absence of sufficient components and blood products containing coagulation factors and platelets, the possibility of transfusion of warm whole blood or cold whole blood should be considered.

Keywords: massive bleeding, massive blood loss, severe bleeding, consumption coagulopathy, hypocoagulation, dilution coagulopathy, fibrinogen, fresh frozen plasma, cryoprecipitate, haemostatic resuscitation, whole blood.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Пилипенко М.М. – збір та аналіз інформації, написання статті;

Дубров С.О. – загальне керівництво.

КРОК ВПЕРЕД У ІНФУЗІЙНІЙ ТЕРАПІЇ



ПРИЗНАЧЕННЯ

ДОСТУП ДО
ПАЦІЄНТА

ПІДГОТОВКА

ВВЕДЕННЯ

ВИПСКА З
ЛІКАРНІ

Space^{plus} & OnlineSuite^{plus}

Передовий. Сучасний. Революційний.

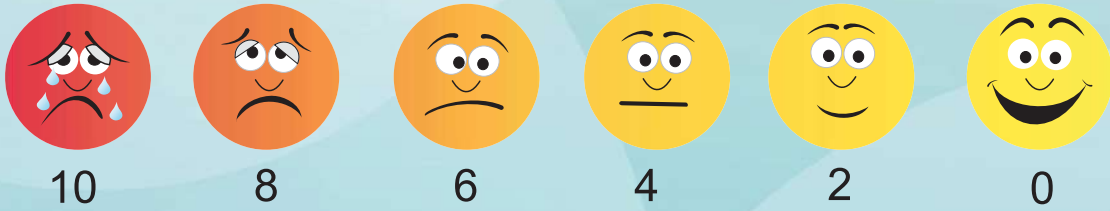
70 років досвіду
роботи з
інфузійними
системами
- від 1951 року -

ТОВ «Б. Браун Медікал Україна»
Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6-3
Тел./факс: +38 (044) 351 11 30, e-mail: info.bbmu@bbraun.com, www.bbraun.ua
Повідомити про побічні реакції Ви можете за посиланням:
https://www.bbraun.ua/ru_ua/products-and-therapies/Pharmacovigilance.html

КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ



Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу КЕТАНОВ®

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, етанол 96 %, вода для ін'єкцій, (натрію гідроксид або кислота хлористоводнева розведена додаються для корекції рН). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин, що не містить видимих часток.

Фармакологічна група. Нестероїдні протизапальні / протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15.

Фармакокінетичні властивості. Фармакодинаміка. Кеторолаку трометамол є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє анальгетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗЗ) зрозумілий не до кінця, але може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Біологічна активність кеторолаку трометамолу пов'язана з S-формою. Кеторолаку трометамол не має седативних або анксиолітичних властивостей. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості аналізів. Аналітична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію. Фармакокінетика. Кеторолаку трометамол є рацемічною сумішшю (-)- та (+)-енантіомеричних форм, причому аналітична активність зумовлена S-формою. Після внутрішньом'язового введення кеторолак швидко та повністю абсорбується. Середня максимальна плазмова концентрація у 2,2 мкг/мл досягається у середньому через 50 хвилин після введення одноразової дози 30 мг. Препарат погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Кеторолак проникає через плаценту та у великих кількостях – у грудне молоко. Більше 99 % кеторолаку у плазмі крові зв'язано з білками у межах широкого діапазону концентрацій.

Клінічні характеристики. Показання. Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу.

Спосіб застосування та дози. Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару. Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, максимальне знеболювання настає через 1–2 години. Загалом середня тривалість аналізів становить 4–6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2 днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Ризик виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Лікарський засіб не можна вводити епідуранально або інтраспінально. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометамолу становить 10 мг (0,3 мл препарату) із наступним введенням по 10–30 мг (0,3–1 мл препарату) кожні 4–6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамол при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначити мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг (3 мл препарату) для пацієнтів молодого віку, 60 мг (2 мл препарату) – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину). Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. Для пацієнтів, які парентерально отримують препарат і яких переводять на пероральний прийом кеторолаку трометамолу (таблетки), загальна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок та з масою тіла менше 50 кг). У той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не має перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше. Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком від 65 років рекомендовано призначити найнижче значення діапазону дозування. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг. Пацієнти з порушенням функції нирок. Кеторолак протипоказаний при порушенні функції нирок помірного та важкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозування (не вище 60 мг/добу внутрішньом'язово). Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Побічні реакції. Побічні реакції, що зустрічалися частіше, ніж одиничні випадки, класифіковані за системами органів та частотою: дуже часто (> 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними). З боку травної системи: найчастішими небажаними побічними реакціями, які спостерігаються, є порушення ШКТ. Можливі ерозивно-виразкові ураження ШКТ, перфорація виразки, кровотеча (гастремезис, мелена), іноди з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку) (див. розділ «Особливості застосування»). Отримано повідомлення про такі побічні ефекти: нудота, блювання, диспепсія, відчуття дискомфорту у животі, абдомінальний біль, спазм або печіння в епігастральній ділянці, зміни смаку, діарея, сухість у роті, відчуття спарги, метеоризм, запор, гострий панкреатит, відчуття переповнення шлунка, езофагіт, відрижка, загострення коліту та хвороби Крона, виразковий стоматит; частіше: гастрит; з боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто: холестагична жовтяниця, гепатит; частота невідома: порушення функції печінки, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаминаз, печінкова недостатність; з боку нервової системи: нечасто: сонливість, психотичні реакції, головний біль, порушення концентрації уваги, патологічне мислення, вертиго, асептичний менингіт (особливо у пацієнтів з аутистичними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини з такими симптомами: гарячка, сильний головний біль, судороги, ригідність м'язів шиї і/або плечей), гіперестезія (зміни настрою, неспокій), нервозність, галюцинації, депресія, психоз, неритмічні стани; частота невідома: безсоння, ейфорія, запаморочення, тривожність, астеничний синдром, парестезія, функціональні порушення, нездування, підвищення втомляючості, збудження, дратівливість, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, зміни смаку, діарея, сухість у роті, відчуття спарги, метеоризм, запор, гострий панкреатит, відчуття переповнення шлунка, езофагіт, відрижка, частота невідома: брадикардія, приливи. Були повідомлення про розвиток набряків, артеріальної гіпертензії або гіпотензії, серцевої недостатності, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ (особливо у великих дозах і тривало). Зростання ризику артеріальної тромбоемболічної ускладнені, наприклад інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»). З боку органів кровообігу: частота невідома: апластична анемія, гемолітична анемія, пурпура, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія; з боку дихальної системи: нечасто: бронхіальна астма, загострення бронхіальної астми, набряк легень; частота невідома: бронхоспазм, диспное, набряк гортані; з боку сечовидільної системи: нечасто: гемолітико-уремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура), гостра ниркова недостатність; частота невідома: нефротоксичність, у тому числі підвищення частоти сечовипускання, олигурія, біль у боці (з/без гематурії), інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, дизурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну та сечовини, папілярний некроз, біль у попереку, гематурія, азотемія. Застосування кеторолаку (навіть після введення одноразової дози внутрішньовенно), як і інших препаратів, які інгібують синтез простагландинів у нирках, може спричинити виникнення ознак ниркової недостатності, що не обмежується підвищенням рівня креатиніну та калію в крові. З боку шкіри: частіше: свербіж, пурпура; нечасто: екзофоліативний дерматит (пелеремі), ушкодження або лущення шкіри, збільшення і/або болочисті піднебінні мигдалини; частота невідома: фотосенсибілізація, шкірні висипи (включаючи макуло-папулезні висипання), бульозні реакції, мультиформна еритема. З боку системи гемостазу: нечасто: кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальні крововиливи, крововиливи під шкіру, зниження швидкості згортання крові; частота невідома: підвищення часу кровотечі, гематоми. З боку репродуктивної системи: частота невідома: жіноча безпліддість. З боку імунної системи: алергічні реакції, у т. ч. нечасто – анафілаксія (може мати летальні наслідки) або анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипи, кров'яні плями, свербіж шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, задишка, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, свистяче дихання; дуже рідко: злоякісна ексудативна еритема (синдром Стивенса – Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла), ангіоневротичний набряк. Такі реакції можливі в осіб з ангіоневротичним набряком і бронхоспастичними реакціями з анамнезом (наприклад, з астмою або поліпами в носі). З боку органів чуття: нечасто: зниження слуху, втрата слуху дзвін у вухах, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття; частота невідома: неврит зорового нерва. Загальні порушення: частота невідома: міалгія, підвищена пітливість; рідко: болочистість, зміни у місці введення. Інші: частіше: набряк обличчя, гомалюк, пал'ців, ступень, набряк язика, збільшення маси тіла, анорексія, підвищення потовиділення, гарячка з ознобом або без, сепсис. Зміни лабораторних показників: частота невідома: виділення від норми в функціональних тестах печінки. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 мл в ампулі; по 10 ампул у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Террапін АТ./S.C. Terapin S.A. **Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вул. Фабричної, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2020 № 1336. Реєстраційне посвідчення № UA/2596/02/01

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетанов

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Увага! Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38044371721 (вартість дзвінків відповідно до тарифу Вашого оператора).

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна» (група компаній «САН ФАРМА»), 02121, м. Київ, Харківське шосе, 175, оф. 14.



БЕЛКА К.Ю.¹, ФОМІНА Г.А.¹, ГОНЧАРЕНКО О.В.²,
ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В.³, КОЙЧЕВ Є.А.⁴,
МАЛИШ І.Р.³, СОЛЯРИК С.О.¹

РОЛЬ ПІПЕРАЦИЛІНУ/ТАЗОБАКТАМУ У ЛІКУВАННІ УСКЛАДНЕНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ (УАІ) В ЛІКАРНЯХ УКРАЇНИ: АНАЛІЗ СЕРІЇ 40 КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

² КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Вінниця

³ КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ

⁴ КНП «Одеська обласна клінічна лікарня Одеської обласної ради»

Вступ. Антибіотикотерапія є одним із ключових компонентів лікування ускладнених абдомінальних інфекцій. За рекомендаціями ВООЗ піперацилін / тазобактам є антибіотиком першої лінії для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій. Проте в Україні цей препарат відносно рідко стає першим вибором для лікування УАІ.

Метою дослідження було провести ретроспективний аналіз результатів лікування серії клінічних випадків УАІ з використанням піперациліну / тазобактаму (Рефексу) в лікарнях України.

Методи: дослідження було проведено у період з 1 грудня 2022 по 30 червня 2023 за підтримки компанії «ЮРІЯ-ФАРМ». Центрами дослідження були 4 заклади охорони здоров'я: КНП «КМКЛШМД», ЛШМД м. Вінниця, КНП ООКЛ ООР, КНП «КМКЛН» 4». Після включення у дослідження пацієнтам призначали емпіричну терапію піперациліном/тазобактамом (Рефлекс) та вносили дані пацієнта у бланк. Фіксувались результати терапії препаратом до початку терапії (0 день), на 3-й день після початку терапії та на 6-й день від початку терапії.

Результати: у дослідження було включено 40 пацієнтів. Серед збудників, що були виділені під час бактеріологічного дослідження виділень з ран пацієнтів, до групи «ESKAPE» відносились 24 випадки (60 %) збудників: E. Coli 9 випадків (22,5 %), S. Aureus 1 випадок (2,5 %), St. Haemolyticus склав 3 випадки (7,5 %), Kl. Pneumonia 4 випадки (10 %), Acinetobacter spp. 1 випадок (2,5 %), Ps. Aeruginosa 3 випадки (7,5 %), Enterobacter 1 випадок (2,5 %), Enterobacter cloacae склав 2 випадки (5 %). Інші збудники склали 16 випадків. Результати проведення дослідження чутливості збудників на препарат виявили наступні результати: 2 випадки (5 %) були чутливі до амоксициліну клавунату. До ампіциліну та цефепіму були чутливі по 3 випадки (7,5 %) збудників. 4 випадки (10 %) збудників були чутливі до цефтріаксону. До іміпенему та кліндаміцину були чутливі по 12,5 % збудників (по 5 випадків). 7 випадків були чутливими до амікацину (17,5 %). До піперациліну/тазобактаму були чутливі 47,5 % флори (19 випадків).

Висновки: терапія піперациліном / тазобактамом (Рефлексом) у проаналізованій серії клінічних випадків не потребувала заміни препарату, була позитивно оцінена лікуючими лікарями. Всі пацієнти вижили та були виписані зі стаціонару, у жодного з них не розвинувся сепсис або гостре ушкодження нирок. Серед проаналізованих випадків найвищою була чутливість до піперациліну/тазобактаму.

Ключові слова: піперацилін / тазобактам, інтраабдомінальні інфекції, антибіотикорезистентність.

ВСТУП

Ускладнені інтраабдомінальні інфекції (УАІ) є поширеними невідкладними хірургічними станами і є основною причиною нетравматичних смертей у відділеннях невідкладної хірургічної допомоги по всьому світу [1].

Проблемою ефективного лікування УАІ є раннє розпізнавання, адекватний контроль джерела, відповідна антибактеріальна терапія та рідинна ресусcitaція у пацієнтів з сепсисом. Результати опублікованих клінічних досліджень часто можуть не відображати справжніх показників захворюваності

та смертності від таких важких інфекцій. По-перше, у клінічних дослідженнях зазвичай представлені переважно пацієнти з перфорованим апендицитом, що мають кращу виживаність порівняно з іншими УАІ. По-друге, пацієнти з УАІ, які брали участь у клінічних дослідженнях, часто мають підвищену ймовірність одужання. Це пов'язано з тим, що вибіркові критерії включення у дослідження зазвичай виключають пацієнтів із супутніми захворюваннями та іншими факторами, які асоціюються зі смертю від УАІ [1]. У дослідженні WISS [1], яке охоплювало всіх пацієнтів старше 18

Для кореспонденції: БЕЛКА КАТЕРИНА ЮРІЇВНА, кандидат медичних наук, доцент Кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти Національний медичний університет імені Богомольця
Проспект Лобановського, 2, Київ, Україна, 03037, E-mail: ekateryna.belka@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-1185-6835, Контактний тел.: 0936693931

років з УІАІ, загальна смертність становила 9,2 % (416/4533).

Антибіотикотерапія є одним із ключових компонентів лікування УІАІ. Нещодавно в Україні було затверджено Інструкцію з адміністрування антимікробних препаратів [2] та розпочалося впровадження інфекційного контролю з метою зниження антибіотикорезистентності. Згідно з Інструкцією препаратами вибору для емпіричної терапії УІАІ можуть бути піперацилін / тазобактам, захищені цефалоспорины, карбапенеми. За рекомендаціями ВОЗО саме піперацилін / тазобактам є антибіотиком першої лінії для лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій [3], проте в Україні цей препарат значимо рідше стає першим вибором для лікування УІАІ. Карбапенеми, імовірно, призначають найбільш часто, що призвело до суттєвого зростання резистентності до карбапенемів в останні роки. Крім того, наразі відсутні національні дані щодо результатів лікування УІАІ, інцидентності та ефективності тих чи інших схем антибіотикотерапії, типу флори та її чутливості до АБ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести ретроспективний аналіз результатів лікування серії клінічних випадків УІАІ з використанням піперациліну / тазобактаму (Рефексу) в лікарнях України.

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ

Дослідження було проведено у період з 1 грудня 2022 по 30 червня 2023. Центрами дослідження були 6 закладів охорони здоров'я:

1. КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ.
2. КНП «Лікарня швидкої медичної допомоги», м. Вінниця.
3. КНП «Одеська обласна клінічна лікарня Одеської обласної ради», м. Одеса,
4. КНП «Київська міська клінічна лікарня №4», м. Київ.

Етична перевірка дизайну дослідження проводилась етичними комісіями у центрах дослідження та затверджувалась адміністрацією лікарні. Оскільки терапія, що проводилась у серії випадків відповідала новим клінічним протоколам та Стандарту з Інструкції МОЗ [2], це не потребувало додаткового затвердження за заключенням комісії центрів дослідження.

Критерії включення

Діагноз гострого перитоніту (K65.0) або інші види перитоніту (K65.8), перитоніт неуточнений (K65.9), гострий апендицит з перитонітом (K35.0), дивертикулярна хвороба тонкого (K57.4) або товстого (K57.2) кишківника з перфорацією та абсцесом та наявність наступних критеріїв:

- вік пацієнта більше 18 років;
- підписана інформована згода;
- перитоніт по етіології: первинний, вторинний, третинний;
- перитоніт по фазам клінічного перебігу: реактивна фаза (відсутність сепсису)
- перитоніт по характеру ексудату: серозний, гнійний, фібринозний та перехідні форми
- самостійне дихання та збережена свідомість у пацієнта.

Абсолютні критерії виключення:

- алергія на піперацилін / тазобактам;
- сепсис та гострі органи дисфункції;
- етіологія перитоніту: туберкульозний;
- важка супутня патологія (хронічна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, хронічна печінкова недостатність).

Відносні критерії виключення :

- інші антибіотики були призначені за 12–48 годин.

Після включення у дослідження пацієнтам призначали емпіричну терапію піперациліном / тазобактамом (Рефекс) та вносили дані пацієнта у бланк дослідження та потім в електронну базу. Лікуючий лікар самостійно визначав покази, протипокази та дозування препарату згідно інструкції та протоколів. Протягом періоду лікування лікуючий лікар заповнював решту даних щодо результатів бактеріологічного дослідження середовища, ефективності лікування тощо. Інформація, яку збирали щодо кожного пацієнта у дослідженні приведена нижче:

1. *паспортні дані / ідентифікаційні дані (номер пацієнта, номер історії хвороби);
2. *вік;
3. *стать;
4. *д/з повний клінічний;
5. *супутні захворювання;
6. *операція, яка була виконана / або будуть виконані;
7. *дату старту терапії, дату закінчення – тривалість антибіотикотерапії, дозування та шлях введення ЛЗ;
8. *лабораторні показники (дні: 0, 3, 6 + кінець лікування – вказувати дату проведення);
9. лейкоцити;
10. маркери запалення (прокальцитонін, С-реактивний білок).
11. *Ефективність лікування (антибіотикотерапії):
12. успішно
13. неуспішно (деталізація, чому?...(заміна а/б, розвиток ПДЛ).
14. *Вживаність пацієнтів (вижив – так/ні);
15. *тривалість лікування в стаціонарі / ВАІТ;

16. *потреба в повторних операціях (Чи потребував пацієнт повторних операцій після а/б терапії?);
17. *Побічні ефекти (з інструкції ті, що найчастіше зустрічаються).
18. *Розвиток сепсису / ГНН (так/ні).
19. Оцінка за шкалою APACHE / SOFA.
20. Важлива інформація, яку ви вважаєте необхідно подати
21. *Посів: який збудник висіявся, яка чутливість (до чога), дата посіву

Примітка «*» – обов'язкове до заповнення поле.

Фіксувались результати терапії препаратом до початку терапії (0 день), на 3-й день після початку терапії та на 6-й день від початку терапії. Порівнювались такі показники: середній рівень лейкоцитів, середній рівень прокальцитоніну, як маркерів запального процесу в організмі. А також середній бал за шкалами APACHE та SOFA.

Після завершення випадку лікуючий лікар вносив дані включеного пацієнта в електронну таблицю Google forms, яка містила аналогічну інформацію, як і паперова форма.

Після закінчення періоду дослідження всі заповнені дані були перенесені у Excel таблицю та проаналізовані за допомогою описової статистики для параметричних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було включено 40 пацієнтів з середнім віком 57.18 ± 17.51 років, серед них 17 чоловіків та 23 жінки (табл. 1).

Динаміка лабораторних маркерів запалення та важкості пацієнтів за шкалами APACHE та SOFA приведені у Табл.2. До початку терапії: середній рівень лейкоцитів на початку терапії (0 день) склав $14.32 \cdot 10^9 \pm 5.18$. Середній рівень прокальцитоніну на початку терапії (0 день) склав $1.78 \text{ нг/мл} \pm 2.87$. Середній бал за шкалою APACHE 8.23 ± 3.76 , за шкалою SOFA 7.23 ± 2.08 . На 3-й день терапії: середній рівень лейкоцитів в середині терапії склав $11.38 \cdot 10^9 \pm 3.7$. Середній рівень прокальцитоніну в середині терапії склав $1.63 \text{ нг/мл} \pm 2.51$. Середній бал за шкалою APACHE 5.35 ± 2.56 , за шкалою SOFA 4.58 ± 1.44 . На 6-й день терапії: середній рівень лейкоцитів в середині тера-

пії склав 8.31 ± 2.42 . Середній рівень прокальцитоніну склав 0.62 ± 0.53 . Середній бал за шкалою APACHE 3.69 ± 2.75 , за шкалою SOFA 3.19 ± 1.52 .

Під час опитування лікарів 40 з 40 (100 %) вказали, що терапія препаратом була успішною. Середня тривалість терапії складала 7.58 ± 3.05 днів. Обраним дозуванням у всіх випадках було 12 г піперациліну /добу або 3 фл в/в.

У групі досліджуваних фіксувалась 14-денна виживаність пацієнтів. Цей показник склав 100 % (40 з 40 пацієнтів). Середня тривалість лікування пацієнтів у відділенні ВАІТ, серед усіх пацієнтів, які потребували інтенсивної терапії склала 7.58 ± 3.05 діб. Середня тривалість лікування всіх пацієнтів у стаціонарі склала 11.78 ± 11.31 діб. При цьому жоден (0 %) пацієнт з групи дослідження не потребував повторного хірургічного втручання. Діагноз сепсис або гостре ураження нирок (ГУН) не було зафіксовано у жодному з випадків. Також побічних ефектів виявлено не було (табл. 3).

Серед збудників, що були висіяні під час бактеріологічного дослідження виділень з ран пацієнтів, до групи «ESKAPE» [4] відносились

Таблиця 1. Демографічні показники, найбільш поширені діагнози та супутні хвороби серед вибірки досліджуваних.

	n	%
Стать, ч	17	42.50
Стать, ж	23	57.50
Діагноз:		
Гострий ускладнений апендицит, n (%)	11	27.50
Перитоніт, n (%)	11	27.50
Абсцес, n (%)	3	7.50
Гострий холецистит, емпієма ЖМ	5	12.50
Дивертикулярна хвороба	1	2.50
Флегмона	3	7.50
Інше	6	15.00
Супутні хвороби:		
ГХ	8	20,00
ІХС	4	10,00
ЦД II типу	4	10,00
Відсутні	21	52,50
інші	3	7,50

Таблиця 2. Динаміка лабораторних маркерів запалення та важкості стану пацієнтів під час лікування Рефлексом. Дані представлені як $M \pm SD$.

	0 день	3 день	6 день
Лейкоцити($\cdot 10^9$)	14.32 ± 5.18	$11.38 \pm 3.7^*$	$8.31 \pm 2.4^*$
Прокальцитонін(нг/мл)	1.78 ± 2.87	1.63 ± 0.5	$0.62 \pm 0.5^*$
APACHE	8.23 ± 3.76	$5.35 \pm 2.56^*$	$3.69 \pm 2.8^*$
SOFA	7.23 ± 2.08	$4.58 \pm 1.44^*$	$3.19 \pm 1.5^*$

Примітка: * $p < 0.005$.

Таблиця 3. Тривалість та інші результати лікування пацієнтів препаратом піперацілін / тазобактам (Рефлекс).

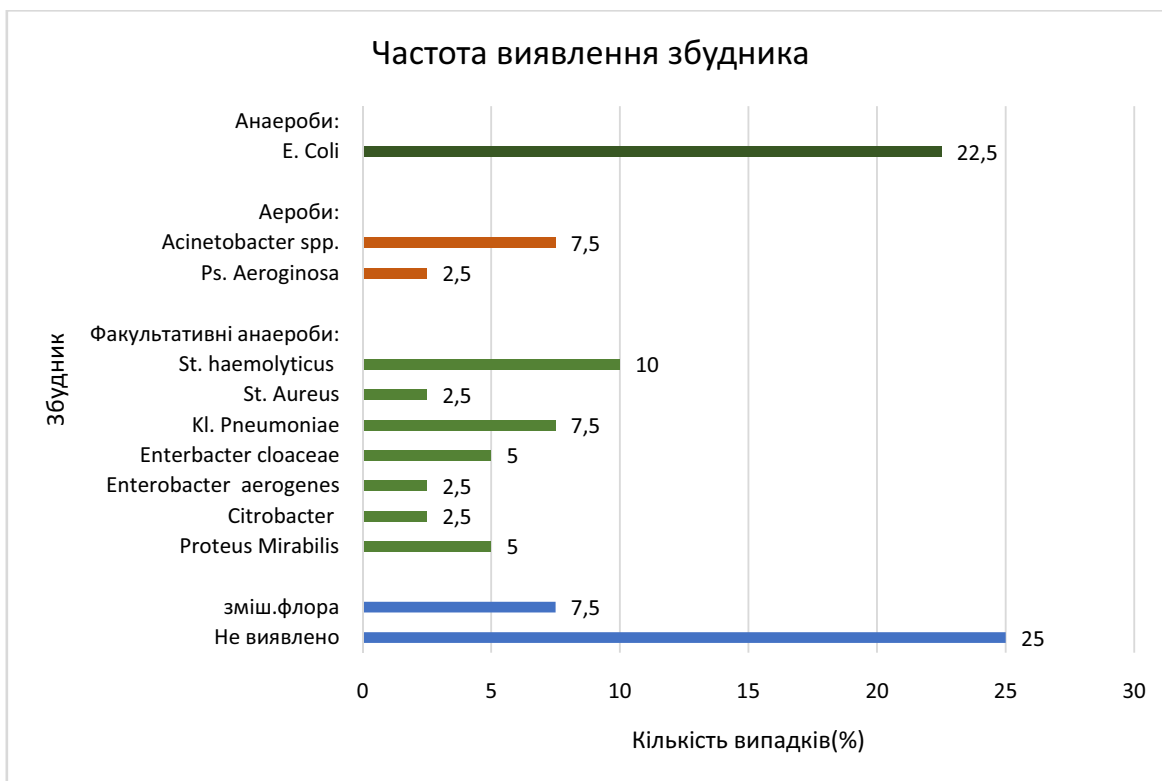
14-денна виживаемість, n (100)	40 (100)
Середня тривалість лікування у ВАІТ, діб	7.58± 3.05
Середня тривалість лікування у стаціонарі, діб	11.78± 11.31
Повторні хірургічні втручання	0
Сепсис або ГУН	0
Побічні ефекти	0

24 випадки (60 %) збудників: *E. Coli* 9 випадків (22,5 %), *S. Aureus* 1 випадок (2,5 %), *St. Haemolyticus* склав 3 випадки (7,5 %), *Kl. Pneumonia* 4 випадки (10 %), *Acinetobacter spp.* 1 випадок (2,5 %), *Ps. Aeruginosa* 3 випадки (7,5 %), *Enterobacter* 1 випадок (2,5 %), *Enterbacter cloaceae* склав 2 випадки (5 %). Інші збудники склали 16 випадків, з них: *Proteus Mirabilis* склав 2 випадки (5 %), *Citrobacter* 1 випадок (2,5 %). Було зафіксовано 3 випадки змішаної флори (*Clostridium*, *E.coli*), (*Enterococcus spp.* *Klebsiella pneum.*), (*Enterobacter aerogenes*, *E. Coli*). Також у групі дослідження 10 (25 %) випадків, серед яких флора не була виявлена, проте були наявні клінічні ознаки розвитку інфекційного процесу (Діаграма 1).

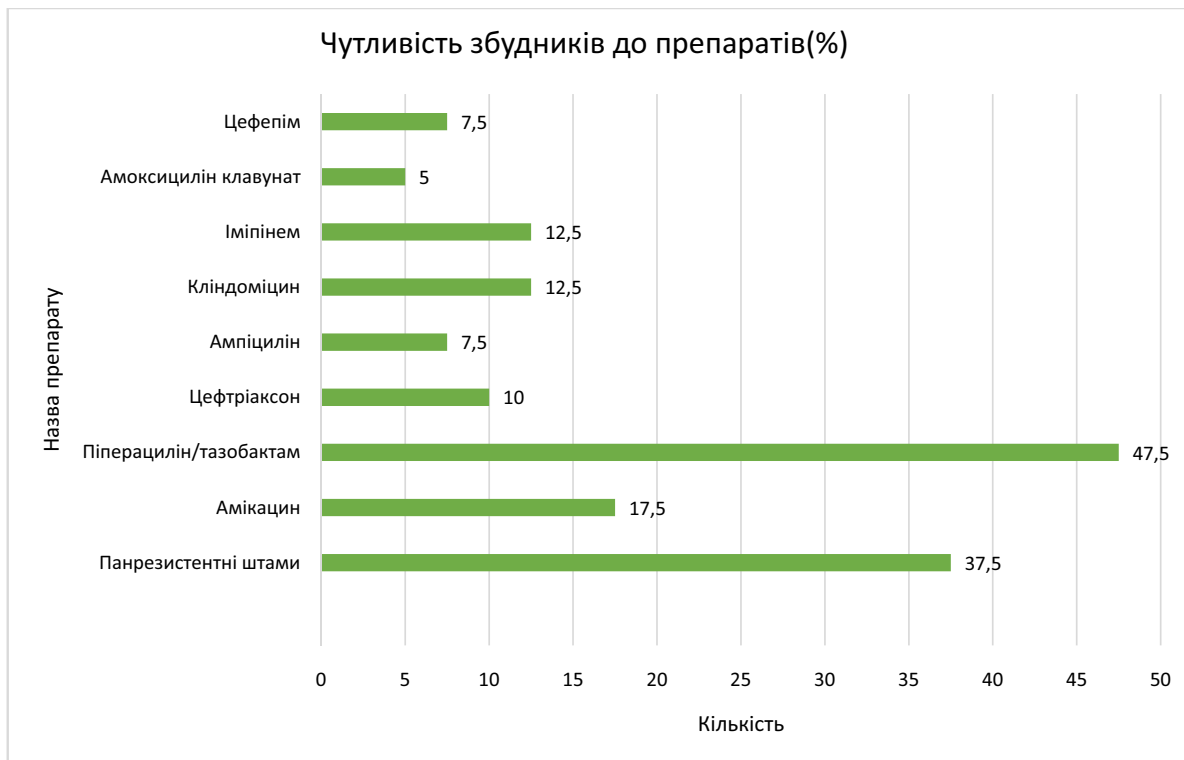
Результати проведення дослідження чутливості збудників на препарат виявили наступні результати: 2 випадки (5 %) були чутливі до амоксициліну клавулату. До ампіциліну та цефепіму були чутливі по 3 випадки (7,5 %) збудників. 4 випадки (10 % збудників) були чутливі до цефтріаксону. До іміпінему та кліндаміцину були чутливі по 12,5 % збудників (по 5 випадків). 7 випадків були чутливими до амікацину (17,5 %). До піперациліну/тазобактаму були чутливі 47,5 % флори (19 випадків). Панрезистентні штами, що були нечутливими до жодного з досліджуваних препаратів склали 37,5 % (15 випадків) (Діаграми 2, 3). Панрезистентність було виявлено у *Enterobacter aerogenes* в 1 з випадків, *Enterbacter cloaceae* в 1 з випадків, *E. Coli* в 1 з випадків й *Acinetobacter spp.* в 1 з випадків. У 8 випадках панрезистентності збудник не виявлений, і в 1 випадку була змішана флора (*Enterobacter aerogenes*, *E. Coli*).

ДИСКУСІЯ

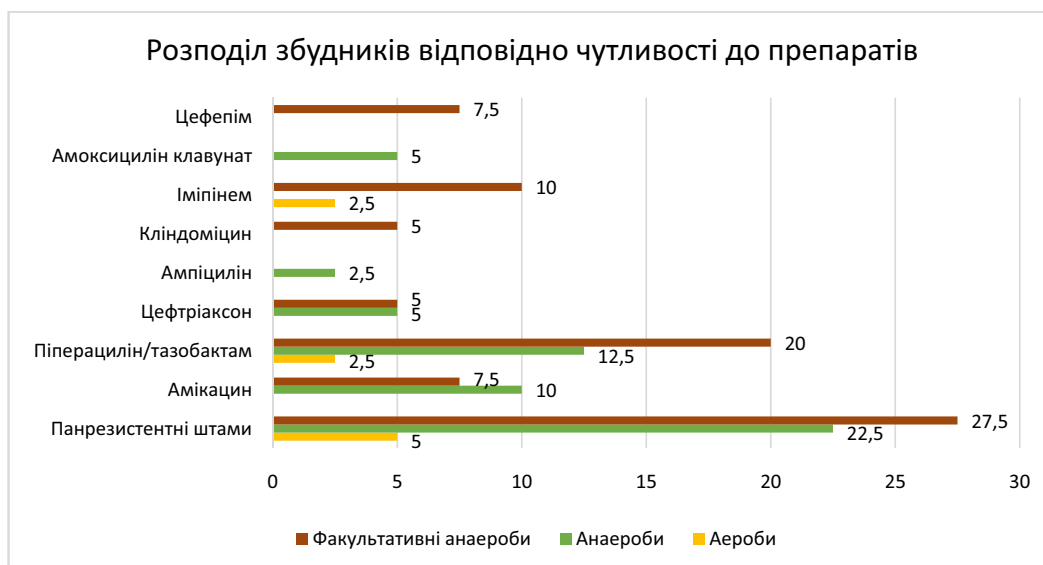
У дослідженні Всесвітнього товариства хірургічних інфекцій (WSIS) рівень смертності 4553 пацієнтів із ускладненими інтраабдомінальними інфекціями становив 9,2 % [1]. Пацієнти з тривалими ІАІ частіше страждають від серйозних метаболічних порушень і виснаження. Це призводить до тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВАІТ), що призводить до хронізації захворювання та збільшення тривалості одужання із за-



Діаграма 1. Частота виявлення збудників за результатами бактеріологічного дослідження вмісту черевної порожнини.



Діаграма 2. Чутливість збудників до препаратів.



Діаграма 3. Розподіл збудників відповідно до препаратів.

гальними небажаними результатами у віддаленій перспективі [5]. За останні 15 років смертність після хірургічного сепсису суттєво знизилася завдяки ранньому скринінгу сепсису та запровадженню науково-обґрунтованої допомоги у відділенні інтенсивної терапії [5]. Багато пацієнтів, які раніше перенесли септичний шок і згодом поліорганну недостатність, тепер виживають і потребують

лікування з тривалим курсом інтенсивної терапії, великим використанням ресурсів і стійкою, але контрольованою недостатністю органів. Ці пацієнти мають синдром постійного запалення, імуносупресії та катаболізму. Майже всіх виписують з закладів з необхідністю подальшої реабілітації, проте це все одно загрожує негативними віддаленими результатами.

У дослідженні Європейського товариства інтенсивної терапії [6] загальна поширеність резистентності до антимікробних препаратів становила 26,3 %, а грамнегативних бактерій, які важко піддаються лікуванню, – 4,3 %, із великими варіаціями залежно від географічного регіону. Не спостерігалось жодної різниці в поширеності антимікробної резистентності залежно від місця зараження. Загальна смертність склала 29,1 %. Незалежні фактори ризику смертності включали внутрішньолікарняну інфекцію з пізнім початком, дифузний перитоніт, сепсис, септичний шок, літній вік, недоїдання, печінкову недостатність, застійну серцеву недостатність, резистентність до антимікробних препаратів (метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*, ванкоміцинрезистентний ентерокок, грамнегативні бактерії розширеного спектру дії, що продукують бета-лактамазу, або карбапенем-резистентні грамнегативні бактерії) і невдача контролю над джерелом, про що свідчить або необхідність хірургічного перегляду, або стійке запалення. В Україні середня летальність від поширених форм перитоніту в даний час складає 30 %, досягаючи при ускладненнях поліорганною недостатністю (ПОН), септичним шоком, а також при післяопераційному перитоніті у літніх пацієнтів 40–83,4 % [7, 8]. Дослідження препарату відбувалось у всьому світі, починаючи з 1993 року [9, 10].

Емпірична антибіотикотерапія для пацієнтів з ІАІ повинна включати агенти з активністю проти аеробних грамнегативних бактерій (наприклад, *Enterobacteriaceae*), аеробних стрептококів та облигатних ентеральних анаеробних мікроорганізмів, виявлених у шлунково-кишковому тракті, хоча застосування останніх може не бути абсолютно необхідним для пацієнтів із вогнищем інфекції у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Як правило, найважливішими факторами для прогнозування наявності резистентних збудників ІАІ є перебування в медичному закладі (зокрема, якщо пацієнт інфікується у відділенні інтенсивної терапії або був госпіталізований більше 1 тижня), використання кортикостероїдів, трансплантація органів, первинне захворювання легенів або печінки та попередня антибактеріальна терапія [12].

За останні два десятиліття резистентність до антимікробних препаратів стала глобальною загрозою для систем охорони здоров'я та однією з найпоширеніших причин нерационального використання антибіотиків, а також недостатньої профілактики та контролю інфекційних захворювань. Зокрема, інфекції, спричинені резистентними грамнегативними бактеріями, стають все більш поширеними і зараз становлять серйозну загрозу для громадського здоров'я у всьому світі, оскільки їх важко лікувати та пов'язано з високим рівнем

захворюваності та смертності. Карбапенемази, що продукують бактерії, такі як *K. pneumoniae*, швидко стають основним джерелом мультирезистентних інфекцій у всьому світі [13] і становлять серйозну загрозу в клінічних ситуаціях, коли введення ефективних емпіричних антибіотиків є важливим для запобігання смертності після бактеріємії та інфекцій у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Неферментуючі грамнегативні бактерії (*P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* та *Acinetobacter baumannii*) показали високі показники підвищеної резистентності до різноманітних антибіотиків у закладах охорони здоров'я по всьому світу. Ці види є внутрішньо стійкими до кількох ліків і можуть набути додаткової стійкості до інших важливих антибактеріальних препаратів [12].

У контексті УАІ основна проблема резистентності породжена бета-лактамазами розширеного спектру дії (ESBL), що продукують *Enterobacteriaceae*, які тривожно переважають у нозокоміальних інфекціях і часто спостерігаються при позалікарняних інфекціях, хоча й меншою мірою [14]. ESBL є ферментами, здатними гідролізувати та інактивувати широкий спектр бета-лактамів, включаючи цефалоспорини третього покоління, пеніциліни та азтреонам [15]. УАІ можна лікувати за допомогою однієї або кількох схем лікування антибіотиками. Комбінації бета-лактаму / інгібітору бета-лактамази, включаючи амокцилін / клавуланат, тикарцилін / клавуланат, піперацилін / тазобактам, мають активність *in vitro* проти грампозитивних, грамнегативних та анаеробних бактерій. Підвищення рівня антимікробної резистентності до амокциліну/клавуланату серед *E. coli* та інших *Enterobacteriaceae* у всьому світі протягом останнього десятиліття поставило під загрозу клінічну корисність цього препарату для емпіричної терапії серйозних грамнегативних інфекцій, тому його слід використовувати на основі місцевих рівнів резистентності [12, 14].

Широкий спектр дії піперациліну / тазобактаму, включаючи антисиньогнійну та анаеробну дію, все ще робить його привабливим варіантом у лікуванні тяжких УАІ.

З 40 (100 %) випадків УАІ, що були включені до нашого дослідження виявлено 10 (25 %) випадків «чистих посівів», тобто відсутність росту мікрофлори, що може свідчити про проблеми під час забору середовища для посіву. Зазвичай при відсутності росту флори клінічний випадок не враховують у результати дослідження, проте враховуючи наявність клінічних та лабораторних ознак розвитку інфекційного процесу, а в одному з випадків терапію піперациліну / тазобактаму були визнано як терапією відчаю, то було прийнято рішення брати в огляд дані випадки.



Рис. 1. Принципи лікування та діагностики пацієнтів з УАІ [16].

У нашому дослідженні летальність склала 0 %. У дослідженні CIAOW (Complicated intra-abdominal infections worldwide observational study) – це багатоцентрове обсерваційне дослідження, проведене в 68 медичних установах по всьому світу протягом шестимісячного періоду дослідження (20 жовтня – 12 березня 2013 р.) [17] загальна летальність складала 10,5 % (199/1898). Це може бути пов'язане з невеликою кількістю вибірки для дослідження.

Середня тривалість госпіталізації пацієнтів у нашому дослідженні склала 283.45 ± 275.24 годин, при середньому рівні тривалості госпіталізації (в Україні – 11,8 днів, в ЄС – 8,08 днів). Це може бути пов'язано з обмеженою кількістю вибірки, та включення у дослідження пацієнтів з хронічним перебігом захворювання, яке, однак, потребує продовження лікування у стаціонарі.

Потреба у замісній нирковій терапії у нашому дослідженні склала 0 %. У дослідженні Гельман Т, Усало П., та інших від 23 вересня 2021 року

вказано, що остання кампанія Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, видана у 2016 році, не містить жодних рекомендацій щодо використання методів очищення крові у пацієнтів із сепсисом. Наразі показання до початку замісної ниркової терапії при септичній ГНН не відрізняються від ГНН іншої етіології. Використання спеціальних адсорбційних методів може бути розглянуто для додаткової терапії в кожному конкретному випадку.

ВИСНОВКИ

Терапія піперациліном / тазобактамом (Рефесом) у проаналізованій серії клінічних випадків не потребувала заміни препарату, була позитивно оцінена лікуючими лікарями. Всі пацієнти вижили та були виписані зі стаціонару, у жодного з них не розвинувся сепсис або гостре ушкодження нирок. Серед проаналізованих випадків, найвищою була чутливість до піперациліну/тазобактаму – 47,5 % флори (19 випадків). Панрезистентні штами, що

були не чутливими до жодного з досліджуваних препаратів склали 37,5 % (15 випадків).

Фінансування / Funding
Досліджуваний препарат було надано компанією «ЮРІЯ-ФАРМ» /
The investigated drug was provided by the company «ЮРІЯ-ФАРМ».
Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Автори заявляють про наявність конфлікту інтересів:
дослідження відбувалось за підтримки компанії «ЮРІЯ-ФАРМ» /
The authors declare the existence of a conflict of interests: the research
was supported by the company «YURIA-PHARM»
Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації
та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki
and was approved by the local research ethics committee.
Надійшла до редакції / Received: 25.08.2023
Після доопрацювання / Revised: 29.01.2024
Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024
Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015;10(1):61.
- ІНСТРУКЦІЯ з впровадження адміністрування антимікробних препаратів в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах [Електронний ресурс]. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1322-21#Text>
- Ombajo L. A. WHO Model Lists of Essential Medicine [Електронний ресурс] / Ombajo. – 2023. – Режим доступу до ресурсу: <https://list.essentialmeds.org/medicines/320>
- Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067.
- Cox MC, Brakenridge SC, Stortz JA, Hawkins RB, Darden DB, Ghita GL, et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes. *Am J Surg.* 2020;220(6):1467–74.
- Stijn Blot, 1 Massimo Antonelli, 2,3 Kostoula Arvaniti, 4 Koen Blot, 1 Ben Creagh-Brown, 5, 6 Intensive Care Med. 2019; 45(12): 1703–1717. Published online 2019 Oct 29. doi: 10.1007/s00134-019-05819-3 PMID: PMC6863788 PMID: 31664501
- Фомін П. Д. Нерадикальні операції в хірургічному лікуванні гострокровоточивих зловякісних пухлин шлунка / П. Д. Фомін, П. В. Іванчов // Вісник української медицини України. – 2011. – Т. 11, № 1. – С. 62-66. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vmuk_2011_11_1_11
- Мамчич В. І. Особливості діагностики і лічення остроого панкреатита у вагітних / В. І. Мамчич, О. В. Голяновський, Н. В. Кандаурова, Т. Ю. Пилипенко, М. А. Йосипенко, Ю. О. Литвиненко // Хірургія України. – 2015. – № 4. – С. 28-32. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KhU_2015_4_6
- Polk HC Jr, Fink MP, Laverdiere M, Wilson SE, Garber GE, Barie PS, Hebert JC, Cheadle WG. Prospective randomized study of piperacillin/tazobactam therapy of surgically treated intra-abdominal infection. The Piperacillin/Tazobactam Intra-Abdominal Infection Study Group. *Am Surg.* 1993 Sep;59(9):598-605. PMID: 8396374.
- Results of the North American trial of piperacillin/tazobactam compared with clindamycin and gentamicin in the treatment of severe intra-abdominal infections. Investigators of the Piperacillin/Tazobactam Intra-abdominal Infection Study Group. *Eur J Surg Suppl.* 1994;(573):61-6. PMID: 7524798.
- Протокол надання медичної допомоги хворим на негоспітальну та нозокоміальну (госпітальну) пневмонію у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія. Затверджений наказом МОЗ України від 19 березня 2007 р. № 128. Доступно за адресою: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/MOZ-128-19032007.pdf>.
- Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg.* 2016;11(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y>.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228–36. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4).
- Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(11):1335–46. <https://doi.org/10.3390/ph6111335>.
- Schultz C, Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in Enterobacteriaceae: changing landscape and implications for therapy. *Drugs.* 2012;72(1):1–16.
- Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSES/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2021;16(4):2021. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00387-8>.
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, Malangoni M, Velmahos G, Coimbra R, Koike K, Leppaniemi A, Biffi W, Balogh Z, Bendinelli C, Gupta S, Kluger Y, Agresta F, Di Saverio S, Tugnoli G, Jovine E, Ordonez CA, Whelan JF, Fraga GP, Gomes CA, Pereira GA, Yuan KC, Bala M, Peev MP, Ben-Ishay O, Cui Y, Marwah S, Zachariah S, Wani I, Rangarajan M, Sakakushev B, Kong V, Ahmed A, Abbas A, Gonsaga RA, Guercioni G, Vettoretto N, Poiasina E, Diaz-Nieto R, Massalou D, Skrovina M, Gerych I, Augustin G, Kenig J, Khokha V, Tranà C, Kok KY, Mefire AC, Lee JG, Hong SK, Lohse HA, Ghnham W, Verni A, Lohsirivat V, Siribumrungwong B, El Zalabany T, Tavares A, Baiocchi G, Das K, Jarry J, Zida M, Sato N, Murata K, Shoko T, Irahara T, Hamedelneel AO, Naidoo N, Aedesunkanni AR, Kobe Y, Ishii W, Oka K, Izawa Y, Hamid H, Khan I, Attri A, Sharma R, Sanjuan J, Badiel M, Barnabé R. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg.* 2014 May 14;9:37. doi: 10.1186/1749-7922-9-37. PMID: 24883079; PMID: PMC4039043.

BIELKA K.Y., FOMINA G.A., GONCHARENKO O.V., ZGRZHEBLOVSKA L.V., KOYCHEV E.A., MALYSH I.R., SOLARIK S.O.

THE PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ROLE IN THE TREATMENT OF COMPLICATED INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS (cIAI) IN UKRAINIAN HOSPITALS: 40 CLINICAL CASES SERIES ANALYSIS

Resume. Antibiotic therapy is one of the key components of complicated intra-abdominal infection (cIAI) treatment. The challenge of effective treatment of cIAI is early recognition, adequate source control, appropriate antibacterial therapy, and fluid resuscitation in patients with sepsis. According to WHO recommendations, piperacillin / tazobactam is the first-line antibiotic for the treatment of complicated intra-abdominal infections, although it used quite rare as the first-choice agent in Ukraine.

Materials and methods: Analysis was conducted in the period from December 1, 2022 to June 30, 2023. The research centers were 4 health care facilities: Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care", Emergency medical care hospital of Vinnytsia, Communal non-commercial enterprise "Odesa Regional Clinical Hospital of the Odesa Regional Council", Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Hospital №4". After inclusion in the research, patients were prescribed empiric therapy with piperacillin/tazobactam (Refex) and patient data were entered into a form. The results of drug therapy were recorded before the start of therapy (day 0), on the 3-rd day after the start of therapy and on the 6th day after the start of therapy.

Results: 40 patients were included in the research. The most common pathogens cultured from patients' wounds were: 24 cases (60 %) from the "ESKAPE" group: E. Coli 9 cases (22.5 %), S. Aureus 1 case (2.5 %), St. Haemolyticus accounted for 3 cases (7.5 %), Kl. Pneumonia 4 cases (10 %), Acinetobacter spp. 1 case (2.5 %) of Ps. Aeruginosa 3 cases (7.5%), Enterobacter 1 case (2.5 %), Enterobacter cloacae accounted for 2 cases (5 %). Other pathogens were cultured in 16 cases. Pathogens sensitivity was as follows: 2 cases (5 %) were sensitive to amoxicillin clavunate, 3 cases (7.5 %) were sensitive to ampicillin and cefepime, 4 cases (10% of pathogens) were sensitive to ceftriaxone, 12.5 % of pathogens were sensitive to imipenem and clindamycin (5 cases each), 7 cases were sensitive to amikacin (17.5 %), 47.5 % of flora (19 cases) were sensitive to piperacillin/tazobactam. Pan-resistant strains that were not sensitive to any of the studied drugs accounted for 37.5 % (15 cases).

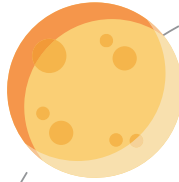
Conclusions: Therapy with piperacillin / tazobactam (Refex) in all analyzed clinical cases was evaluated by doctors as effective and safe. All patients survived and were discharged from the hospital, none of them developed sepsis or acute kidney injury. Among the analyzed cases, the sensitivity to piperacillin/tazobactam was the highest.

Keywords: piperacillin/tazobactam, intraabdominal infections, antibiotic resistance.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ: **БІЛКА К.Ю** – дизайн дослідження, збір та аналіз інформації, **ФОМІНА Г.А.** – аналіз даних та редакція рукопису, **ГОНЧАРЕНКО О.В.** – аналіз та збір даних, **ЗГРЖЕБЛОВСЬКА Л.В.** – збір даних, **КОЙЧЕВ Є.А.** – збір даних, **МАЛІШ І.Р.** – збір та аналіз даних, **СОЛЯРИК С.О.** – написання рукопису та створення таблиць.



Діазепам



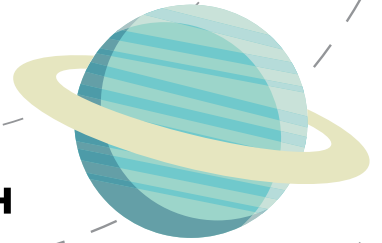
Діклофенак



Варфарин



Пантасан
Пантопразол
ін'єкції



Дігоксин



**КОЛИ
ЕФЕКТИВНІСТЬ
ДОВЕДЕНО,
В ФОКУСІ – БЕЗПЕКА**

Склад: діюча речовина: пантопразол; 1 флакон містить пантопразолу натрію сесквігідрату еквівалентно пантопразолу 40 мг.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізована маса білого або майже білого кольору.

Фармакологічна група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроентерогастральної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Пантопразол – діюча речовина лікарського засобу – пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічного впливу на протонний насос парієтальних клітин.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Рефлюкс-езофагіт.
- Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Синдром Золлінгера – Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини, а також до похідних бензimidазолу.

Побічні реакції.

Виникнення побічних реакцій може очікуватись у близько 5 % пацієнтів. Найчастіша побічна реакція – тромбоцитопенія у місці введення. Діарея і головний біль виникали у близько 1 % пацієнтів. Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 < 1/100), рідко (≥ 1/10000 < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (частота не визначена за наявними даними). Для всіх побічних реакцій, про які повідомлялось під час постмаркетингового періоду, неможливо визначити частоту, тому вони зазначаються з частотою «невідомо». В межах кожної категорії частоти побічні реакції зазначені в порядку зменшення серйозності. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко: агранулоцитоз.

Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія. З боку імунної системи. Рідко: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок). **Метаболізм та розлади обміну речовин.** Рідко: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерин), зміни маси тіла. Невідомо: гіпонатріємія, гіпомагніємія, розлад «Особливості застосування», гіпокальціємія, гіпокаліємія. **Психічні розлади.** Нечасто: розлади сну. Рідко: депресія (в тому числі загострення). Дуже рідко: дезорієнтація (в тому числі загострення). Невідомо: галюцинація, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі слабкістю до таких розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх попереднього існування). З боку нервової системи. Нечасто: головний біль, запаморочення. Рідко: розлади смаку. Невідомо: парестезія. З боку органів зору. Рідко: порушення зору/затуманення зору. З боку травного тракту. Часто: поліліз фундальних залоз (доброякісні). Нечасто: діарея, нудота, блювання, метеоризм, запор, сухість у роті, абдомінальний біль і дискомфорт. Невідомо: мікроскопічний коліт. З боку гепатобіліарної системи. Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназа, гамма-глутамілтрансферази). Рідко: підвищення рівня білірубину. Невідомо: ураження гепатотитів, жовтяниця, гепатотілярна недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин. Нечасто: шкірні висипи, екзантема, свербіж. Рідко: кропив'янка, ангіоневротичний набряк. Невідомо: синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайєлла, мультиформна еритема, фоточутливість, підгострий шкірний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»). З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Нечасто: переломи стегна, зап'ястка, хребта (див. розділ «Особливості застосування»). Рідко: артралгія, міалгія. Невідомо: спазм м'язів*. З боку нирок та сечовидільної системи. Невідомо: інтерстиціальний нефрит (з можливим розвитком ниркової недостатності). З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Рідко: гінекомастія. **Зазальні розлади.** Часто: тромбоцитопенія у місці введення. Нечасто: астенія, підвищена втомлюваність, нездужання. Рідко: підвищення температури тіла, периферичні набряки. Гіпокальціємія одночасно з гіпомагніємією. Спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сан Фармасьютикал Індустріз Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Барода Хайвей, Халол, Гуджарат, 389350, Індія

*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пантасан ін'єкції

Література:

1. Trepanier EF. Intravenous pantoprazole: a new tool for acutely ill patients who require acid suppression. Can J Gastroenterol. 2000;(Suppl 14D):D11–20.
2. H. Wurtzer1, R. Hofbauer2, H. Worm1, M. Frass3, K. Kaye4, A. Kaye5. Внутрішнє введення пантопразолу (Австрійське багатоцентрове дослідження). ConsiliumMedicum. Хирургія. (Прил.) 2008; 2: 60-62
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пантасан, ін'єкції
4. Korner T., Schutze K., van Leendert R. J. M., Fumagalli I. et. al. Comparable Efficacy of Pantoprazole and Omeprazole in Patients with Moderate to Severe Reflux Esophagitis Results of a Multinational Study // Digestion. 2003; 67: 6–13.

Не є рекламою. Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Рекомендовано ознайомитись з повною інформацією для медичного застосування препарату!

Увага! Є протипоказання.

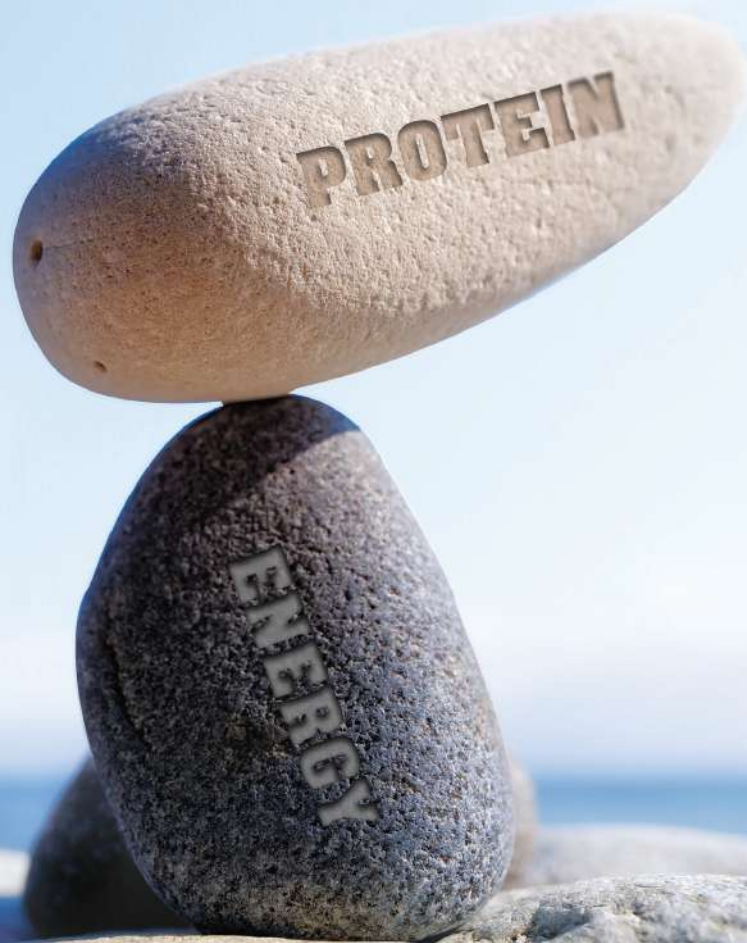
Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків – відповідно до тарифів Вашого оператора). Наказ Міністерства охорони здоров'я України 28.10.2021 № 2374. Реєстраційне посвідчення № UA/3400/01/01.



ОЛІМЕЛЬ

ЗАБЕЗПЕЧУЄ БАЛАНС БІЛКА ТА ЕНЕРГІЇ

Досягайте необхідного балансу білка та енергії



ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ОЛІМЕЛЬ

Склад: аланін; аргінін; кислота аспарагінова; кислота глутамінова; гліцин; гістидин; ізолейцин; лейцин; лізину ацетат (що еквівалентно лізину); метіонін; феніланін; пролін; серин; треонін; триптофан; тирозин; валін; натрію ацетату тригідрат; калію хлорид; магнію хлориду гексагідрат; натрію гліцерофосфат, гідратований; глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній); кальцію хлорид, дигідрат; олія олівакова рафінована; олія соєва рафінована. Лікарська форма. Емульсія для інфузії. Фармакотерапевтична група. Розчини для парентерального харчування. Комбінації. Код АТХ B05B A10. Показання. Для парентерального харчування дорослих та дітей віком від 2 років у разі, коли оральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє або протипоказане. Протипоказання. Дитячий вік до 2 років; гіперчувливість до білків яєць, сої або арахісу, або до будь-якої з діючих речовин чи допоміжних речовин; вроджені порушення обміну амінокислот; виражена гіперліпідемія або тяжкі порушення жирового обміну, що характеризуються гіпертригліцеридемією; тяжка гіперглікемія; патологічно підвищені плазмові концентрації натрію, калію, магнію, кальцію та/або фосфору. Побічні реакції. Розлади з боку серця: тахикардія. Метаболічні та аліментарні розлади: анорексія, гіпертригліцеридемія. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі, діарея, нудота. Розлади з боку судин: артеріальна гіпертензія. Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: екстравазація, що може призвести до появи таких симптомів у місці інфузії: біль, подразнення, набряк, почервоніння/локальне підвищення температури, некроз шкіри, утворення пухирів. Розлади з боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів: холестаз, гепатомегалія, жовтяниця. Розлади з боку імунної системи: гіперчувливість. Розлади, виявлені за результатами обстеження: підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівнів трансаміназ, підвищення рівня білірубіну крові, підвищення рівнів печінкових ферментів. Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: азотемія. Розлади з боку судин: преципітати в легеневих судинах (емболія легеневих судин та респіраторний дистрес). Синдром жирового перевантаження. Застосування у період вагітності або годування груддю. Клінічні дані щодо застосування препарату Олімель вагітним жінкам відсутні. З огляду на спосіб застосування та показання препарату Олімель за необхідності препарат можна застосовувати під час вагітності та годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження впливу препарату Олімель на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилися. Діти. Препарат Олімель застосовують дітям віком від 2 років згідно з вказівками, викладеними у розділі «Спосіб застосування та дози» «Інструкції для медичного застосування лікарського засобу». Препарати Олімель N7E та Олімель N9E не вводять у периферійну вену. Упаковка. Олімель N4E. По 1500 мл (18,75 % розчину глюкози з кальцієм – 600 мл; 6,3 % розчину амінокислот з електролітами – 600 мл; 15 % ліпідної емульсії – 300 мл) у трикамерному пластиковому пакеті в захисній оболонці, що містить поглинач та індикатор кисню; по 4 пакети у картонній коробці. Олімель N7E. По 1000 мл (35 % розчину глюкози з кальцієм – 400 мл; 11,1 % розчину амінокислот з електролітами – 400 мл; 20 % ліпідної емульсії – 200 мл) у трикамерному пластиковому пакеті в захисній оболонці, що містить поглинач та індикатор кисню; по 6 пакетів у картонній коробці. По 1500 мл (35 % розчину глюкози з кальцієм – 600 мл; 11,1 % розчину амінокислот з електролітами – 600 мл; 20 % ліпідної емульсії – 300 мл) у трикамерному пластиковому пакеті в захисній оболонці, що містить поглинач та індикатор кисню; по 4 пакети у картонній коробці. Олімель N9E. По 1500 мл (27,5 % розчину глюкози з кальцієм – 600 мл; 14,2 % розчину амінокислот з електролітами – 600 мл; 20 % ліпідної емульсії – 300 мл) у трикамерному пластиковому пакеті в захисній оболонці, що містить поглинач та індикатор кисню; по 4 пакети у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Бакстер С.А. / Baxter SA. Реєстраційне посвідчення: №UA17379/01/01 від 26.04.2019; UA17380/01/01 від 26.04.2019; UA17381/01/01 від 26.04.2019

Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників і для поширення на спеціалізованих медичних та наукових заходах. Перед призначенням, будь ласка, ознайомтеся з повною версією інструкції для медичного застосування препарату ОЛІМЕЛЬ. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату ОЛІМЕЛЬ. Авторські права належать компанії Бакстер Інтернешнл Інк. © 2020. BAXTER і ОЛІМЕЛЬ є торговими марками компанії Бакстер Інтернешнл Інк. Всі права захищені. UA-MD-OLIMEL-Advert-07-2020

Контакт для повідомлень про небажане явище або скаргу на якість:
Представництво «Бакстер Сі Ай Ес Бі.Ви.» Україна, 02098,
м. Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: +38044 594 80 50; Факс: +38044 594 8051
www.baxter.com





БІЛАС О.Ю., ДОБРОВОЛЬСЬКА А.М.

СОМНОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ ТА МОНІТОРИНГ У ХВОРИХ В НАЙГОСТРІШІЙ ПЕРІОД ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. Мозковий інсульт – одна з провідних причин захворюваності та смертності, частота якого невпинно зростає і сягає близько 1 млн. осіб на рік в Європі, при цьому від 13 до 35 % цих хворих помирають впродовж перших 30 днів лікування, а 20-40 % хворих, які вижили, залежні від сторонньої допомоги і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя. Значна частина хворих на ішемічний інсульт має порушення дихання уві сні обструктивного характеру, які нерідко є причиною розвитку інсульту та суттєво обтяжують його перебіг, передусім через порушення вільної прохідності дихальних шляхів, багаточисельні епізоди апное/гіпопное та гіпоксемію, гіперкапнію тощо. Всебічне вивчення частоти розвитку синдрому обструктивного апное уві сні та ступеня його тяжкості, притаманних йому порушень вентиляції та оксигенації на тлі стандартного лікування та в поєднанні з неінвазивною респіраторною підтримкою у хворих з ішемічним інсультом, може відігравати важливу позитивну роль на шляху до покращення результатів лікування та реабілітації.

Мета роботи. Вивчити зміни вентиляції та оксигенації у хворих в гострий період ішемічного інсульту в залежності від методики інтенсивної терапії.

Матеріали і методи. Хворим на ішемічний інсульт проводили анкетування та скринінгове моніторування для виявлення порушень дихання уві сні («SomnoChek micro», Weinman, Німеччина), за результатами якого сформували дві групи: традиційного лікування інсульту та в поєднанні з автоCPAP-підтримкою, яку здійснювали за допомогою «ResMed Air Sence-i» (Австралія). Для контролю ефективності респіраторної підтримки застосовували «SomnoChek micro» (Weinman, Німеччина) та «Masimo SafetyNet» (Masimo, США), отримані сомнологічні показники опрацьовано статистично.

Результати дослідження. Початкові значення апное/гіпопное індексу (АHI) статистично вірогідно не відрізнялися між собою і складали у хворих дослідної групи $51,38 \pm 20,31$ /год. і $51,21 \pm 20,27$ /год. у хворих контрольної групи. На 7 день значення АHI у хворих дослідної групи, яким традиційне лікування ішемічного інсульту доповнювали сеансами CPAP-терапії в нічний час, статистично вірогідно зменшилися на 89,2 % порівняно з вихідними даними та становили $5,54 \pm 1,98$ /год., що є нормальними значеннями і свідчить про швидку та високу ефективність CPAP-підтримки і хорошу її переносимість пацієнтами. У хворих контрольної групи, які отримували лише традиційне лікування, значення АHI залишалися високими, в межах патологічних значень і становили $46,73 \pm 20,21$ /год. При порівнянні між собою надійних інтервалів АHI у групах спостереження, встановлено їх відмінність у 8,4 рази. На тлі CPAP терапії у хворих дослідної групи на 7 день спостереження встановлено статистично вірогідне зменшення гіперкапнії, а саме зниження середнього P_nCO_2 на 23 % порівняно з вихідним рівнем до межі $37,57 \pm 1,04$ мм рт. ст. На тлі застосування CPAP терапії у хворих дослідної групи на 7 день спостереження встановлено зниження ($p < 0,001$) хропіння на 92,1 % (у 12,6 рази) порівняно з вихідним рівнем до межі $2,43 \pm 2,22$ %, що свідчить про стійке відновлення і підтримання вільної прохідності верхніх дихальних шляхів під впливом CPAP-підтримки.

Висновок. Прояви синдрому обструктивного апное уві сні у хворих з ішемічним інсультом в гострий період виявлено у 88 осіб (44 %), з них у 68 % була встановлена середньої тяжкості та тяжка форма нічних дихальних розладів, яка потребувала респіраторної корекції. Стандартизована медикаментозна терапія та рання реабілітація хворих на ішемічний інсульт не впливає на перебіг і тяжкість супутнього синдрому обструктивного апное уві сні і потребує доповнення методами неінвазивної респіраторної підтримки. У хворих з ішемічним інсультом на тлі автоCPAP-терапії зафіксовано позитивну динаміку в плані корекції синдрому обструктивного апное уві сні: стійку тенденцію чи нормалізацію сомнологічних показників, вентиляції, оксигенації, припинення хропіння. Клінічною проблемою залишається низька прихильність хворих до застосування CPAP-підтримки та її переносимість, не дивлячись на абсолютні покази до її застосування.

Ключові слова: ішемічний інсульт, обструктивне апное уві сні, респіраторна підтримка, CPAP-терапія, вентиляція, оксигенація.

Для кореспонденції: БІЛАС ОЛЕГ ЮРІЙОВИЧ, аспірант, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Івано-Франківського національного медичного університету; e-mail: olegbilas111@gmail.com; контактний тел.: +38 067 680 11 76 <https://orcid.org/0009-0007-1548-5644>

ВСТУП

Людство переживає епідемію церебральних інсультів, кількість яких невідомо зростає і сягає близько 1 млн. осіб на рік в Європі [1, 2]. При цьому значна частина хворих, від 13 до 35 % помирають впродовж перших 30 днів лікування, а 20-40 % хворих, які вижили, залежні від сторонньої допомоги і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [3, 4, 5].

Однією з вагомих причин, здатних підштовхнути пацієнта до інсульту та посилити тяжкість його перебігу і наслідків є синдром обструктивного апное уві сні (СОАС) [6]. СОАС – це патологічний стан, який проявляється частими епізодами затримки/зупинки дихання під час сну, хропінням, ранковою втомою, денною сонливістю, зниженням працездатності [7]. Відомо, що СОАС є не лише незалежним чинником ризику настання інсульту, але й незалежним чинником ризику його рецидиву, смертності, якості функціональних результатів та об'єму когнітивного дефіциту [8, 9]. На думку багатьох дослідників проблеми інсульту, зв'язок між СОАС та настанням інсульту обумовлений індукуванням артеріальної гіпертензії, гіперкоагуляції, окисним стресом, вегетативною дисфункцією, церебральними порушеннями гемодинаміки тощо [10]. Проте, на наше переконання, ключовим патологічним чинником негативного впливу СОАС є багаточисельні епізоди системної та церебральної гіпоксемії, гіперкапнії, індукування варіабельності глікемії, артеріального тиску, серцевого ритму. В одній із своїх ґрунтовних робіт, присвячених проблемам інсульту та синдрому обструктивного апное уві сні, О.А. Галушко (2017) зазначає, що частота нічних порушень дихання у хворих з ішемічним інсультом сягає 86 %, при цьому частка тяжких порушень дихання складає 29 % [12]. Застосування СРАР-підтримки у хворих з ішемічним інсультом продемонстрували кращі результати нейровідновлення та вторинної профілактики [11].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити початкові зміни вентиляції та оксигенації у хворих в гострий період ішемічного інсульту та динаміку їх змін під впливом неінвазивної респіраторної підтримки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 200 хворих на верифікований ішемічний інсульт (поза рамками терапевтичного вікна для тромболізу та необхідності тромбекстракції), яких первинно оцінювали за шкалою тяжкості інсульту національного інституту здоров'я США (NIHSS).

Критерії включення в дослідження: підписана інформована згода хворого, верифікований ішемічний інсульт тяжкістю < 5 – 13 балів за шка-

лою NIHSS, хропіння, підтверджений СОАС з АНІ > 15/год.

Критерії виключення: цукровий діабет, бульбарний синдром, сопор, бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, риносинусопатія, наявність ознак респіраторної інфекції, прогнозована потреба в механічній вентиляції, трахеостомії, наявність назогастрального зонда.

Для подальшої участі у дослідженні було відібрано лише хворих з легким (5 і менше балів за шкалою NIHSS) та середньої (6-13 балів за шкалою NIHSS) тяжкості інсультом. Відібраним хворим у 1-2 доби з моменту інсульту було проведено анамнестичне опитування, оториноларингологічне обстеження та скринінгове моніторування для виявлення порушень дихання уві сні. З цією метою використовували скринінгову діагностичну систему «SomnoChek micro» (Weinman, Німеччина) разом з комп'ютерною програмою «SomnoLab». В залежності від отриманих скринінгових даних, хворі були розподілені у дві групи: I група (контрольна, n=30) – хворі з наявними проявами порушення дихання уві сні, яким показана респіраторна підтримка, але які з різних причин не бажають застосовувати неінвазивну респіраторну підтримку під час сну: їм продовжували лікування та реабілітацію за традиційною схемою згідно положень уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ № 602 від 03.08.2012 р.) з контрольними точками: вихідні дані, 7 і 14 доба лікування.

Для хворих, які увійшли у II групу (дослідна, n=30) – з проявами порушення дихання уві сні, застосовували традиційну схему лікування та реабілітації з супутньою респіраторною підтримкою (автоСРАР) під час нічного та денного сну з контрольними точками: вихідні дані, 7 і 14 доба лікування. Респіраторну неінвазивну автоСРАР-підтримку проводили апаратом «ResMed Air Sence-i» (Австралія). Для контролю ефективності респіраторної підтримки застосовували «SomnoChek micro» (Weinman, Німеччина) та інноваційну міні-моніторингову систему «Masimo SafetyNet» (Masimo, США) для дистанційного віддаленого моніторингу вітальних показників кожного пацієнта. Капнографію з капнометрією (показник $P_n\text{CO}_2$) здійснювали в боковому потоці за допомогою монітора «Prizm 7S» (Heaco Ltd., Південна Корея), використовуючи спеціальні носові канюлі Microstream «Smart CapnoLine® O₂» (Oridion, США). Отримані результати опрацьовано статистично.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прояви синдрому обструктивного апное уві сні у хворих з ішемічним інсультом в гострий період виявлено у 88 осіб (44 %), з них у 68 % була вста-

новлена середньої тяжкості та тяжка форма нічних дихальних розладів, яка потребувала респіраторної корекції. Оцінюючи динаміку змін респіраторних індексів, оксигенації, альвеолярної вентиляції та хропіння на етапах дослідження першочергово проведено перевірку отриманих даних на нормальність розподілу. Було встановлено, з імовірністю $p \geq 0,99$ (ймовірність помилки I роду $\alpha \leq 0,01$), що результати дослідження усіх вибірових сукупностей підпорядковуються нормальному закону розподілу, а стан пацієнтів I та II груп на етапі скринінгу не відрізнявся між собою за середніми арифметичними показниками контрольованих показників, тобто учасники дослідження до початку застосування респіраторної підтримки, як додаткового методу терапевтичного впливу, перебували в однакових умовах.

Індекс апное/гіпноное (Apnea Hypopnea Index – АНІ) – є інтегральним показником, який віддзеркалює загальну частоту епізодів апное та гіпноное в одиницю часу. Значення АНІ 5-15 / год. свідчить про легкий СОАС, показник 15-30 / год. визначається при помірному ступені і 30 та більше / год. при тяжкому перебігу СОАС [9, 11]. Як впливає із таблиці 1, на етапі скринінгу значення АНІ статистично вірогідно не відрізнялися між собою і склали у хворих дослідної групи $51,38 \pm 20,31$ / год. і $51,21 \pm 20,27$ / год. у хворих контрольної групи.

Наприкінці 7 дня лікування значення АНІ у хворих дослідної групи, яким традиційне лікування ішемічного інсульту доповнювали сеансами СРАР-терапії в нічний час, суттєво і статистично вірогідно змінилися, зокрема зменшилися на 89,2 % порівняно з вихідними даними та становили $5,54 \pm 1,98$ / год., що є нормальними значеннями і свідчить про швидку та високу ефективність СРАР-підтримки і хорошу її переносимість пацієнтами. Натомість у хворих контрольної групи, які

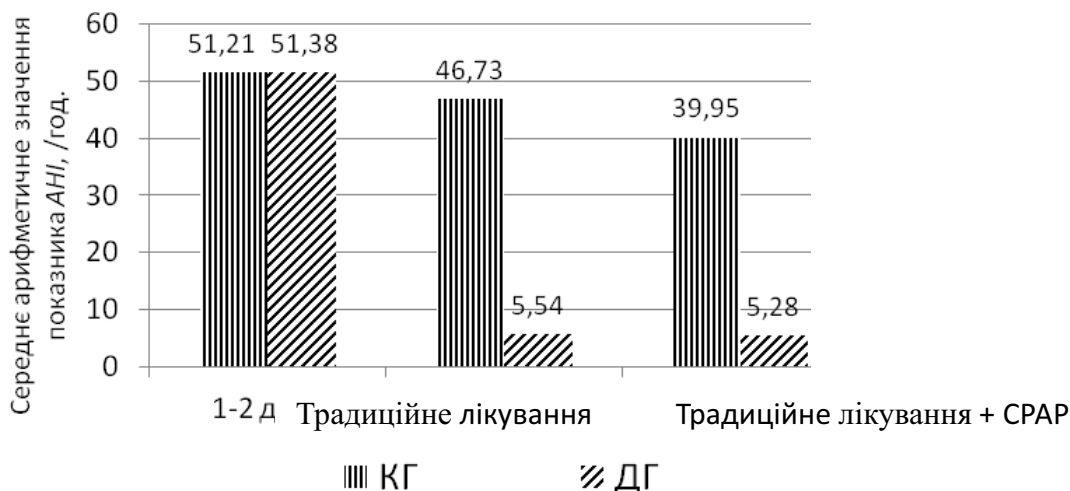
отримували лише традиційне лікування, значення АНІ залишалися високими, в межах патологічних значень і становили $46,73 \pm 20,21$ / год. і хоча контрольований показник зменшився на 9 % порівняно з вихідним значенням, проте згідно однофакторного дисперсійного аналізу він був недостовірним. При порівнянні між собою надійних інтервалів АНІ у групах спостереження, встановлено їх відмінність у 8,4 рази.

Наприкінці 14 дня спостереження значення АНІ у хворих дослідної групи статистично вірогідно не змінився, порівняно з 7 днем лікування, залишався в межах фізіологічної норми і становив $5,28 \pm 2,09$ / год. При цьому, показник АНІ у пацієнтів контрольної групи залишався патологічно зміненим, суттєво підвищеним, на відмітці $39,95 \pm 21,19$ / год., проте, порівняно з початковим значенням статистично вірогідно зменшився на 22,3 %, а при порівнянні між 7 і 14 добою – статистично вірогідно зменшився на 14,5 %. Зафіксовані мінімально позитивні зміни у хворих контрольної групи, які маючи розлади дихання уві сні не отримували респіраторної підтримки, обумовлені, на нашу думку, поліпшенням неврологічного статусу хворих під впливом лише традиційного лікування, поліпшенням регіонарної перфузії та оксигенації ураженого ішемією головного мозку та зростанням фізичної активності хворих, що сприяло зменшенню проявів обструктивного апное уві сні.

Разом з цим, наприкінці спостереження, провідний показник респіраторного моніторингу – АНІ у 7,5 разів статистично вірогідно відрізнявся у групах спостереження, що об'єктивно свідчить про високу ефективність СРАР-підтримки при наявному синдромі обструктивного апное уві сні при ішемічному інсульті. Разюча позитивна динаміка нормалізації ключового показника сомнологічного моніторингу – АНІ, яка представлена на мал. 1, є

Таблиця 1. Динаміка змін та надійні інтервали для індексів вентиляції в групах спостереження на етапах лікування.

Надійні інтервали для показників АНІ, АІ, НІ (p = 0.999)			
Показник	Моніторинг	Групи та методи корекції стану пацієнтів	
		Контрольна група (традиційне лікування)	Дослідна група (традиційне лікування + СРАР)
АНІ, за год.	1-2 день	51.21 ± 20.27	51.38 ± 20.31
	7 день	46.73 ± 20.21	5.54 ± 1.98
	14 день	39.95 ± 21.19	5.28 ± 2.09
АІ, за год.	1-2 день	33.50 ± 13.84	34.07 ± 20.39
	7 день	28.34 ± 18.08	2.07 ± 1.08
	14 день	26.15 ± 15.85	2.19 ± 1.26
НІ, за год.	1-2 день	17.89 ± 11.69	17.31 ± 9.66
	7 день	17.92 ± 13.15	3.47 ± 1.62
	14 день	13.80 ± 10.59	3.12 ± 1.69



Мал. 1. Динаміка змін АНІ на етапах спостереження в групах спостереження.

закономірним результатом при коректному застосуванні CPAP-підтримки при розладах дихання уві сні і, зокрема, при обструктивному апное, коли фіксується практично повна ліквідація епізодів апное/гіпопное.

При аналізі динаміки змін двох інших складових АНІ – індекс апное (AI) та індекс гіпопное (HI), виявлено, що їм була притаманна аналогічна динаміка, яка в загальному вказує на швидку і дієву ефективність CPAP-підтримки у хворих дослідної групи та клінічно несуттєву, повільну нормалізаційну динаміку у хворих контрольної групи.

Подібні до наших результати сомнологічного обстеження хворих на ішемічний інсульт отримав О.А. Галушко (2017), який виявив зменшення в перші 3 дні, індексу апное/гіпопное, тривалості епізодів апное, глибини десатурації за рахунок зменшення в 4 рази частоти обструктивних подій на тлі застосування CPAP-підтримки [12].

З огляду на отримані нами результати можна стверджувати, що доповнення схеми базового лікування хворих з ішемічним інсультом в найгостріший період сеансами CPAP-підтримки під час нічного сну ліквідує загрозові розлади дихання,

хропіння, позитивним чином впливає на подальшу ранню їх активізацію. Очевидним є той факт, що відмова від застосування CPAP-терапії, з тих чи інших причин, при наявному супутньому синдромі обструктивного апное уві сні не сприяє позитивному перебігу ішемічного інсульту, гальмує процес нейровідновлення.

Значення SpO_2 – є моніторингом показником, який віддзеркалює насичення гемоглобіну крові киснем у % і з мінімальною затримкою в часі змінюється при порушеннях дихання. В таблиці 2 представлено результати вимірювання середньої та мінімальної SpO_2 на етапі скринінгу, при цьому вищезгадані показники статистично вірогідно не відрізнялися між собою і склали у хворих дослідної групи $91,87 \pm 1,06$ % і $91,53 \pm 1,02$ % у хворих контрольної групи.

Наприкінці 7 доби лікування, зафіксовано статистично вірогідне зростання значень середньої SpO_2 , що є очікуваним і закономірним ефектом при застосуванні CPAP-терапії, яка ліквідує тривалі затримки і зупинки дихання та забезпечує підтримання оптимальних значень SpO_2 . Натомість у хворих контрольної групи жодних статистично

Таблиця 2. Динаміка змін та надійні інтервали показників оксигенації в групах спостереження на етапах лікування ($p = 0.99$)

Показники	Моніторинг	Групи та методи корекції стану пацієнтів	
		Контрольна група (традиційне лікування)	Дослідна група (традиційне лікування + CPAP)
середня SpO_2 , %	1-2 день	91.53 ± 1.02	91.87 ± 1.06
	7 день	91.83 ± 0.94	94.43 ± 0.68
	14 день	92.17 ± 0.78	93.97 ± 0.75
мінімальна SpO_2 , %	1-2 день	86.67 ± 1.66	86.90 ± 1.47
	7 день	83.93 ± 5.12	91.93 ± 1.28
	14 день	84.03 ± 4.88	91.67 ± 0.93

вірогідних змін контрольованого показника не зафіксовано, оскільки стандартна терапія у цієї категорії хворих не впливає на прохідність дихальних шляхів та не здатна ліквідувати обструкцію на рівні гортаноглотки під час сну.

На кінець 14 доби лікування середні значення SpO_2 дослідної групи не зазнали ніяких змін, порівняно з 7 добою спостереження, оскільки вони досягли субоптимального рівня і є цільовими для даної категорії хворих, натомість показник SpO_2 у хворих контрольної групи статистично вірогідно не змінювався в проміжку 7 і 14 доба.

Схожими виявилися і значення мінімальної SpO_2 , вихідний рівень яких коливався біля відмітки 86-87 %, що є низьким і потенційно небезпечним рівнем оксигенації, особливо для хворих з наявним ішемічним ураженням головного мозку. Проте, у пацієнтів дослідної групи відмічено статистично достовірне зростання мінімальної SpO_2 на 5,8 % до межі 91,9 %, порівняно з вихідними значеннями. При цьому, у хворих контрольної групи значення мінімальної SpO_2 коливалися в діапазоні 86,6-83,9 % були недостовірні, а їх зміна впродовж 14 діб спостереження відбувалась переважно внаслідок дії випадкових чинників (зміна кута нахилу головного кінця ліжка, положення подушки, позиція в ліжку тощо).

Отже, застосування CPAP терапії в нічний час на тлі стандартного медикаментозного лікування, ефективно забезпечило коригування стану пацієнтів з розладами дихання за показниками мінімальна SpO_2 , середня SpO_2 впродовж дослідження (14 днів). Максимальна зміна середніх арифметичних значень цих показників на 7 день спостереження була зумовлена тим, що у хворих дослідної групи було усунуто епізоди апное/гіпопное та досягнуто повне відновлення вільного дихання під

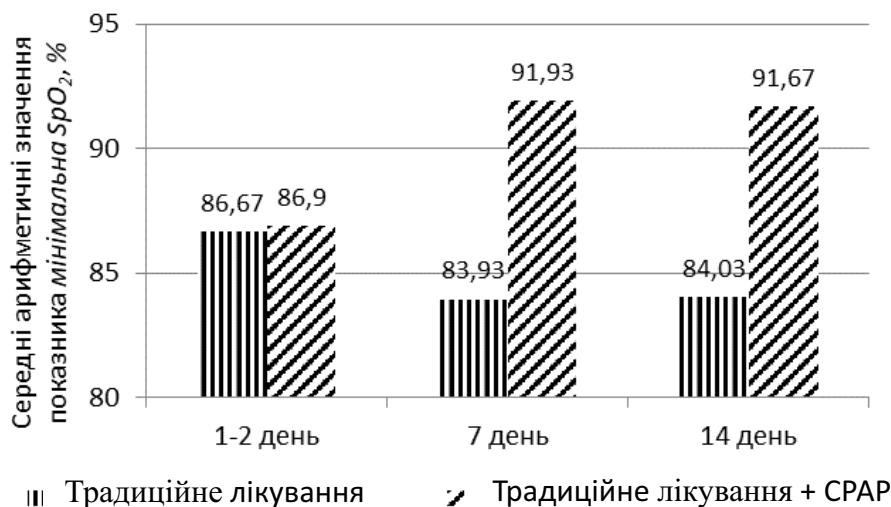
впливом CPAP. При цьому у групі хворих, які утрималися від використання CPAP-підтримки, утримувалася більш-менш виражена гіпоксемія, яка має вторинний негативний вплив на відновлення функцій головного мозку на тлі ішемічного інсульту та закладає підґрунтя для гіршого нейровідновлення.

Очевидним є те, що стандартна терапія, яка була призначена пацієнтам із наявними супутніми розладами дихання, не сприяла одержанню очікуваних результатів для досліджуваних показників, оскільки тренд середніх арифметичних значень мінімальної SpO_2 мав від'ємну динаміку, а середніх арифметичних значень середньої SpO_2 – незначно виражену позитивну динаміку (табл. 2, мал. 2 і мал. 3).

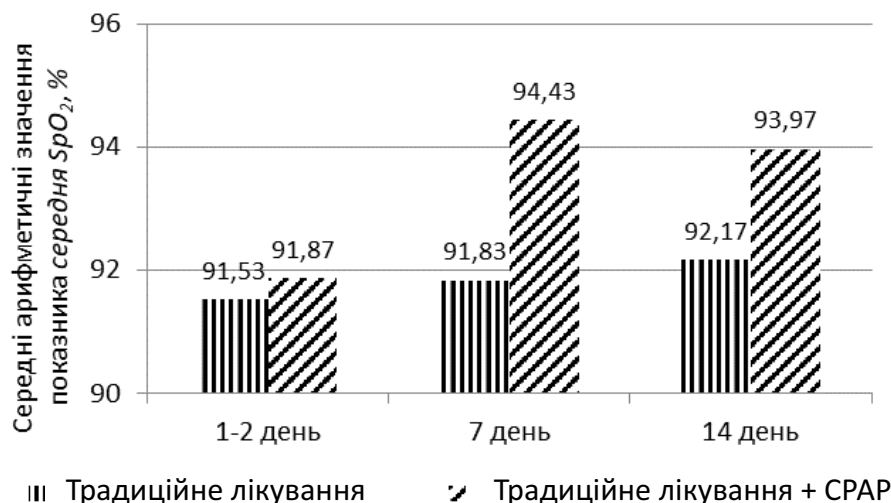
На наше переконання та висновки інших авторитетних дослідників цієї проблеми, хворим з ішемічним інсультом та супутнім COAC, необхідна дієва корекція респіраторних розладів для уникнення численних епізодів апное/гіпопное та пов'язаних з ними періодів гіпоксемії, які вкрай негативно впливають на перебіг інсульту і здатні спричинити гірші результати лікування [10, 11, 12].

Невід'ємною частиною вивчення респіраторного статусу хворих є стан альвеолярної вентиляції, оцінка якої є високоінформативним маркером, що дозволяє розуміти її адекватність та оцінювати ефективність функції зовнішнього дихання. При депресії дихання або частих епізодах апное/гіпопное, слід очікувати більш-менш вираженої гіперкапнії, яка впливає на мозковий кровоплин, спричинює венозний застій в мозку, гіперемію мозку, що в свою чергу підтримує внутрішньочерепну гіпертензію та негативно впливає на церебральну перфузію в цілому.

В таблиці 3 представлено результати вимірювання середньої та максимальної P_nCO_2 на етапі



Мал. 2. Динаміка показника мінімальна SpO_2 в групах спостереження.



Мал. 3. Динаміка показника середня SpO_2 в групах спостереження.

скринінгу, при цьому вищезгадані показники статистично вірогідно не відрізнялися між собою і склали у хворих дослідної та контрольної груп відповідно $42,80 \pm 2,43$ мм рт. ст. і $42,30 \pm 2,55$ мм рт. ст.

На тлі застосування СРАР терапії у хворих дослідної групи на 7 день спостереження встановлено статистично вірогідне зниження середнього P_nCO_2 на 23 % порівняно з вихідним рівнем до межі $37,57 \pm 1,04$ мм рт. ст., що відповідає межі фізіологічної норми і беззаперечно свідчить про адекватну легеневу вентиляцію. На 14 день спостереження контрольований показник статистично вірогідно не змінився, порівняно з 7 добою (див. мал. 4). При цьому у хворих контрольної групи значення P_nCO_2 залишалися без істотних змін і лише на 14 добу лікування статистично вірогідно відрізнялися від вихідних значень на 8,1 %, що підтверджує нашу гіпотезу про недостатню ефективність суто стандартної стратегії лікування.

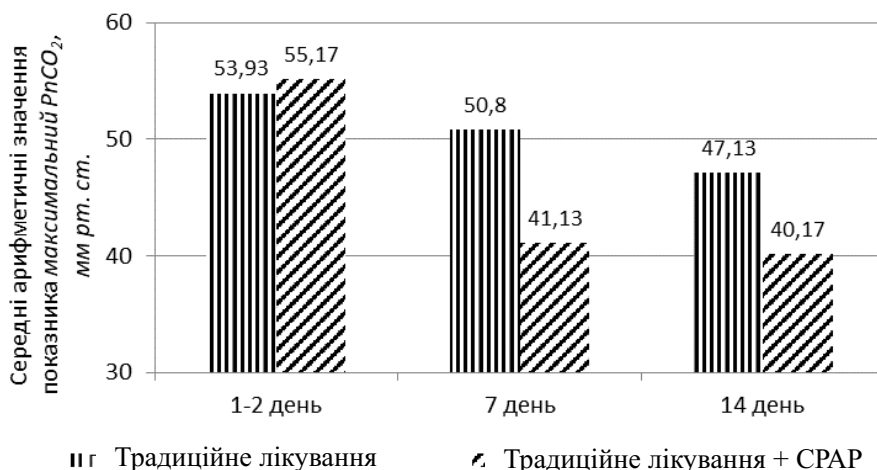
Аналізуючи максимальні рівні P_nCO_2 у хворих обох груп, встановлено середній ступінь гіперкапнії, який, тим не менше, може бути загрозливим для хворих з ішемічним інсультом. Середній

рівень максимального P_nCO_2 складав 53-55 мм рт. ст (див. мал. 5). На тлі регулярного застосування СРАР терапії у хворих дослідної групи вдалося нормалізувати значення максимального P_nCO_2 на 7 добу, статистично достовірно зменшивши його на 25,5 % практично до меж фізіологічної норми. В подальшому рівень максимального P_nCO_2 утримувався біля досягнутої відмітки. Протилежна картина зафіксована у хворих контрольної групи, у яких впродовж перших 7 дів лікування жодних статистично вірогідних змін максимального P_nCO_2 не спостерігалось і лише наприкінці 14 доби лікування нами зафіксовано його достовірне зменшення на 12,6 % порівняно з вихідними значеннями.

Вільна прохідність верхніх дихальних шляхів є необхідною умовою адекватної вентиляції та оксигенації пацієнта. Одним з надійних та значущих клінічних симптомів, притаманних порушенню прохідності дихальних шляхів є хропіння. При проведенні полісомнографічного обстеження в динаміці, ми визначали відсоток хропіння впродовж стандартного часового відрізка запису. В таблиці 4 представлено результати автоматизованого

Таблиця 3. Динаміка змін та надійні інтервали показників альвеолярної вентиляції в групах спостереження на етапах лікування ($p = 0,99$).

Показник	Моніторинг	Групи та методи корекції стану пацієнтів	
		Контрольна група (традиційне лікування)	Дослідна група (традиційне лікування + СРАР)
середній P_nCO_2 , мм рт. ст.	1-2 день	42.30 ± 2.55	42.80 ± 2.43
	7 день	41.07 ± 1.81	37.57 ± 1.04
	14 день	38.87 ± 1.50	36.23 ± 0.97
максимальний P_nCO_2 , мм рт. ст.	1-2 день	53.93 ± 4.81	55.17 ± 3.01
	7 день	50.80 ± 4.10	41.13 ± 1.22
	14 день	47.13 ± 3.74	40.17 ± 1.46



Мал. 5. Динаміка показника максимальний P_nCO_2 в групах спостереження.

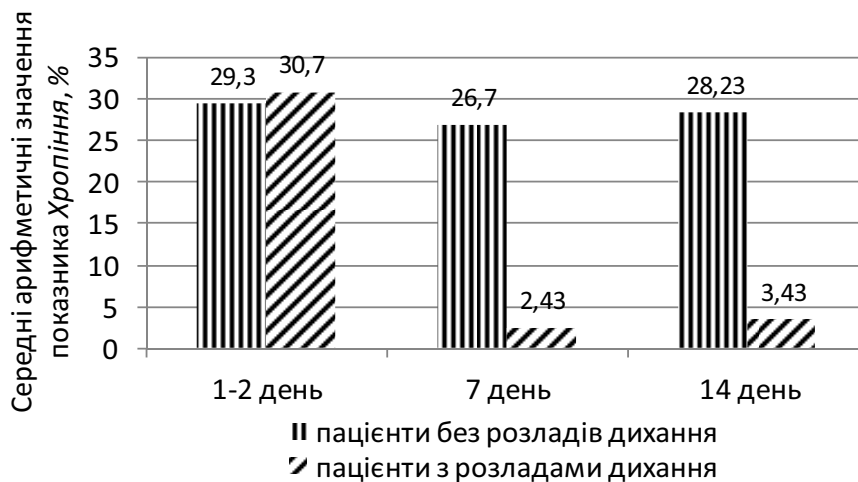
Таблиця 4. Динаміка змін та надійні інтервали показників альвеолярної вентиляції в групах спостереження на етапах лікування ($p = 0.95$).

Показник	Моніторинг	Групи та методи корекції стану пацієнтів	
		Контрольна група (традиційне лікування)	Дослідна група (традиційне лікування + СРАР)
Хропіння, %	1-2 день	29.30 ± 20.77	30.70 ± 15.88
	7 день	26.70 ± 18.94	2.43 ± 2.22
	14 день	28.23 ± 16.48	3.43 ± 0.88

підрахунку тривалості хропіння (у %) за одиницю часу у хворих дослідної та контрольної груп, при цьому тривалість хропіння складала в середньому третину всього часу запису, статистично вірогідно не відрізнялася між собою і дорівнювали у хворих дослідної та контрольної груп відповідно $30,70 \pm 15,88$ % і $29,30 \pm 20,77$ %.

На тлі застосування СРАР терапії у хворих дослідної групи на 7 день спостереження встановле-

но різке і статистично вірогідне зниження хропіння на $92,1$ % (у $12,6$ рази) порівняно з вихідним рівнем до межі $2,43 \pm 2,22$ %, що переконливо свідчить про стійке відновлення і підтримання вільної прохідності верхніх дихальних шляхів під впливом СРАР-підтримки. На 14 день спостереження контрольований показник у хворих дослідної групи статистично вірогідно не змінився порівняно з 7 добою. На протигагу цьому, у хворих контро-



Мал. 6. Динаміка тривалості хропіння (%) в групах спостереження на етапах лікування.

ної групи, частота хропіння залишалася високою, без істотних змін в динаміці і на 7 і на 14 доби спостереження (див. мал. 6), що було очікуваним, оскільки медикаментозні методи лікування та рання активізація і реабілітація не в змозі контролювати вільну прохідність дихальних шляхів та усувати прояви обструктивного апное уві сні, а незначні коливання контрольованого показника відбувалися переважно внаслідок дії випадкових чинників.

Таким чином, моніторинг ключових полісомнографічних показників виявив значні патологічні зміни обструктивного характеру з боку респіраторної системи у хворих з ішемічним інсультом в найгостріший і гострий періоди та засвідчив високу ефективність і безпечність корекції проявів СОАС при застосуванні неінвазивної респіраторної підтримки методом автоСРАР. Серед небажаних ефектів застосування СРАР-підтримки є контактна мацерація шкіри спинки носа та її інфікування, аерофагія, сухість в роті, а також складнощі з підбором і фіксацією маски при наявних знімних зубних протезах.

ВИСНОВКИ

1. Прояви синдрому обструктивного апное уві сні у хворих з ішемічним інсультом в гострий період виявлено у 88 осіб (44 %), з них у 68 % була встановлена середньої тяжкості та тяжка форма нічних дихальних розладів, яка потребувала респіраторної корекції.

2. Стандартизована медикаментозна терапія та рання реабілітація хворих на ішемічний інсульт не впливає на перебіг і тяжкість супутнього синдрому обструктивного апное уві сні і потребує доповнення методами неінвазивної респіраторної підтримки.

3. У хворих з ішемічним інсультом на тлі автоСРАР-терапії, зафіксовано позитивну динаміку в плані корекції синдрому обструктивного апное уві сні: стійку тенденцію чи нормалізацію сомнологічних показників, вентиляції, оксигенації, припинення хропіння.

4. Клінічною проблемою залишається низька прихильність хворих до застосування СРАР-під-

тримки та її переносимість, не дивлячись на абсолютні покази до її застосування.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 29.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.01.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hackett W. et al. *World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet. 2022. Int. J. Stroke. 2022 Jan. 17(1). 18-29. doi: 10.1177/17474930211065917.*
2. Tsao C.W., Aday A.W., Almarazq Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S. et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022 Feb 22. 145(8). e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.*
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. *Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021. 20. 795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.*
4. Brainin M., Feigin V.L., Norrving B., Martins S.C.O., Hankey G.J., Hachinski V.; *World Stroke Organization Board of Directors. Global Prevention of Stroke and Dementia: The WSO Declaration. Lancet Neurol. 2020 Jun. 19(6). 487-488. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30141-1.*
5. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, Gattringer T, Kobayashi A, Gallofre M, et al. *Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: A survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. Eur Stroke J 2019 Mar; 4(1):13-28. doi: 10.1177/2396987318786023.*
6. Balami JS, Chen RL, Grunwald IQ, Buchan AM. *Neurological complications of acute ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2011 Apr; 10(4):357-71. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70313-6.*
7. Галушко О.А., Теуцук В.В. *Розлади дихання під час сну у хворих на цукровий діабет та гострий інсульт: діагностика та лікування // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2016. – №1. – С.32-34.*
8. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. *Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:720–728. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.*
9. Галушко О.А. *Синдром апное сну при гостром інсульті у хворих на цукровий діабет: особливості перебігу та лікування // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №2 (73). – С.133-136.*
10. Brown DL, Shafiq-Khorassani F, Kim S, Chervin RD, Case E, Morgenstern LB, Yadollahi A, Tower S, Lisabeth LD. *Sleep-disordered breathing is associated with recurrent ischemic stroke. Stroke. 2019;50:571–576. doi:1161/STROKEAHA.118.023807*
11. Галушко О.А. *Діагностика і лікування порушень дихання під час сну у хворих на гострий інсульт // Сімейна медицина. – 2017. – №6(74). – С.25-28.*
12. Галушко, О. А. (2017). *Синдром обструктивного апное сну у хворих на гострий інсульт: діагностика і тактика респіраторної підтримки. PAIN, ANAESTHESIA & INTENSIVE CARE, 4(81), 54–60. https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(81).2017.119307*

BILAS O.YU., DOBROVOLSKA A.M.

SOMNOLOGIC SCREENING AND MONITORING IN PATIENTS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Summary. Cerebral stroke – is one of the leading causes of morbidity and mortality, the frequency of which is constantly increasing and is about 1 million people per year in Europe; and from 13 to 35% of these patients die within the first 30 days of treatment, and 20-40% of patients who survived, are dependent on the external physical assistance and only about 10% return to a full-quality life. A significant part of patients with ischemic stroke has obstructive sleep breathing disorders, which are often the cause of the stroke development and significantly complicate its course, primarily due to the impaired airway patency, numerous episodes of apnea/hypopnea and hypoxemia, hypercapnia, etc. A comprehensive study of the frequency of the obstructive sleep apnea syndrome development and its degree of severity, its inherent ventilation and oxygenation disorders against the background of standard treatment and in combination with non-invasive respiratory support in patients with ischemic stroke, can play an important positive role on the way to the improvement of the results of treatment and rehabilitation.

Objective. To study changes in ventilation and oxygenation in patients in the acute period of ischemic stroke, depending on the method of intensive therapy.

Methods. Ischemic patients were performed a questionnaire survey and screening monitoring to find sleep breathing disorders («SomnoChek micro», Weinman, Germany), based on the results of which there were formed two groups: traditional stroke treatment and in combination with auto-CPAP support, which was performed with the help of «ResMed Air Sence-i» (Australia). To control the effectiveness of respiratory support, «SomnoChek micro» (Weinman, Germany) and «Masimo SafetyNet» (Masimo, USA) were used, the obtained somnological indices were processed statistically.

Results. The frequency of detection of obstructive sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke in the acute period is 44%. The initial values of the apnea/hypopnea index (AHI) did not statistically significantly differ from each other and were 51.38 ± 20.31 /hour in the patients of the experimental group, and 51.21 ± 20.27 /hour in patients of the control group. During the 7th day, the AHI values in patients of the experimental group, whose traditional treatment of ischemic stroke was supplemented with sessions of CPAP-therapy at night, statistically significantly decreased at 89.2% compared to the initial data and were 5.54 ± 1.98 /hour, which are normal values and indicate the rapid and high efficiency of CPAP-support and its good tolerability by patients. In patients of the control group receiving only traditional treatment, the AHI values remained high, within pathological values and were 46.73 ± 20.21 /hour. When comparing reliable AHI intervals in observation groups, their 8.4-fold difference was determined. Against the background of CPAP-therapy, during the 7th day of observation, a statistically significant decrease in hypercapnia was determined in the patients of the experimental group, namely a decrease in the average $PnCO_2$ at 23% compared to the initial level up to the limit of 37.57 ± 1.04 mm Hg. Against the background of the use of CPAP-therapy in patients of the experimental group during the 7th day of observation, there was found a decrease ($p < 0.001$) of snoring at 92.1% (12.6-fold), compared to the initial level up to the limit of $2.43 \pm 2.22\%$, which indicates a stable restoration and maintenance of free patency of the upper respiratory tract under the influence of CPAP-support.

Conclusion. Manifestations of obstructive sleep apnea syndrome in patients with ischemic stroke in the acute period were found in 88 people (44%), of which 68% had a moderate and severe form of nocturnal breathing disorders that required respiratory correction. Standardized medicinal therapy and early rehabilitation of patients with ischemic stroke does not affect the course and severity of the accompanying syndrome of obstructive sleep apnea and needs to be supplemented with methods of non-invasive respiratory support. In patients with ischemic stroke against the background of auto CPAP-therapy, positive dynamics was recorded in terms of correction of obstructive sleep apnea syndrome: a steady tendency or normalization of somnologic indices, ventilation, oxygenation, cessation of snoring. A clinical problem remains the low patients' adherence to the use of CPAP-support and its tolerability, despite the absolute indications for its use.

Key words: ischemic stroke, obstructive sleep apnea, respiratory support, CPAP-therapy, ventilation, oxygenation.

ГОНЧАРЕНКО М.М.¹, ЛОСКУТОВ О.А.^{1,2}**ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ PİCCO
ДЛЯ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
СЕРЦЯ ТА СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ
ПРИ ПРОВЕДЕННІ ОРТОТОПІЧНОЇ
ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СЕРЦЯ**¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ, Україна, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії² ДУ «Інститут серця» МОЗ України**РЕЗЮМЕ**

Щорічно у світі виконується приблизно 5000 трансплантацій серця. За даними American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) та European Society of Cardiology (ESC), на даний час у списку очікування на трансплантацію серця більше людей, ніж наявність самого донорського органу. В Українському національному листі очікування Єдиної державної інформаційної системи трансплантації перебуває більш, ніж 2000 пацієнтів, з яких близько 500 потребують трансплантації серця.

Мета роботи – полягала в оцінці ефективності гемодинамічного моніторингу за допомогою системи безперервного аналізу виміру форми пульсової хвилі та транспульмональної термодилуції під час ортотопічної трансплантації серця.

Матеріали та методи. В основу роботи покладено результати 30 реципієнтів з діагнозом дилатаційна кардіоміопатія, яким була виконана ортотопічна трансплантація серця. Середній вік реципієнтів складав $41,4 \pm 3,2$ роки. Чоловічої статі реципієнтів було 90 %, жіночої статі – 10 %. Всім реципієнтам був встановлений діагноз дилатаційна кардіоміопатія зі зниженою фракцією викиду з середнім показником $18 \pm 4,4$ %. Усім пацієнтам було проведено трансплантацію серця з використанням гемодинамічного моніторингу PİCCO, яким оцінювалась оптимальність рідинної, інотропної та вазопресорної терапії з аналізом змін функціонального стану системної гемодинаміки (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, центральний венозний тиск, серцевий індекс, серцевий викид, індекс глобального кінцево-діастолічного об'єму, індекс позасудинної води легень, системний судинний опір та глобальна фракція вигнання) на момент включення донорського серця у кровообіг реципієнта.

Результати. Було виявлено, що у всіх пацієнтів була знижена фракція викиду. У 83,25 % пацієнтів стан перед операцією був тяжким. У 100 % пацієнтів, які були взяті на операцію ортотопічна трансплантація серця, використовувався PİCCO моніторинг, що показав порушення функції серця зі зниженим серцевим індексом в середньому $1,90 \pm 0,24$ л/хв/м², глобальний кінцевий діастолічний індекс об'єму крові мав показники $57,1 \pm 163,7$ мл/м², вони були знижені, що відображає зменшення переднавантаження. В той час як позасудинний індекс води у легенях становив в середньому $9,2 \pm 1,41$ мл/кг маси тіла і був збільшений, що свідчило про можливий набряк легень на початок оперативного втручання.

Висновки. PİCCO-моніторинг дозволяє в реальному масштабі часу діагностувати функціональні зміни міокарда, диференціювати основні порушення кровообігу у хворих з залученням до патологічного процесу життєво важливих органів та систем, у тому числі дихання (газообміну), класифікувати гемодинамічні порушення та своєчасно скоригувати їх. В ході дослідження за допомогою PİCCO-моніторингу у 95 % пацієнтів до закінчення штучного кровообігу було виявлено покращення показників позасудинної води легень, що дало можливість провести адекватну терапію цих порушень, та запобігти набряку легень, провести адекватну корекцію інотропною підтримкою та збалансувати постнавантаження з індексом системного судинного опору та покращити серцевий індекс на 99,1 %.

Ключові слова: трансплантація серця, гемодинамічний моніторинг, кардіопротекція, ішемія.

ВСТУП

Серцева недостатність (СН) вважається епідемічним захворюванням у світі, що стосується приблизно від 1 % до 2 % дорослого населення [1]. Серцева недостатність є багатофакторним, системним захворюванням, при якому після серцевого пошкодження структурні, нейрогуморальні, клітинні та молекулярні механізми активуються і діють як мережа для підтримки фізіологічного функціонування. Ці скоординовані процеси призводять до надмірного навантаження міокарду, які з часом зменшують його контрактильну здатність, що призводить до порушення функціонального стану системної гемодинаміки [2].

З фізіологічної точки зору СН можна оцінити як зниження серцевого викиду (СІ) до значень, за яких він стає недостатнім для підтримки метаболічних потреб організму в умовах, коли зовнішня робота з перекачування крові перевищує резерви коронарного кровотоку [5].

На фоні порушення функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) виникає дилатація та систолічна його дисфункція. Подібні патофізіологічні компоненти характерні і для захворювання дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) [3].

За даними American Heart Association, поширеність ДКМП становить у середньому 1 випадок на 2500 населення [7].

У пацієнтів з прогресуючою серцевою недостатністю, як правило, несприятливий прогноз, тому вони потребують механічної підтримки кровообігу та інотропної підтримки [2]. Трансплантація серця у вибраній когорті таких пацієнтів може бути кращим методом лікування. З чітко визначеними показаннями, які в даний час викладені American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) та European Society of Cardiology (ESC), на даний час у списку очікування на трансплантацію серця більше людей, ніж наявність самого донорського органу [7].

На сьогодні в Україні на «Листі очікування» по трансплантації серця зареєстровано близько 500 пацієнтів, з яких превалює частина пацієнтів з діагнозом дилатаційна кардіоміопатія [4].

Щорічно у світі виконується приблизно 5000 трансплантацій серця. І одним із факторів вдалого проведення трансплантації серця є удосконалений гемодинамічний моніторинг. У той час, як рівень використання катетера легеневої артерії знижується, спостерігається збільшення кількості альтернатив для моніторингу серцевого викиду, а також глибше розуміння методів та критеріїв, з якими порівнюють пристрої. Пристрій PiCCO (Pulse index Continuous Cardiac Output) є однією з таких альтернатив, що поєднують широкий спектр

як статичних, так і динамічних гемодинамічних даних за допомогою комбінації транс-серцево-легеневого терморозширення та аналізу контуру імпульсу [6].

PiCCO – це інвазивний, гемодинамічний моніторинг, котрий забезпечує вимір показників серцевого викиду (СВ), серцевого індексу (СІ), глобального кінцево-діастолічного об'єму (ГДКО), індексу глобально кінцево-діастолічного об'єму (ІГДКО), позасудинної води легень (ВСВЛ), індексу позасудинної води легень (ІВСВЛ), дає змогу оцінити системний судинний опір (ІССС) та глобальну фракція вигнання (ГФІ) у реальному часі під час оперативного втручання шляхом методики транспульмонального розведення холодного індикатора. Технологія PiCCO поєднує в собі два методи: транспульмональної термодилуції та аналізу форми пульсової хвилі, що дають двокомпонентний моніторинг [5].

МЕТА

Оцінка ефективності гемодинамічного моніторингу за допомогою системи безперервного аналізу виміру форми пульсової хвилі та транспульмональної термодилуції під час проведення операції по трансплантації серця.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У основу роботи покладено аналіз проспективного дослідження з 2021 по 2022 рр. 30 реципієнтів з діагнозом дилатаційна кардіоміопатія, яким було проведено ортотопічну трансплантацію серця з гемодинамічним моніторингом PiCCO.

На момент встановлення діагнозу всі хворі мали III – IV ф.к. по New York Heart Association (NYHA). 18 пацієнтів (60 %) мали III ф.к. по NYHA, 12 пацієнтів (40 %) мали IV ф.к. по NYHA.

Клінічна характеристика обстежених реципієнтів представлена у таблиці 1.

Як видно з наведеної таблиці 1, вік реципієнтів склав від наймолодшого 18 років до найстаршого 57 років. Переважно більша частина була чоловічої статі (90 %), в той час як пацієнтів жіночої статі було 10 %. Середній зріст пацієнтів склав $176,7 \pm 8,5$ см. у чоловіків, та $168,3 \pm 3,5$ см. у реципієнтів жіночої статі. Час знаходження пацієнтів у лікарні з моменту операції по трансплантації серця склав у чоловіків $39 \pm 3,32$ днів, в той час як пацієнти жіночої статі знаходилися у лікарні $127 \pm 12,54$ днів.

РЕЗУЛЬТАТИ

На момент надходження пацієнтів в операційну стан 25 хворих (83,3%) був тяжким та у 5 пацієнтів (16,6 %) стан відмічався як середньої тяжкості за шкалою NYHA: пацієнти мали скарги на задишку при мінімальному фізичному навантаженні і в спокої – 30 пацієнтів (100 %); повна АВ-блокада

Таблиця 1. Клінічна характеристика реципієнтів.

Характеристика	Група (n=30)	
Стать:		
– чоловіча	27 (90 %)	
– жіноча	3 (10 %)	
Середній вік, (років)	44,7±3,4 (21-57)	
	Чоловіки (n=27)	Жінки (n=3)
Антропометричні дані:		
зріст (см)	176,7 ± 8,5 (від 168 до 196 см)	168,3 ± 3,5 (від 160 до 176 см)
Антропометричні дані:		
вага (кг)	78,6 ± 1,44 (від 50 до 114 кг)	60 ± 2,4 (від 44 до 69 кг)
Тривалість захворювання, (місяці)	13,6 ± 3,1 (від 8 до 20)	16,3 ± 1,9 (від 11 до 23)
Час від дня операції до виписки, (дні)	39 ± 3,32 (від 19 до 59)	127 ± 12,54 (від 58 до 186)

лівої ніжки пучка Гіса спостерігалась у 3 випадках (10 %), периферичні набряки – 7 випадків (23,3 %), асцит – 2 випадки (6,6 %), хронічна втома зустрічалась в 30 випадках (100 %). Перебої в роботі серця відзначали 17 (56,6 %) пацієнтів. На інотропній підтримці перед оперативним втручанням були 10 пацієнтів (33,3%), підтримка препаратом норадреналін $0,38 \pm 0,22$ мкг/кг/хв мали 2 пацієнта (6,6%), добутамін $4,67 \pm 1,21$ мкг/кг/хв. використовувався у 7 реципієнтів (23,3%), левосемendan $0,1 \pm 0,03$ мкг/кг/хв був у 1 пацієнта (3,3%).

Усім реципієнтам було проведено трансторакальна Ехо-КГ. Ехокардіографічні параметри систолічної та діастолічної функції ЛШ, представлені в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, ФВ була знижена з середнім показником $18 \pm 4,4$ %, показниками КДО $340 \pm 67,8$ мл, легеневою гіпертензією в межах $44 \pm 9,7$ мм.рт.ст., що свідчило про те, що у всіх хворих при обстеженні мало місце значне зниження насосної

функції лівого шлуночку (ЛШ) і рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

Технологія РіССО фіксувалась на 4 різних етапах операції, а саме розтин грудної клітини, перед початком штучного кровообігу (ШК), після закінчення штучного кровообігу та на етапі стягнення грудної клітини. Оцінювались показники серцевого викиду (СВ), серцевого індексу (СІ), глобально кінцево-діастолічного об'єму (ГДКО), індексу глобально кінцево-діастолічного об'єму (ІГДКО), позасудинної води легень (ВСВЛ), індексу позасудинної води легень (ІВСВЛ), індекс системного судинного опору (ІССС) та глобальна фракція вигнання (ГФВ), на фоні волюметричної терапії та інотропної підтримки. Дані показники представлені в таблиці 3.

Як можна бачити з таблиці 3 показники серцевого індексу (СІ) відрізнялися на різних етапах операції, при розтині грудної клітини середній показник СІ був в межах $1,90 \pm 0,24$ л/хв/м², що свідчить про порушення функції серця. Показники глобального кінцевого діастолічного індексу об'єму крові (ІГКДО) $571 \pm 163,7$ мл/м², були знижені, що відображає зменшення переднавантаження. В той час як позасудинний індекс води у легенях (ІВСВЛ) становив в середньому $9,2 \pm 1,41$ мл/кг маси тіла і був збільшений, що свідчило про можливий набряк легень у пацієнта на момент початку операції, лікувальні заходи при цьому включали в себе препарати фуросемід 20 мг плюс добутамін $2,32 \pm 0,89$ мкг/кг/хв. Постнавантаження було низьким, як і очікувалося, індекс системного судинного опору (ІССО) з показниками $1047,3 \pm 323$ на етапі розтину грудної клітини. З даних, які було взято на етапі розтину грудної клітини було проведено корекцію гемодинамічного моніторингу з допомогою інотропної підтримки, норадреналіну в дозах $0,43 \pm 0,31$ мкг/кг/хв, та добутаміну в серед-

Таблиця 2. Ехокардіографічні параметри обстежених хворих.

ЕХО – КГ	Показники (середній)
ФВ %	Від 14% до 29% ($18 \pm 4,4$ %)
КДО, мл	Від 148 мл до 530мл ($340 \pm 67,8$ мл)
ОЛП, см	Від 3,5 см до 6,0 см ($4,2 \pm 1,1$ см)
ЛГ, mmHg	Від 28 мм.рт.ст до 70 мм.рт.ст. ($44 \pm 9,7$ мм.рт.ст.)
КСР, см	Від 3,8 см до 7,2 см ($4,6 \pm 0,95$ см)
КДР, см	Від 5,0 см до 9,5 см ($6,6 \pm 2,2$ см)
КСО, мл	Від 40 мл до 294 мл ($167 \pm 38,7$ мл)

Примітка: ЕХО – КГ – ехокардіографія; ФВ – фракція викиду; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; ОЛП – об'єм лівого передсердя; ЛГ – легенева гіпертензія; КСР – кінцево-систолічний розмір; КДР – кінцево-діастолічний розмір; КСО – кінцево-систолічний об'єм.

Таблиця 3. Клінічні показники за технологією PiCCO.

Момент виміру гемодинамічного показника	CI (л/хв/м ²)	ІГДКО (мл/м ²)	ІВСВЛ (мл/кг)	ІССО (ISVR)
Розтин грудини	Від 1,73 до 2,42 (1,90±0,24)	Від 454 до 830 (571 ± 163,7)	Від 7.1 до 16.1 (9.2 ± 1.41)	Від 900 до 1305 (1047.3 ± 167.5)
Перед ШК	Від 1.78 до 2.51 (2.07 ± 0.44)	Від 467 до 867 (673 ± 197.1)	Від 7.3 до 16.2 (9.74 ± 2,12)	Від 1045 до 1300 (1158 ± 211.2)
Після ШК	Від 0.82 до 3.58 (2.69 ± 1.05)	Від 401 до 922 (665.1 ± 201.8)	Від 9.9 до 24.6 (14.08 ± 3.54)	Від 878 до 1270 (1093.8 ± 160.7)
Перед стягненням грудної клітки	Від 2.32 до 5.33 (3.79± 1.32)	Від 523 до 891 (733,3 ± 199,5)	Від 6.1 до 12.8 (8.05 ± 2.2)	Від 1104 до 1951 (1452 ± 289.4)

Примітка: ШК – штучний кровообіг; CI – серцевий індекс; ІГДКО – індекс глобально кінцево-діастолічного об'єму; ІВСВЛ – індекс позасудинної води легень; ІССО – системний судинний опір.

ньому в дозі 3,12±0,77 мкг/кг/хв, та було зазначено, що на етапі перед штучним кровообігом показники CI коливались вже в межах 2,07 ± 0,44 л/хв/м² що свідчило про позитивну динаміку порівняно з етапом перед розтином грудної клітини на 8,9 %, та на 99,1 % покращення CI спостерігалось на етапах стягнення грудної клітини вже на трансплантованому серці з показниками 3.79 ± 1.32 л/хв/м², що свідчило про адекватний функціональний стан системної гемодинаміки.

В свою чергу показники глобального кінцево-діастолічного індексу в відповідних етапах коливались в межах 673 ± 197,1 мл/м² та 665,1 ± 201.8 мл/м², що відображалося в покращенні від етапу розтину грудної клітини на 17,7 % та 28,2 % відповідно.

ІВСВЛ коливався в межах 9,74 ± 2,12 мл/кг маси тіла на етапі перед початком штучного кровообігу, що відображалося в покращенні показника від початкового на 5,9 %, та на 12,4 % покращення с показниками 8.05 ± 2.2 мл/кг відображалося на етапі стягнення грудної клітини.

Індекс системного судинного опору на етапі перед ШК покращився на 10,5 %, та на етапі стягнення грудної клітини збільшився на 38,6 % в порівнянні з вихідними показниками, які були зафіксовані на етапі перед розтином грудної клітини.

Обговорення. Для оцінки захворювання міокарда, що характеризується розвитком дилатації порожнин серця, з виникненням дисфункції систоли, але без збільшення товщини стінок, метод трансторакального Ехо-КГ виявляє регіональні порушення рухливості стінок серця, що виникають внаслідок порушення кровотоку в епікардіальних судинах серця та ознаки високого тиску наповнення лівого шлуночка. Ці показники можуть свідчити про наявність ДКМП з вираженою серцевою недостатністю.

Після проведення трансторакального Ехо-КГ у нашому дослідженні встановлено, що всі реципієн-

ти мали критичні зміни в функції в роботі лівого шлуночка, що характеризувалось зменшенням максимальної швидкості хвилі раннього діастолічного наповнення, так званої «Е хвилі», збільшено відстань від кінця передньої стулки мітрального клапана до ендокарда міжшлуночкової перегородки в діастолу, що проявлялося зниженою ФВ в середньому 18±4,4 %, збільшенням показників КДО 340 ± 67,8 мл, та збільшення легеневої гіпертензії 52 ± 8,9 мм.рт.ст.

В нашому дослідженні метод PiCCO-моніторингу дозволив розширити пул обчислювальних показників дослідження та об'єктивно в реальному масштабі часу діагностувати функціональні зміни міокарда, диференціювати основні порушення кровообігу у хворих з залученням до патологічного процесу життєво важливих органів та систем, у тому числі показники ІВСВЛ, з допомогою якого можливо оцінити набряк легень і класифікувати гемодинамічні порушення та своєчасно скоригувати їх.

Так, під час оперативного втручання трансплантація серця за допомогою PiCCO-моніторингу у дослідженні було оцінено ефективність корекції гемодинамічних показників, які проявлялися в збільшенні CI від вихідних показників на 99,1 %, зменшенні ІВСВЛ в межах 12,4 %, що характеризувалося зменшенням ускладнень розвитку набряку легень, показники індексу глобального кінцевого діастолічного об'єму покращився до 28,2 %, що свідчить про покращення серцевого викиду, та ІССО з показниками до 1452 ± 289.4, що характеризувалося нормалізацією судинного опору, та адекватною відповіддю на інотропну підтримку та інфузійну терапію.

ВИСНОВКИ

1. Метод PiCCO-моніторингу дозволяє розширити дослідження та об'єктивно, в реальному масштабі часу діагностувати функціональні зміни міокарда, диференціювати основні порушення

кровообігу у хворих з залученням до патологічного процесу життєво важливих органів та систем, класифікувати гемодинамічні порушення та своєчасно скоригувати їх.

2. В ході дослідження за допомогою PiCCO-моніторингу у 95 % пацієнтів до моменту закінчення штучного кровообігу було виявлено покращення показників позасудинної води легень, що дало можливість провести адекватну терапію цих порушень та запобігти набряку легень.

Дослідження здійснене в рамках НДР Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шуплика «Мультидисциплінарний підхід до хірургічного лікування патології серця та магістральних судин», держреєстрація № 0121U113336 (2021–2025) / The study was carried out within the framework of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine "Multidisciplinary approach to surgical treatment of pathology of the heart and main vessels", state registration No. 0121U113336 (2021–2025).

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 04.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 14.02.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015 Dec 15;6(1):187-214. doi: 10.1002/cphy.c140055.
2. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Oliveira Jde L Jr, de Almeida DR, Azeka E, Dinkhuysen JJ, Moreira Mda C, Neto JM, Bestetti RB, Fernandes JR, Cruz Fd, Ferreira LP, da Costa HM, Pereira AA, Panajotopoulos N, Benvenuti LA, Moura LZ, Vasconcelos GG, Branco JN, Gelape CL, Uchoa RB, Ayub-Ferreira SM, Camargo LF, Colafranceschi AS, Bordignon S, Cipullo R, Horowitz ES, Branco KC, Jatene M, Veiga SL, Marcelino CA, Teixeira Filho GF, Vila JH, Montera MW; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco [II Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1 Suppl):e16-76. Portuguese. PMID: 20625634.
3. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914-56. doi: 10.1016/j.healun.2010.05.034. PMID: 20643330.
4. Todurov BM., Kovtun HI., Loskutov OA., Maruniak SR., Loskutov DO., Melnyk AYU. The results of orthotopic heart transplantation using the bicaval technique. *Modern medical technology*. 2023;(2):5-11. doi: 10.34287/MMT.2(57).2023.1.
5. Severino P, Mather PJ, Pucci M, D'Amato A, Mariani MV, Infusino F, Birtolo LI, Maestrini V, Mancone M, Fedele F. *Advanced Heart Failure and End-Stage Heart Failure: Does a Difference Exist. Diagnostics (Basel)*. 2019 Nov 1;9(4):170. doi: 10.3390/diagnostics9040170.
6. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
7. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e876-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.

Goncharenko M.M., Loskutov O.A.

THE USE PiCCO TECHNOLOGY FOR ASSESSMENT THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AND SYSTEMIC GEODYNAMICS DURING ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

Summary. Approximately 5000 heart transplants are performed annually in the world. According to the American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) and the European Society of Cardiology (ESC), there are currently more people on the waiting list for heart transplants than there are donor organs available. The Ukrainian National Waiting List of the Unified State Transplantation Information System contains more than 2,000 patients, of whom about 500 need a heart transplant.

Objective. The aim was to evaluate the effectiveness of haemodynamic monitoring using a continuous analysis system for measuring pulse waveform and transpulmonary thermodilution and its impact on orthotopic heart transplantation.

Materials and methods. The work is based on the results of 30 recipients diagnosed with dilated cardiomyopathy who underwent orthotopic heart transplantation. The average age of the recipients was 41.4±3.2 years. There were 90 % of male recipients and 10 % of female recipients. All recipients were diagnosed with dilated cardiomyopathy with reduced ejection fraction with an average of 18 ± 4.4 %. All patients underwent heart transplantation using PiCCO hemodynamic monitoring, which assessed the optimality of fluid, inotropic and vasopressor therapy with analysis of changes in the functional state of systemic hemodynamic (blood pressure, heart rate, central venous pressure, cardiac index, cardiac output, global end-diastolic volume index, extravascular lung water index, systemic vascular resistance and global ejection fraction) at the time of donor heart inclusion in the recipient's circulation.

Results. It was found that all patients had a reduced ejection fraction. In 100% of patients undergoing orthotopic heart transplantation, PiCCO monitoring was used, which showed cardiac dysfunction with a reduced cardiac index of 1.90 ± 0.24 l/min/m on average, global end-diastolic blood volume index was 571 ± 163.7 ml/m² and was reduced, reflecting a decrease in preload. While the extravascular water index in the lungs averaged 9.2 ± 1.41 ml/kg of body weight and was increased, indicating possible pulmonary oedema at the beginning of surgery.

Conclusions. PiCCO monitoring allows real-time diagnosis of functional changes in the myocardium, differentiation of major circulatory disorders in patients with involvement of vital organs and systems, including breathing (gas exchange), classification of haemodynamic disorders and timely correction. During the study, PiCCO monitoring revealed an improvement in extravascular lung water in 95 % of patients by the end of CPR, which made it possible to adequately treat these disorders and prevent pulmonary oedema, provide adequate correction with inotropic support and balance postload with the systemic vascular resistance index and improve the cardiac index by 99.1 %.

Key words: heart transplantation, hemodynamic monitoring, cardioprotection, ischemia

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ЛОСКУТОВ О.А. – концепція та дизайн дослідження, редагування статті, написання введення та обговорення у статті;
ГОНЧАРЕНКО М.М. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання матеріалів і методів та результатів у статті.



ПАДАЛКО А.А.

МОДИФІКОВАНА ЗАГАЛЬНА АНЕСТЕЗІЯ ПРИ ПЛАНОВОМУ КЕСАРЬСЬКОМУ РОЗТИНІ

КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ

Вступ. Загальна анестезія при кесарському розтині використовується при наявності протипоказів до субарахноїдальної анестезії, з сумарною частотою – до 20 %. В медичній спільноті відсутній єдиний уніфікований алгоритм загальної анестезії для даного різновиду оперативних втручань. Основними недоліками загальної анестезії при кесарському розтині є: високий відсоток випадкового збереження свідомості пацієнта під час операції (1:670) та виражена стресорна реакція на операційну травму.

Мета дослідження – порівняти «рутинну» методику тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень при планових кесаревих розтинах та модифіковану загальну анестезію з додаванням ад'ювантів.

Матеріали та методи: Було проведено оцінку 60 кейсів пацієнтів у власній практиці. Усі пацієнти були рандомним методом розділені на 2 групи, по 30 пацієнтів у кожній. Перша група – «рутинна» методика тотальної внутрішньовенної анестезії із штучною вентиляцією легень, друга група – модифікована загальна анестезія. В якості ад'ювантів (друга група) використовувались внутрішньовенні форми медичних препаратів: ацетамінофен (1000 мг) і клонідин (100 мкг) за 30 хвилин до планового оперативного втручання. Періопераційне ведення пацієнтів і моніторинг відповідали рекомендаціям Американської Асоціації Анестезіологів із додаванням біспектрального індексу та визначення рівнів стрес-індукованих субстанцій (глюкоза, кортизол). Проводилась оцінка новонароджених за шкалою Апгар і аналіз газів пуповинної крові (венозний зразок) Для статистичної обробки даних використовувався двосторонній t-критерій Стьюдента (p value = 0,001; t-критерій Стьюдента < -3,466 і > 3,466).

Результати: Між двома групами була відсутня статистично значима різниця у вихідних середніх показниках. Отримані результати продемонстрували наявність статистично значимих відмінностей між двома групами: середній артеріальний тиск на етапі інтубація трахеї/початок операції ($t = 24,3$); середній артеріальний тиск – вилучення новонародженого ($t = 25,5$); частота серцевих скорочень на етапі інтубація трахеї/початок операції ($t = 11,7$); частота серцевих скорочень – вилучення новонародженого ($t = 21,3$); біспектральний індекс інтубація трахеї/початок операції ($t = 4$); біспектральний індекс вилучення новонародженого ($t = 8,2$); оцінка новонароджених за шкалою Апгар на 1 хвилині ($t = -4,5$); рН пуповинної венозної крові ($t = -5,44$); pCO_2 пуповинної венозної крові ($t = 4,8$); pO_2 пуповинної венозної крові ($t = -7,6$); глюкоза крові вилучення новонародженого ($t = 10,9$); кортизол плазми крові вилучення новонародженого ($t = 25,4$).

Висновки. Враховуючи отримані результати, модифікована загальна анестезія з додаванням ад'ювантів (клонідин, ацетамінофен) в періоді до народження дитини при плановому кесаревому розтині має обґрунтовані (статистично значимі) переваги над «рутинною» методикою загальної анестезії.

Ключові слова: загальна анестезія, тотальна внутрішньовенна анестезія, штучна вентиляція легень, кесарів розтин, клонідин, парацетамол.

ВСТУП

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я «ідеальна» частота кесаревого розтину повинна становити 10-15 % від загальної кількості пологів. Однак наявна неухильна тенденція до зро-

стання загальної кількості кесарських розтинів у всьому світі. У деяких країнах частота виконання даного оперативного втручання перевищує 50 % від загальної кількості пологів [1]. Центр Профілактики та Контролю Захворювань (The Center

for Disease Control and Prevention) зафіксував рівень оперативних пологорозрішень в Сполучених Штатах Америки – 31,9 % за 2018 рік [2].

На даний момент відсутній консенсус щодо оптимального відсотку загальних анестезій при плановому кесарському розтині, більшість рекомендацій схиляються до 5 – 6 %, а при ургентних оперативних втручаннях даний показник повинен становити до 20 % [3, 4].

За останні два десятиліття значно збільшився профіль безпеки загальної анестезії в акушерстві, завдяки цьому вона вже не розглядається як окремий фактор ризику материнської смертності, обумовленої кесаревим розтином [5].

Загальна анестезія при кесарському розтині в зв'язку зі своїми особливостями містить одні з найскладніших викликів у практиці лікаря-анестезіолога [6, 7].

Основні недоліки загальної анестезії при кесаревому розтині: поверхневий характер, високий рівень ймовірності випадкового збереження свідомості під час операції та виражена гемодинамічна реакція на операційну травму у пацієнтки. Найбільш незахищеним періодом операції щодо виникнення даних ускладнень є «період до народження дитини», за рахунок так званої «поверхневої анестезії». Даному явищу сприяють фізіологічні зміни організму вагітних, фіксовані дози внутрішньовенних анестетиків, застосування наркотичних анальгетиків виключно в певних випадках [8].

Вище наведені ускладнення можуть стати причиною: хронічного больового синдрому, хронічних постстресорних розладів, серцево-судинних і неврологічних захворювань у матері та негативно впливати на плід [9, 10]. Ризик випадкового збереження свідомості пацієнта під час загальної анестезії при кесаревому розтині становить 1:670, в порівнянні з 1:19600 при всіх інших типів хірургічних втручань [11].

Також, субоптимальний менеджмент болю під час кесарського розтину є важливою причиною судових позовів щодо лікарської недбалості в акушерській анестезіології, що становить 20 % від всієї кількості випадків [12].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняти «рутинну» методику тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень при планових кесаревих розтинах та загальну анестезію з додаванням ад'ювантів (параметри гемодинаміки, рівень глюкози, рівень кортизолу, стан новонароджених, глибина анестезії, виникнення ускладнень та задоволеність пацієнтів).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В період з 2021 – 2023 роки на базі Київського обласного перинатального центру, після схвалення

комітету з питань етики (Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, протокол № 12 від 29.11.2021 рік) та письмової інформованої згоди пацієнтів, нами було проведено оцінку 60 кейсів пацієнтів, у яких плановий кесарів розтин проводився під загальною анестезією. Усі пацієнти були «рандомним» методом розділені на 2 групи.

Група А («рутинна» методика загальної анестезії, n = 30), індукція в анестезію: кетамін (0,8 мг/кг, в середньому – 50 мг), 1 % тіопентал натрію (5 мг/кг); міорелаксація: прекураризація – атракуріум (10 % розрахункової дози), суксаметоній (1,5 мг/кг). Після народження дитини анестезію підтримували: тіопентал натрію 1 % (100 – 200 мг кожні 15 – 20 хв), кетамін (0,8 мг/кг, в середньому – 50 мг одноразово), фентаніл (навантажувальна доза – 5 мкг/кг, підтримуюча доза – 100 мкг кожні 15 – 20 хв), атракуріум (0,5 мг/кг розрахункова доза).

Група Б (методика з додаванням ад'ювантів, n = 30), за 30 хвилин до планового оперативного втручання внутрішньовенно застосовувались ацетамінофен (1 грам) та клонідин (1,5 мкг/кг, в середньому – 100 мкг). Індукція в анестезію, підтримка анестезії та міорелаксація – проводились по однокій схемі в обох групах.

Забезпечення прохідності дихальних шляхів відбувалось за методикою швидкої послідовної індукції/інтубації (Rapid Sequence Induction/intubation). Штучна вентиляція легень проводилась респіратором AEONMED VG 70 («Beijing Aeonmed Co., Ltd.», China) в режимі, контрольованому за об'ємом, із нормовентиляційними параметрами.

Інтраопераційний моніторинг: неінвазивний артеріальний тиск (НІАТ), пульс (PS), частота серцевих скорочень (ЧСС), температура тіла, електрокардіографія (ЕКГ), насичення киснем капілярної крові (SpO₂), капнометрія (EtCO₂), рівень глибини анестезії (біспектральний індекс – Bispectral index, BIS). Використані моніторингові девайси: багатокомпонентний монітор пацієнта Philips Efficia CM 100 («Philips Healthcare», USA) та BIS VIEWTM Monitoring System («Aspect Medical Systems», USA).

Проводився контроль рівня глюкози та кортизолу плазми крові в періопераційному періоді (до операції, народження дитини). Новонароджені оцінювались по шкалі Апгар, і монітувався газовий аналіз пуповинної крові.

Підготовка пацієнтів до оперативного втручання та післяопераційний менеджмент відповідав рекомендаціям раннього відновлення після кесарського розтину (Enhanced Recovery After Cesarean section) [13].

Для складання описової статистики та порівняння якісних змінних за двостороннім t-критерієм

Таблиця 1. Вихідні дані пацієнтів та етапів оперативного втручання.

Показники	Вік (роки)	* ІМТ (кг/м ²)	Термін вагітності (тиж)	** ASA	Тривалість операції (хв)	Інтервал «індукція-народження дитини» (хв)	Інтервал «розріз матки – народження дитини» (хв)	Крововтрата (мл)
Група А	29,8 ± 2	28,5 ± 1,7	39,5 ± 0,3	2	44,8 ± 2,2	6,3 ± 0,3	1,69 ± 0,04	493,5 ± 6,3
Група Б	31 ± 1,6	29 ± 1,1	39,8 ± 0,2	2	45,3 ± 2,6	6 ± 0,4	1,65 ± 0,05	496,8 ± 7,9
t-критерій	-1,4	-0,85	-1,87	0	0,43	1,97	1,82	-1,08

*ІМТ – індекс маси тіла; ** ASA – фізичний статус пацієнта згідно шкали Американської Асоціації Анестезіологів; часовий інтервал «індукція-народження дитини» (допустимі значення) – до 10 хвилин; часовий інтервал «розріз матки – народження дитини» (допустимі значення) – до 3 хвилин [14, 22].

Таблиця 2. Показники періопераційного моніторингу гемодинаміки та глибини анестезії.

Показники	САТ (мм.рт.ст.)			ЧСС (уд/хв)			BIS індекс		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Часовий період									
Група А	89,8 ± 1,2	110 ± 0,9	117 ± 1,1	76 ± 1,1	93,1 ± 1,5	105,7 ± 1,5	98,3 ± 0,3	49,9 ± 1,8	61,7 ± 1,4
Група Б	89 ± 2,2	98,5 ± 1,2	103,7 ± 1,2	76,2 ± 1,2	84,8 ± 1,7	90,1 ± 1,8	98,3 ± 0,2	47,4 ± 0,9	57,9 ± 0,5
Критерій Стьюдента	1,08	24,3	25,5	-0,37	11,7	21,3	-0,24	4	8,2

1 – за 10 хвилин до оперативного втручання; 2 – після інтубації трахеї/початок операції; 3 – вилучення новонародженого; САТ – середній артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень; BIS – біспектральний індекс.

Стьюдента (оскільки розподіл даних відповідає «нормальному закону розподілу») використовувався програмний пакет Statistica 10 та Microsoft Excel 10. Рівень значимості (p value) відповідав 0,001. Відмінності оцінювались як статистично значимі, при: t-критерій Стьюдента < -3,466 і t-критерій Стьюдента > 3,466 (згідно табличних значень числа ступенів свободи).

Вихідні дані щодо пацієнтів та етапів оперативного втручання наводяться у таблиці 1.

Як видно з наведених даних в таблиці 1 між двома групами була відсутня статистично значуща різниця у вихідних середніх показниках. Рівень значимості (p value = 0,05) відповідав ± 2,002.

РЕЗУЛЬТАТИ

Отримані результати періопераційного моніторингу та стану новонароджених наводяться в таблицях 2-4.

Як видно з наведених даних в таблиці 2, між двома групами була відсутня статистично значуща різниця у вихідних середніх показниках гемодинаміки та біспектрального індекса. Рівень значимості (p value = 0,05) відповідав ± 2,002.

Отримані результати, наведені в таблиці 2, демонструють: статистично значимі відмінності (p-value = 0,001) в досліджуваних показниках між двома групами.

Кращі показники періопераційного моніторингу гемодинаміки та глибини анестезії було виявлено

в досліджуваній групі з додаванням ад'ювантів до загальної анестезії (Група Б).

На всіх етапах дослідження епізоди гіпотензії, брадикардії, аритмії та занадто глибокої анестезії були відсутні.

Порівняльний аналіз отриманих результатів:

- 1) наявність меншої вираженості реакції серцево-судинної системи організму пацієнта на операційну травму при проведенні модифікованої загальної анестезії, в порівнянні з «рутинною» методикою, на етапах: після інтубації трахеї/початок операції (САТ менше на 11,5 мм.рт.ст.; ЧСС менше на 8,3 уд/хв) та вилучення новонародженого (САТ менше на 13,3 мм.рт.ст.; ЧСС менше на 15,6 уд/хв);
- 2) нижчі рівні глибини анестезії в досліджуваній групі з додаванням ад'ювантів на етапах: після інтубації трахеї/початок операції (BIS індекс менший на 2,5) та вилучення новонародженого (BIS індекс менший на 3,8).

Різницю в отриманих результатах можна пояснити анальгетичним, седативним та кардіо-стабілізуючим ефектами використаних ад'ювантів.

Отримані результати, наведені в таблиці 3, демонструють статистично значимі відмінності (p-value = 0,001) в досліджуваних показниках між двома групами. Кращі показники було виявлено в досліджуваній групі з застосуванням ад'ювантів (Група Б).

Таблиця 3. Показники періопераційного моніторингу рівнів стрес-індукованих субстанцій.

Показники	Глюкоза плазма крові (ммоль/л)		Кортизол плазма крові (нмоль/л)	
	1	2	1	2
Часовий період				
Група А	4,76 ± 0,07	5,8 ± 0,16	700,1 ± 6,6	922,4 ± 6,7
Група Б	4,7 ± 0,08	5,11 ± 0,12	701,8 ± 4,5	750,5 ± 21,1
Критерій Стьюдента	1,75	10,9	- 0,7	25,4

1 – за 10 хвилин до оперативного втручання; 2 – вилучення новонародженого.

Таблиця 4. Показники стану новонароджених.

Показники	Оцінка за шкалою Апгар (бали)		Аналіз газів пуповинної крові (венозний зразок)		
	1 хв	5 хв	pH	pCO ₂ (мм.рт.ст)	pO ₂ (мм.рт.ст)
Групи					
Група А	8,5 ± 0,3	9,23 ± 0,2	7,33 ± 0,02	40,06 ± 1,8	29,03 ± 2,4
Група Б	9,2 ± 0,3	9,46 ± 0,3	7,38 ± 0,01	36,5 ± 1,5	35,4 ± 1,2
Критерій Стьюдента	- 4,5	- 1,92	- 5,44	4,8	- 7,6

pCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу; pO₂ – парціальний тиск кисню; референтні значення газового складу пуповинної венозної крові новонароджених: pH = 7,23 – 7,44, pCO₂ = 28,8 – 53,3 мм. рт. ст., pO₂ = 16,4 – 40 мм. рт. ст. [15].

Була відсутня статистично значима різниця між двома групами у вихідних рівнях глюкози та кортизолу плазми крові, рівень значимості (p value = 0,05) відповідав ± 2,002.

В досліджуваній групі модифікованої загальної анестезії оцінені рівні стрес-індукованих субстанцій плазми крові на етапі вилучення новонародженого були нижчі (глюкоза – на 0,69 ммоль/л, кортизол – на 171,9 нмоль/л).

Отримані відмінності можна пояснити наявністю протективного ефекту модифікованої загальної анестезії щодо вираженості операційного стресу.

Отримані дані, наведені в таблиці 4, демонструють статистично значимі відмінності (p-value = 0,001) в отриманих результатах оцінки новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині та показниках газового аналізу пуповинної крові. Кращі результати отримано в групі з застосуванням ад'ювантів (Група Б).

В обох групах був відсутній пригнічуючий вплив загальної анестезії на новонародженого, оскільки всі показники неонатального моніторингу відповідають референтним інтервалам. Всі новонароджені були переведені до фізіологічного неонатального відділення.

Порівняльний аналіз отриманих результатів (переваги Групи Б): оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині – вища на 0,7; оцінка за шкалою Апгар на 5 хвилині – вища на 0,23; pH пуповинної венозної крові – вище на 0,05; pCO₂ пуповинної венозної крові – нижче на 3,56 мм.рт.ст.; pO₂ пуповинної венозної крові – вище на 6,37 мм.рт.ст.

Отримані відмінності можливо пояснити: меншою враженістю реакції серцево-судинної системи пацієнтів на операційну травму та зменшенням ризику виникнення порушення матково-плацентарного кровотоку.

Серед ускладнень анестезіологічного забезпечення: в двох випадках було виявлено випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання та в одному випадку – ларингоспазм після екстубації трахеї, який було куповано медикаментозно згідно алгоритму. Всі ускладнення були діагностовані в групі «рутинної» загальної анестезії (Група А).

ОБГОВОРЕННЯ

Основні завдання загальної анестезії при кесарському розтині: з одного боку забезпечити задовільний рівень анестезії для пацієнта, а з іншого – обмежити вплив анестезіологічних препаратів на дитину. Дане явище відоме в медичній літературі як «дилема акушерської анестезії», яка є не розв'язаною й досі [6, 7, 21].

Під час проведення загальної анестезії при операції кесарського розтину стан плода визначають: функція плаценти, матково-плацентарна перфузія, фармакодинамічні властивості та дозування використаних препаратів, показники гемодинаміки пацієнта, а також тривалість часових інтервалів «індукція-народження дитини» і «розріз матки – народження дитини» [8, 22].

Фіксовані дози внутрішньовенних анестетиків, відсутність наркотичних анальгетиків, фізіологіч-

ні зміни організму вагітної (підвищення серцевого викиду, збільшення сектору розподілу препаратів) призводять до швидшого перерозподілу індукційних анестезіологічних агентів та повільного часу врівноваження концентрації газового анестетика в системі «легені – мозок» (10-15 хвилин), що зумовлює виникнення такого феномена, як «поверхнева анестезія» в періоді «до народження дитини» [8, 14, 21]. Із вищеперерахованих особливостей загальної анестезії в акушерстві впливають два основні небажані ефекти: випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання та виражена нейро-ендокринна реакція організму на хірургічний стрес [21].

Випадкове збереження свідомості пацієнта при проведенні оперативного втручання визначається як пригадування подій, що відбувалися під час проведення загальної анестезії (голоси лікарів, плач дитини, біль в ділянці оперативного втручання тощо). Враховуючи особливості загальної анестезії в акушерстві та фізіологічні зміни організму вагітних, дане явище зустрічається значно частіше, ніж в загальній популяції пацієнтів. Інформація щодо тривалого моніторингу за пацієнтами із даним ускладненням відсутня, але воно може мати катастрофічні результати і призводити до посттравматичних стресорних розладів, психічних розладів, порушення сну та звичайної активності [14, 21].

Іншою серйозною проблемою є виражена нейро-ендокринна реакція організму пацієнта на операційний стрес (інтубація трахеї, хірургічний розріз, вилучення дитини тощо) на етапі «індукція-народження дитини» за рахунок «поверхневої анестезії». Виражена стрес-індукована реакція призводить до підвищення потреби міокарда в кисні та може стати причиною виникнення: ішемії, серцевих аритмій, серцевої недостатності [21, 23]. Системна вазоконстрикція та гемодинамічна нестабільність, як результати неконтрольованої стресової відповіді організму можуть призводити до: зниження матково-плацентарної перфузії та розвитку інсульту [6, 23, 24].

Треба відмітити, що період незахищеної вираженої стресорної відповіді триває до 10 хвилин, тому існує невелика ймовірність, що він призведе до небажаних серйозних наслідків у здорової вагітної. Але у пацієнтів із супутніми захворюваннями (гіпертензивні розлади, цукровий діабет, неврологічні/кардіологічні захворювання та інше) даний незахищений період вираженої нейро-ендокринної відповіді може мати катастрофічні наслідки [30].

В анестезіологічній медичній спільноті відсутній єдиний уніфікований алгоритм щодо проведення загальної анестезії для кесарського розтину, жоден із різновидів загальної анестезії повністю

не нівелює ризику виникнення ускладнень. Тому продовжується вдосконалення/перегляд існуючих методик для вироблення найоптимальнішої тактики [16, 17].

Для пом'якшення гемодинамічної реакції та посилення анестетичного/анальгетичного ефекту в «періоді до народження дитини» були спроби використання різних препаратів: вазодилататори, b-блокатори, магnezії сульфат, опіоїди та інше. Дані методики не увійшли в стандарту практики, оскільки, в більшості випадків, мали вузько направленні ефекти і високий відсоток побічних ефектів [20, 21].

В якості ад'ювантів нами було використано ацетамінофен та клонідин. Дані препарати мають високий профіль безпеки використання в акушерській практиці та мають анальгетичний, анестетичний і гемодинаміко-стабілізаційний ефекти [13, 25, 26].

Велика кількість досліджень описуює позитивні ефекти використаних ад'ювантів до загальної анестезії при інших різновидах хірургічних втручань, але у випадку кесарського розтину кількість даних є обмеженою [18, 19].

При застосуванні ацетамінофену та клонідину за 30 хвилин до планового кесарського розтину ми виявили кращі показники гемодинаміки в «періоді до народження дитини» у порівнянні з рутинною методикою. Отримані результати показників гемодинаміки є подібними до інших досліджень по даній тематиці в акушерстві [27, 28, 29].

Ebneshahidi A. et al. в своєму дослідженні використовували оральну форму клонідину в дозуванні 2 мкг/кг (в середньому – 200 мкг) за 90 хвилин до оперативного втручання і отримали нижчі рівні показників гемодинаміки в «періоді до народження дитини» при порівнянні з контрольною групою [28].

Rajabi M. et al., за 30 хвилин до початку загальної анестезії при плановому кесарському розтині, використовували внутрішньовенну форму клонідину в дозуванні 3 мкг/кг. Результати продемонстрували нижні рівні показників гемодинаміки, ніж в групі контролю [28].

Наявна велика кількість публікацій щодо позитивного впливу клонідину на інтраопераційні показники гемодинаміки та рівень глибини анестезії у пацієнтів загального профілю [31].

В своєму дослідженні ми використовували менші дози препарату клонідин (1,5 мкг/кг). Зменшення дози клонідину дає можливість знизити теоретичний ризик виникнення небажаних ефектів (гіпотензія, брадикардія, вплив на новонародженого та інше) без нівелювання його стабілізуючого впливу на гемодинаміку.

В дослідженні було діагностовано кращі рівні глибини анестезії в групі модифікованої загальної

анестезії. Різниця в результатах BIS індексу із застосуванням відповідних ад'ювантів до загальної анестезії відповідає попереднім результатам інших досліджень в акушерстві [27, 28] та в загальній популяції пацієнтів [18, 19].

Було виявлено нижчі рівні стрес-індукованих субстанцій в групі модифікованої загальної анестезії в «періоді до вилучення новонародженого». Дане дослідження було першим, де проводився моніторинг стрес-індукованих субстанцій під час тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень з додаванням відповідних ад'ювантів при кесарському розтині. Отримані рівні показників стресової відповіді свідчать про більш якісну та протективну анестезію в групі модифікованої загальної анестезії.

В загальній популяції пацієнтів наявні дослідження, що підтверджують протективний ефект клонідину щодо нейро-ендокринної реакції організму на операційний стрес [31].

Кращі показники неонатального моніторингу було виявлено в групі з додаванням ад'ювантів. Отримані результати не суперечать даним попередніх досліджень в акушерській практиці [27, 28, 29].

Дослідження продемонструвало відсутність епізодів випадкового збереження свідомості пацієнта на етапах дослідження в групі з використанням ад'ювантів, в групі «рутинної» методики загальної анестезії – два випадки. Наявність ускладнень в післяопераційному періоді (ларингоспазм, випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання) можуть свідчити про незадовільну якість «рутинної» методики загальної анестезії для даної категорії пацієнтів.

Отримані відмінності в результатах дослідження між двома групами, можна зв'язати з додатковим комплексним впливом використаних ад'ювантів до загальної анестезії – клонідин та ацетамінофен (анальгетичний, седативний, кардіо-стабілізуючий ефекти).

При порівнянні «рутинної» методики тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень при планових кесаревих розтинах та модифікованої загальної анестезії з додаванням ад'ювантів (клонідин, ацетамінофен) в періоді до народження дитини, виявлено статистично значимі переваги модифікованої методики загальної анестезії.

ВИСНОВКИ

Ґрунтуючись на отриманих результатах даного дослідження, можливо зробити висновок, що модифікована загальна анестезія з додаванням ад'ювантів (клонідин, ацетамінофен) в періоді до народження дитини при плановому кесаревому розтині має обґрунтовані (статистично значимі)

переваги над «рутинною» методикою загальної анестезії при даному оперативному втручанні.

Основні переваги: кращі показники гемодинаміки, відповідний рівень глибини анестезії, нижчі рівні стрес-індукованих субстанцій на етапах інтубація трахеї/початок операції та вилучення дитини; відсутність пригнічуючого ефекту на новонародженого; наявність кращих показників неонатального моніторингу (оцінка за шкалою Апгар, результати аналізу газів пуповинної венозної крові) і відсутність анестезіологічних ускладнень в післяопераційному періоді.

Наведені вище переваги, на нашу думку, дають можливість розглядати модифіковану загальну анестезію, як компонент уніфікованої методики загальної анестезії при плановому кесаревому розтині.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів / All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 18.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 24.01.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Chien P. Global rising rates of caesarean sections. *BJOG* 2021; 128: 781 – 2. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16666>.
- CDC – Births – Method of Delivery. Last accessed 11.29.2020. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/delivery.htm>
- Society for obstetric anesthesia and perinatology. Last accessed 11/15/2020. <https://soap.org/grants/center-of-excellence>.
- Cobb BT, Lane-Fall MB, Month RC et al. Anesthesiologist specialization and use of general anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2019; 130: 237 – 46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002534>.
- Ring L, Landau R, Delgado C. The current role of general anesthesia for cesarean delivery. *Curr. Anesthesiol. Rep.* 2021; 11: 18 – 27. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00437-6>.
- Rollins M., Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Caesarean delivery. *Br. Med. Bull.* 2012; 101: 105 – 25. DOI: 10.1093/bmb/ldr050.
- Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for Caesarean delivery. *Anesth Analg.* 2009; 109: 886 – 90. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181af83c1.
- Datta S., Kodali B. S., Segal S. *Obstetric Anesthesia Handbook – 5th ed.* – New York: Springer-Verlag, 2010. – 488 p. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.06.007.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the American society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006; 104 (4): 847 – 64. DOI: 10.1097/00000542-200604000-00031.
- Landau R., Bollag L., Ortner C. «Chronic pain after childbirth.» *International Journal of Obstetric Anesthesia*, vol. 22, no. 2, pp. 133 – 145, 2013. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.01.008.
- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG. et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br. J. Anaesth.* 2014; 113 (4): 549 – 59. DOI: 10.1093/bja/aeu313.
- McCombe K, Bogod DG. Learning from the Law. A review of 21 years of litigation for pain during caesarean section. *Anaesthesia*. 2018; 73 (2): 223 – 30. DOI: 10.1111/anae.14119.
- Bollag L., Lim G., Pervez S., Habib A. et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth. Analg.* 2021 May 1; 132 (5): 1362 – 1377. DOI: 10.1213/ANE.00000000000005257.

14. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for Caesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 886–90. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181af83c1.
15. White C., Doherty D., Henderson J. et al. Benefits of introducing universal cord blood gas and lactate analysis into an obstetric unit. *Australia and New Zealand J. of Obstetrics and Gynaecology* 2010; 50: 318–28. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2010.01192.x>.
16. Murdoch H., Scrutton M., Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2013; 22: 31–5. DOI: 10.1016/j.ijoa.2012.09.001.
17. Rollins M., Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Caesarean delivery. *Br. Med. Bull.* 2012; 101: 105–25. DOI: 10.1093/bmb/ldr050.
18. Morris J., Acheson M., Reeves M. et al. Effect of clonidine premedication on propofol requirements during lower extremity vascular surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2005; 95 (2): 183–8. DOI: 10.1093/bja/aei172.
19. Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth.* 2001; 86 (1): 5–11. DOI: 10.1093/bja/86.1.5.
20. Khan FA, Ullah H. Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 7: CD004087. DOI: 10.1002/14651858.CD004087.pub2.
21. Kutlesic M., Kutlesic R., Mostic-Ilic T. Attenuation of cardiovascular stress response to endotracheal intubation by the use of remifentanyl in patients undergoing Cesarean delivery. *J. Anesth.* 2016 Apr.; 30 (2): 274–83. DOI: 10.1007/s00540-015-2118-5.
22. Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can. J. Anesth.* 2004; 51: 586–609. DOI: 10.1007/BF03018403.
23. Safavi M., Honarmand A., Azari N. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in severe preeclampsia: relative efficacies of nitroglycerine infusion, sublingual nifedipine and intravenous hydralazine. *Anesth. Pain.* 2011; 1: 81–9. DOI: 10.5812/kowsar.22287523.1782.
24. Huang C.J., Fan Y.C., Tsai P.S. Differential impacts of modes of anesthesia on the risk of stroke among preeclamptic women who undergo Caesarean delivery: a population-based study. *Br. J. Anaesth.* 2010; 105: 818–26. DOI: 10.1093/bja/aeq266.
25. FDA News Release. FDA issues final rule on changes to pregnancy and lactation labeling information for prescription drug and biological products. Accessed August 1, 2019 at <https://www.fda.gov/drugs/labeling/pregnancy-and-lactation-labeling-final-rule>.
26. Buchanan M. L., Easterling T. R., Carr D. B. et al. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab. Dispos.*, 37 (4) (2009), pp. 702–705. DOI: 10.1124/dmd.108.024984.
27. Rajabi M., Razavizade MR., Hamidi-Shad M. et al. Magnesium Sulfate and Clonidine; Effects on Hemodynamic Factors and Depth of General Anesthesia in Cesarean Section. *Anesth. Pain Med.* 2020; 10 (5): e100563. DOI: 10.5812/aapm.100563.
28. Ebneshahidi A., Mohseni M. Premedication with oral clonidine decreases intraoperative bleeding and provides hemodynamic stability in cesarean section. *Anesth. Pain Med.* 2011; 1 (1): 30–33. DOI: 10.5812/kowsar.22287523.1337.
29. Fernandes H. S., Bliacheriene F., Vago T. M. et al. Clonidine Effect on Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial of Different Routes of Administration. *Anesth. Analg.* 2018; 127: 165–170. DOI: 10.1097/01.aoa.0000547330.40214.90.
30. Gin T., Ngan-Kee W. D., Siu Y. K. et al. Alfentanil given immediately before the induction of anesthesia for elective Cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1167–72. DOI: 10.1097/0000539-200005000-00031.
31. Sanchez Munoz M. C., De Kock M., Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Clin. Anesth.* 2017 May; 38: 140–153. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.02.003.

PADALKO ANDRII

MODIFIED GENERAL ANESTHESIA FOR ELECTIVE CESAREAN SECTION

«Kyiv Regional Perinatal Center», Kyiv, Ukraine

RESUME

Introduction: The general anesthesia for elective caesarean section is used when there are contraindications to subarachnoid anesthesia, with a total frequency up to 20%. The medical community does not have a single unified algorithm of general anesthesia for this type of surgery. The main disadvantages of the general anaesthesia for caesarean section are a high percentage of the accidental preservation of the patient's consciousness during the operation (1:670) and a pronounced stress reaction to the surgical trauma.

Purpose: To compare the «routine» technique of total intravenous anesthesia with artificial lungs ventilation for elective cesarean section and the modified general anesthesia with adjuvants addition.

Materials and methods: Our study is based on an examination of 60 patients. All patients were randomly divided into 2 groups. The first group is a «routine» method of general anesthesia, the second group is modified general anesthesia with adjuvants addition. Intravenous forms of medical drugs were used as adjuvants: paracetamol (1000 mg), clonidine (100 µg), 30 minutes before surgery. Perioperative monitoring and treatment were based on the recommendations of the American Association of Anesthesiologists, the bispectral index and determination of the stress-induced substances (glucose, cortisol) blood levels were added. The newborns were evaluated with the Apgar scale and umbilical venous blood gas analysis was carried out. The two-sided Student's t-test was used for statistical data processing (p value = 0.001; Student's t-test < -3.466 and > 3.466).

Results: There was no statistically significant difference in mean initial indicators between the two groups. The obtained results demonstrated the presence of statistically significant differences between the two groups: the mean blood pressure in a period after the trachea intubation/beginning of the surgery (t = 24.3); the mean blood pressure in a period of the newborn extraction (t = 25.5); the heart rate in a period after the trachea intubation/beginning of the surgery (t = 11.7); the heart rate in a period of the newborn extraction (t = 21.3); the bispectral index in a period after the trachea intubation/beginning of the surgery (t = 4); the bispectral index in a period of the newborn extraction (t = 8.2); assessment of newborns according to the Apgar scale at 1 minute (t = -4.5); pH of the umbilical venous blood (t = -5.44); PCO₂ of the umbilical venous blood (t = 4.8); PO₂ of the umbilical venous blood (t = -7.6); the blood glucose level in a period of the newborn extraction (t = 10.9); the plasma cortisol level in a period of the newborn extraction (t = 25.4).

Conclusions: In view of the obtained results, modified general anesthesia with the adjuvants addition (clonidine, acetaminophen) in a period before the birth of a child during elective cesarean section has reasonable (statistically significant) advantages over the «routine» method of general anesthesia.

Key words: general anesthesia, total intravenous anesthesia, artificial lungs ventilation, caesarean section, clonidine, paracetamol.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПАДАЛКО А.А. – дизайн статті, науковий інтерес, критичний аналіз, збір та аналіз даних, написання статті.



САДОВИЙ В.Ю

ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ НЕМЕХАНІЧНОГО ВИМІРЮВАННЯ ТИСКУ В МАНЖЕТИ ЕНДОТРАХЕАЛЬНОЇ ТРУБКИ

Кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ІПО НМУ імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ

Травми трахеї є рідкістю, але становлять значний ризик в анестезіології та інтенсивній терапії. Ці пошкодження в основному виникають внаслідок прямого механічного впливу, часто пов'язаного з надмірним тиском з боку манжети інтубаційної трубки. Це дослідження спрямоване на оцінку фактичного тиску в манжеті у інтубованих пацієнтів під час операцій, вивчення того, як ці вимірювання співвідносяться з суб'єктивними оцінками анестезіологів, і порівняння різних методів накачування манжети.

Методи. Дослідження включало 90 пацієнтів, розділених на дві групи, по 45 осіб у кожній. Для експериментальної групи манжету накачували за допомогою методу «мінімального витоку», тоді як для контрольної групи використовували пальпацію для вимірювання необхідного тиску. Фактичний тиск в манжеті для обох груп визначали за допомогою механічного манометра, підключеного до манжети. **Результати.** Середній тиск в експериментальній групі становив $30,7 \pm 4,4$ см H_2O , значно нижче, ніж у контрольній групі – $67,4 \pm 23,5$ см H_2O . У контрольній групі лише 2 пацієнти були в безпечному діапазоні тиску, порівняно з 23 в експериментальній групі. **Висновки.** Метод пальпації для оцінки тиску в манжеті у інтубованих пацієнтів часто не відображає фактичних значень тиску. Дослідження підкреслює ефективність техніки мінімального об'єму оклюзії як немеханічного методу для більш точного вимірювання та контролю тиску в манжеті.

Ключові слова: пошкодження трахеї, інтубація, безпека операційної, техніка мінімального об'єму оклюзії.

ВСТУП

Постінтубаційний розрив трахеї (ПРТ) є не дуже поширеним ускладненням, але досить загрозливим і потенційно летальним [2, 3]. Частота постінтубаційних розривів трахеї, як і рівень смертності, варіює в залежності від авторів дослідження і, на жаль, не має системної інформаційної бази чи великих метааналізів про частоту таких випадків. За різними даними, частота цього ускладнення може коливатися від 1:20 000 до 1:75 000 при інтубації однопросвітною трубкою [4]. Найчастіше ці дані засновані або на дослідженнях, проведених в 70-х роках минулого століття, або на окремих описах випадків. Найбільш частими клінічними проявами можна вважати підшкірну емфізему, пневмомедіа-

стинум і одно- або двобічний пневмоторакс. Іноді ПРТ може відбуватися без значних видимих проявів, що, в свою чергу, ускладнює діагностику [5].

Фактори ризику цього ускладнення можна розділити на анатомічні та механічні. До анатомічних факторів різні автори відносять вроджені аномалії трахеї; слабкість перетинчастої частини трахеї; ХОЗЛ та інші запальні ураження трахео-бронхіального дерева; захворювання, що змінюють положення трахеї (збільшення лімфатичних вузлів середостіння або пухлина; прийом кортикостероїдів; похилий вік; жіноча стать; низький зріст. До анатомічних факторів також окремо відносять незадовільні результати фізикального обстеження дихальних шляхів. Мнемонічна шкала LEMON

Для кореспонденції: САДОВИЙ ВАЛЕНТИН ЮРІЙОВИЧ,
м. Київ, пр. Т. Шевченка, 13; тел. +38(050)2136399,
e-mail: sadovyiv@gmail.com ORCID: 0009-0003-1993-0291

Таблиця 1. Причини ушкоджень трахеї з описом захворюваності.

Причини ушкодження трахеї	Частота (%)	Контекст
Травматичне трахеобронхіальне ушкодження (ЧМТ), включаючи тупу або проникаючу травму.	0.4 %	Зустрічається у пацієнтів з політравмою у 84,0 % внаслідок тупої травми. Летальність хворих на ТТУТ була вищою (24,6 %) порівняно з контролем (13,7 %).
Розрив трахеї у гемодинамічно стабільних пацієнтів.	Немає даних	Пропонується консервативне лікування у випадках без ознак гострих ускладнень, підкреслюючи низьку захворюваність через високу смертність до прибуття в лікарню.
Постінтубаційні ушкодження та розриви трахеї.	Немає даних	Часто включають поздовжні розриви; ППТІ Часто супроводжують важкі травми. Рання хірургічна корекція показана для повного, важкого розриву трахеї; консервативне лікування розглядається у стабільних пацієнтів.
Ятрогенні ушкодження трахеї.	0.005-0.2 %	Для двопросвітної або екстреної однопросвітної інтубації та до 0,7 % після черезшкірної трахеостомії. Ендоскопічне лікування, включаючи стентування дихальних шляхів, стало ефективною альтернативою хірургічному лікуванню.
Травми трахеї, пов'язані з інтубацією COVID-19.	Немає даних	Висока частота ураження трахеї на всю товщину та/або трахеостравохідних норниць у пацієнтів із COVID-19 після тривалої інвазивної штучної вентиляції легенів, що свідчить про необхідність профілактичних заходів та швидкого розпізнавання, щоб уникнути небезпечних для життя ускладнень.
Пошкодження пов'язані з трахеостомією.	10.6 %	Впровадження стандартизованого протоколу догляду за трахеостомією значно знизило показники TRPI з 10,6 % до 0 % після протоколу, підкреслюючи ефективність міждисциплінарних протоколів догляду за трахеостомією після операції.

є більш прогностично цінною в цьому сенсі [4, 6]. Механічні фактори включають багаторазові спроби інтубації; недосвідченість анестезіолога; провідник, що виступає з кінчика трубки; надмірне надування манжети; неправильне розташування кінчика трубки; зміна позиції трубки без здуття манжети; невідповідного розміру трубки; сильного кашлю та рухів голови та шиї під час інтубації, які найчастіше пов'язані з недостатньою релаксацією пацієнтів [7, 8].

Високий тиск в манжеті може викликати не тільки такий загрозливий стан, як ПРТ, але й інші ускладнення: кашель, ішемію трахеї, біль у горлі, рецидивний параліч гортанного нерву, стеноз трахеї [9]. З іншого боку, недостатній тиск в манжеті може призвести до дислокації трубки, неефективної вентиляції, а також мікроаспірації виділень з ротоглотки. Тому оптимальним тиском в манжеті інтубаційної трубки вважається тиск від 20 см H₂O до 30 см H₂O. Цей діапазон забезпечує надійний захист від аспірації, фіксації ЕТТ і значно не підвищує ризик ятрогенного пошкодження трахеї [9–11].

Існує багато методів вимірювання тиску в манжеті ЕТТ. Мабуть, найпоширенішою технікою є пальпація контрольної манжети, але вона, в першу чергу, базується на суб'єктивних відчуттях анестезіолога і не завжди відображає реальний тиск

у манжеті [12]. Ця методика ненадійна порівняно з механічними методами вимірювання тиску. Використання цифрових або аналогових манометрів дозволяє точніше вимірювати тиск в манжеті, тим самим запобігаючи надмірному та недостатньому надуванню манжети. Незважаючи на це, у країнах, що розвиваються, можливості контролю тиску в манжеті обмежені. Лише 3,1 % (6/196) медичних працівників, залучених до опитування, визнали, що коли-небудь використовували манометр для трахеальної манжети, тоді як 31,1 % знали рекомендований тиск у трахеальній манжеті. Загальнодержавне телефонне опитування студентів факультету анестезіології показало, що трахеальний манжетний манометр не доступний і ніколи не використовувався в жодній із 13 опитуваних лікарень третинного рівня. «Пілотний метод пальпації балону» і «фіксований об'єм повітря зі шприца» були найбільш часто використовуваними методами оцінки тиску в манжеті медичними працівниками, 64,3 % і 28,1 % опитуваних відповідно [13, 15]. Особливої уваги заслуговують методи накачування манжети та контролю тиску, які не вимагають додаткового обладнання чи витратних матеріалів, але набагато більше корелюють із рекомендованим діапазоном тиску. До таких методів відноситься методика «мінімального витоку» або «мінімального оклюзійного об'є-

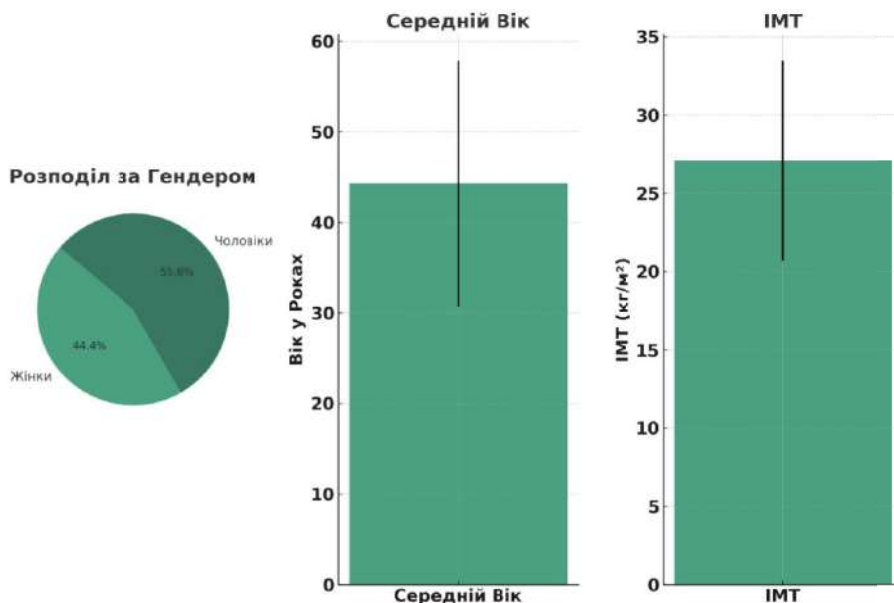


Рис. 1. Характеристика вибірки дослідження.

му». Його суть полягає в поступовому накачуванні манжети тим об'ємом повітря, який мінімально необхідний для досягнення герметичності контуру. Дана методика дозволяє домогтися прийнятних результатів тиску без використання вимірювальних приладів, тим самим істотно зменшивши кількість можливих ускладнень. При цьому дана методика не призводить до подорожчання анестезії, що особливо актуально для країн, що розвиваються.

МЕТА РОБОТИ

Вимірювання тиску в манжеті є ключовим кроком для запобігання проблемам, пов'язаним з інтубацією трахеї. Це дослідження було спрямоване на аналіз реального тиску в манжеті у пацієнтів після хірургічних втручань, використовуючи для цього аналоговий манометр. Окрім того, додатково метою було порівняти ефективність різних методів надування манжети інтубаційної трубки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі гінекологічного відділення 5 пологового будинку м. Києва та Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» обстежено 90 пацієнтів, розподілених на 2 групи. Пацієнтам виконувалися неургентні оперативні втручання, переважно на органах черевної порожнини та малого тазу. Критеріями виключення були важкі дихальні шляхи в анамнезі або багаторазові спроби інтубації, ІМТ понад 35 кг/м². Методом знеболювання у всіх випадках був загальний низькопоточковий інгаля-

ційний наркоз. Використовували ендотрахеальну трубку розміром 8,0 для чоловіків і 7,0 для жінок. В обох групах після стандартної індукції анестезії та ШВЛ проводили інтубацію трахеї. Роздування манжети в основній групі (n=45) проводили за методом «мінімального витoku», після чого реєстрували показники тиску манометром. У контрольній групі (n=45) анестезіолог надув манжету та оцінив пальпацію балона манжети. Після того, як тиск отримав задовільну суб'єктивну оцінку, тиск було виміряно за допомогою манометра, підключеного до манжети. Вимірювання проводили в см водяного стовпа протягом декількох хвилин після інтубації. Письмова інформована згода була отримана від усіх пацієнтів. Дослідження відповідало всім вимогам Гельсінкської декларації.

Категоріальні змінні представлені як середнє і стандартне відхилення, тоді як безперервні змінні представлені як медіана з мінімально-максимальним рівнями. Категоріальні дані аналізуються за допомогою точного критерію Фішера. Обидві групи були розділені на «нормальний» або «перевищений» рівні тиску, у яких розраховується відношення шансів (OR), його стандартна помилка та 95 % довірчий інтервал (CI). $P < 0,05$ вважали статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідженні взяли участь 40 жінок і 50 чоловіків із середнім віком $44,3 \pm 13,6$. Значення t для розміру вибірки становить 10,42574 ($p < 0,00001$). ІМТ становив $27,1 \pm 6,4$ кг/м² ($P < 0,0001$).



Рис. 1. Характеристика вибірки дослідження.

Середній тиск у досліджуваній групі, де роздували манжету методом мінімального оклюзійного об'єму, становив $30,7 \pm 4,4$ см вод. ст. Тоді як у контрольній групі цей показник становив $67,4 \pm 23,5$ см вод. ст. ($p < 0,00001$). При цьому критерієм ступеня роздування манжети в контрольній групі була саме суб'єктивна оцінка тиску анестезіологом, і в усіх випадках ця оцінка була задовільною. Але насправді цей показник у декілька разів перевищував рекомендовані норми. Максимальний тиск, зареєстрований у контрольній групі, становив 109 см H_2O .

Випадків недостатнього тиску (менше 20 см H_2O), який міг би призвести до аспірації та інших легеневих ускладнень, в обох групах не виявлено. Не можна стверджувати, що методика мінімального витoku повністю корелює з вимогами до рівня безпечного тиску, але ці показники достовірно кращі, ніж у контрольній групі.

ОБГОВОРЕННЯ

Підтримання безпечного діапазону тиску в манжеті ЕТТ, безумовно, є важливим фактором у запобіганні розвитку різноманітних ускладнень інтубації трахеї [11]. Але певні фактори перешкоджають застосуванню такого підходу в повсякденній практиці. Сільванус Кампо та ін. [12] зазначають у своєму дослідженні, що манжети, що тиснуть, залишаються недоступними для багатьох анестезіологів, особливо в країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Не зважаючи на те, що на ринку вже давно представлена велика кількість цифрових і аналого-

вих пристроїв, в умовах обмеженої кількості ресурсів вони доступні не всім. За словами авторів, вони не помітили значної різниці тиску в манжеті між пальпацією та вимірюванням манометром, у середньому різниця була вище 10 см H_2O . Але кількість ускладнень у групі емпіричного визначення досягла 86 % проти 0,8 % у групі з контрольованим тиском. У наших дослідженнях у деяких випадках тиск був у 4,5 рази вищий за рекомендований. Такі розбіжності можуть бути зумовлені різними підходами у підготовці анестезіологів, недостатнім висвітленням проблеми тощо.

У свою чергу, результати роботи підлягають подальшому обговоренню, адже дослідження проводилося на базі акушерського відділення Tamale Teaching Hospital. У матеріалах і методах зазначено, що дослідження проведене за участю 389 жінок, яким була протипоказана спинномозкова анестезія або була невдала нейроаксіальна блокада. Ми вважаємо, що такі фактори, як швидка послідовна індукція, а також обставини, які були протипоказаннями до спінальної анестезії, могли загалом збільшити ризик постінтубаційних ускладнень.

Як інший приклад, у дослідженні Souza et al. [10], де проаналізовано 25 випадків інтубації та тривалої ШВЛ у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Вибірка пацієнтів була більш однорідною. Але автори порівняли децю інші методи вимірювання: ручне вимірювання манометром з методикою «мінімально необхідного об'єму». Цей метод полягає у введенні найменшого необхідного об'єму повітря або рідини, необхідного для запобігання

витоку в контурі. Це не завжди співвідноситься з безпечним інтервалом 20-30 см H₂O, хоча, безумовно, також є «емпіричним» за своєю суттю. Але, як було зазначено в результатах нашої роботи, техніка мінімального оклюзійного об'єму має однозначно набагато більшу кореляцію з безпечним інтервалом тиску, ніж інші методики, які покладаються на суб'єктивну оцінку спеціаліста. Такі альтернативи заслуговують на увагу, особливо як перехідний етап впровадження безпечних стандартів анестезії в країнах з низьким і середнім рівнем доходу.

Не зважаючи на відмінності у вищевказаних дослідженнях, їх результати передбачувано схожі: використання вимірювальних приладів для визначення тиску в манжеті інтубаційної трубки призводить до зменшення постінтубаційних ускладнень. Але, на жаль, незважаючи на відомі проблеми, регулярне вимірювання тиску в манжеті не є рутинним і проводиться час від часу.

Актуальність методів вимірювання тиску в манжеті інтубаційних трубок тільки зростає на тлі поширення різноманітних моделей інтубаційних трубок на ринку медичного обладнання. Вони можуть відрізнятися за структурою, розмірами, матеріалами, способами застосування тощо.

Застосування таких апаратів жодним чином не скасовує контроль тиску в попереку, а навпаки, підкреслює його важливість. Різноманітні дослідження доводять, що як використання надмірного тиску, створюваного звичайними манжетами, так і наднизького тиску в манжетах малого об'єму, може призвести до різноманітних ускладнень. Наприклад, в свою чергу останні мають підвищений ризик розвитку аспіраційної пневмонії.

Не зважаючи на те, що попередні дослідження відзначають незаперечну перевагу Low-Volume Low-Pressure Cuff, новіші огляди ставлять під сумнів такі тези та вимагають подальшого обговорення. Стаття Коельо та ін. [14] містить вичерпний нарративний огляд використання дихальних шляхів і респіраторних пристроїв для профілактики пневмонії, пов'язаної з апаратною вентиляцією легенів (ВАП), що викликає значне занепокоєння у відділеннях інтенсивної терапії через зв'язок із збільшенням захворюваності, смертності, тривалості ШВЛ, і споживання антибіотиків. В огляді підкреслюється критична роль спеціалізованих штучних дихальних шляхів і пристроїв у зниженні частоти ВАП. Однак він також визнає дискусію щодо ефективності цих втручань та їхніх потенційних несприятливих наслідків. Ця дискусія підкреслює багатогранність профілактики ВАП, наголошуючи на важливості збалансованого підходу, який враховує як переваги, так і обмеження технологічних рішень у контексті комплексних стратегій догляду за пацієнтами.

ВИСНОВКИ

Фактичний тиск в манжеті, виміряний аналого-виманометром у інтубованих пацієнтів, значно відрізняється від суб'єктивної оцінки анестезіологів. Використання емпіричних методів визначення тиску, таких як пальпація балона манжети ЕТТ, є ненадійним методом, який за своєю ефективністю не корелює з механічним вимірюванням. Техніка мінімального об'єму оклюзії може бути життєздатною альтернативою у випадках, коли механічне вимірювання тиску в манжеті недоступне.

1. Фінансова та спонсорська допомога: немає.
2. Конфлікти інтересів: немає.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень / This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 18.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.02.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Yu, Y., Sambol, J. T., & Shakir, H. A. (2021). *Conservative Management of Large Tracheal Perforation due to Traumatic Intubation. American Surgeon, 02 December, 000313482110610.*
2. Jesani, S., Elkatawy, S., Ayad, S., El-Feki, I., Chapla, R., Patel, H., et al. (2021). *A Rare Yet Morbid Complication of Endotracheal Intubation: Tracheal Rupture. European Journal of Case Reports in Internal Medicine, 26 July, 7.*
3. Russo, E., Caronia, F. P., & Guggino, G. (2022). *Management of post intubation tracheo-esophageal fistula. how, when and why to face off a potentially fatal injury. Diseases of the Esophagus, 24 September, 35(Supplement 2), doac051.506.*
4. Opanasenko, M. S., Levanda, L. I., & Kshanovskiy, O. E. (2019). *Iatrogenic postintubation ruptures of the trachea. Ukrainian Pulmonology Journal, 1(3), 76–82.*
5. Passera, E., Orlandi, R., Calderoni, M., Cassina, E. M., Cioffi, U., Guttadauro, A., et al. (2023). *Post-intubation iatrogenic tracheobronchial injuries: The state of the art. Frontiers in Surgery, 13 February, 10:1125997.*
6. Katsantonis, N. G., Kabagambe, E. K., Wootten, C. T., Ely, E. W., Francis, D. O., & Gelbard, A. (2019). *Height is an independent risk factor for postintubation laryngeal injury: Height Related to Intubation Laryngeal Injury. The Laryngoscope, December, 128(12), 2811–2814.*
7. Frost, A., Ruszkay, N., Steinberg, T. B., Atkins, J., & Mirza, N. (2021). *Iatrogenic Tracheal Injuries: Case Series and Review of the Literature. ORL, 83(2), 123–126.*
8. Oo, S., Chia, R. H. X., Li, Y., Sampath, H. K., Ang, S. B. L., Paranjothy, S., et al. (2021). *Bronchial rupture following endobronchial blocker placement: a case report of a rare, unfortunate complication. BMC Anesthesiology, December, 21(1), 208.*
9. Turner, M. A., Feeney, M., & Deeds, L. J. L. (2020). *Improving Endotracheal Cuff Inflation Pressures: An Evidence-Based Project in a Military Medical Center. AANA Journal, June, 88(3), 203–208.*
10. Souza, B. S. S. D., Souza, T. A. G., Santos, C. F. D., Chicayban, P. B., & Chicayban, L. M. (2022). *Minimal occlusive volume is a safe and effective method for adjusting cuff pressure in mechanically ventilated patients. Fisioterapia e Pesquisa, October, 29(4), 380–385.*

11. Kumar, C. M., Seet, E., & Van Zundert, T. C. R. V. (2021). Measuring endotracheal tube intracuff pressure: no room for complacency. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, February, 35(1), 3–10.
12. Kampo, S., Anabah, T. W., Bayor, F., Buunaaim, A. D. B., Hechava, M. E., Osman, S., et al. (2022). Endotracheal tube cuff pressure measurement techniques: safety and reliability among patients undergoing general anesthesia for cesarean section. *A prospective randomized comparative study*. In Review; 2022 Ber [cited for 19 June 2023].
13. Sylvanus, K., Thomas Winsum, A., Fidelis, B., Alexis Db, B., Maite Esquijarosa, H., & Salia, O., et al. (2022). Endotracheal Tube Cuff Pressure Measurement Techniques: Safety and Reliability: A Randomized Comparative Study. *J Clin Anesth Pain Manag*, 31 December; 6(2).
14. Coelho, L., Moniz, P., Guerreiro, G., & Póvoa, P. (2023). Airway and Respiratory Devices in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Medicina*, 59(2), 199.
15. Nwosu, A. D. G., Ossai, E. N., Onyekwulu, F. A., Amucheazi, A. O., Ewah, R., Onwuasoigwe, O., & Akhideno, I. (2022). Knowledge and practice of tracheal tube cuff pressure monitoring: a multicenter survey of anaesthesia and critical care providers in a developing country. *Patient Safety in Surgery*, 16(1), 1-8.

SADOVY V.YU

COMPARISON OF METHODS OF NON-MECHANICAL PRESSURE MEASUREMENT IN THE CUFF OF AN ENDOTRACHEAL TUBE

Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of the Bogomolet's National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Background: Tracheal injuries are uncommon but pose significant risks in anesthesiology and critical care. These injuries primarily occur due to the direct mechanical impact, often linked to the excessive pressure from the intubation tube's cuff. This study aims to assess the actual cuff pressure in intubated patients during surgeries, examine how these measurements correlate with anesthesiologists' subjective evaluations, and compare various cuff inflation techniques.

Methods: The study included 90 patients, divided into two groups of 45 each. For the experimental group, the cuff was inflated using the «minimum leakage» method, while the control group used palpation to gauge the required pressure. The actual cuff pressure for both groups was determined using a mechanical manometer connected to the cuff.

Results: The mean pressure in the experimental group was 30.4 ± 4.9 cm H₂O (2.98 ± 0.48 kPa), significantly lower than the control group's 68.9 ± 23.3 cm H₂O (6.75 ± 2.28 kPa). In the control group, only 2 patients were within the safe pressure range, compared to 23 in the experimental group. **Conclusion:** The palpation method for estimating cuff pressure in intubated patients often does not reflect the actual pressure values. The study highlights the effectiveness of the minimal occlusion volume technique as a non-mechanical method for more accurately measuring and controlling cuff pressure.

Key words: tracheal damage, intubation, operating room safety, minimal occlusion volume technique.

PROKOPIV M.M., SOLYARIK S.O., BODAK L.O.,
OREL M.Y., FRANK M.S.**CASE REPORT: SEROTONIN SYNDROME
IN AN INJURED SERVICEMAN DURING
TREATMENT OF BLAST INJURY**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT

Background. Serotonin syndrome is a life-threatening condition that may be caused by an unanticipated interaction of serotonergic drugs. Medications of this category are routinely prescribed during treatment of blast injury. Their effect on serotonin receptors should be taken into account to prevent the development of serotonin syndrome.

Case description. A patient was transported from another hospital directly to the ICU to continue treatment of consequences of multiple blast injuries of lower limbs and abdomen, complicated by wound infection and clinical depression. Treatment with linezolid and duloxetine combined with repeated surgical interventions with opioid-based anesthesia has resulted in development of the serotonin syndrome, manifesting as tremor and frequent clonic seizures. Complete revision of the prescribed pharmacological therapy as well the approach to sedation and anesthesia has led to a complete resolution of clinical symptoms of this complication.

Conclusion. In this case, improvement was achieved through discontinuation of fluoxetine and linezolid. All unfavorable drug interactions must be taken into account in management of complex blast injury. Limiting opioid use through regional anesthesia and prescription of sedative agents that do not promote serotonin accumulation may prevent the development of serotonin syndrome in such patients.

Keywords: serotonin syndrome, blast injury, sedation, fluoxetine, linezolid, seizures.

INTRODUCTION

Serotonin syndrome is a condition caused by an accumulation of serotonin, commonly caused by an excessive use of serotonergic medications, either through overdose of a single drug or due to an unanticipated interaction of multiple agents [1]. Its milder symptoms, such as tremor, hyperthermia, hypertension, and mental status alteration often get misattributed to other diseases, which may lead to both initiation of inappropriate treatment and continuation of serotonergic medications, eventually leading to manifestation of severe complications: clonic seizures, coma and life-threatening hyperthermia [2]. True incidence of serotonin syndrome is difficult to estimate, with US-based studies reporting 0.07 %-0.19 % among patients receiving at least one serotonergic agent with a decrease of prevalence during the study

period [3]. At the same time, overall incidence is projected to increase with an increasing use of serotonergic drugs in clinical practice [4]. A similar trend may be expected in Ukraine, owing to the sharp rise in psychological trauma caused by the experiences related to war, often requiring prescription of serum serotonin reuptake inhibitors.

Excessive stimulation of serotonin (5-HT) receptors may occur through the following mechanisms: increased serotonin synthesis, increased serotonin release from the presynaptic vesicles, inhibited serotonin metabolism, sensibilization of postsynaptic receptors, effect of serotonin agonists [5]. It should be noted that medications that produce such effects are not necessarily used in clinical practice for their serotonergic properties and may therefore go unrecognized as a potential trigger. Such medications

Для кореспонденції: СОЛЯРИК СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ – к.м.н., асистент кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця, тел. +380679148281, solyarik@gmail.com

include, but are not limited to fentanyl, procaine, linezolid, dextromethorphan, diphenhydramine.

No single laboratory test may confirm the diagnosis of serotonin syndrome. An approach to its identification is usually aimed at identification of a potential cause (for example, detection of a serotonergic agent in serum or markers of impaired drug metabolism which may have resulted in accumulation of a properly prescribed medication) supplemented by an objective evaluation of the patient. Multiple standardized tools have been developed to confirm the diagnosis – Sternbach, Radomski and Hunter criteria, with the latter being the most prominent, although not necessarily superior [6, 7].

Table 1. Hunter Serotonin Toxicity Criteria. One fulfilled criterion confirms the diagnosis.

In the presence of a serotonergic agent:
1. Spontaneous clonus.
2. Inducible clonus AND (agitation OR diaphoresis).
3. Ocular clonus AND (agitation OR diaphoresis).
4. Tremor AND hyperreflexia.
5. Hypertonia AND temperature > 38°C AND (ocular clonus OR inducible clonus).

CASE DESCRIPTION

A 40-year-old male patient was transferred directly to the ICU on June 24th, 2024, via medical evacuation following battlefield injury on June 18th 2023. Initial diagnosis – blast injury, gunshot wound of the anterior abdominal wall, shrapnel injury and bilateral perforating gunshot fractures of the middle third of both femurs, external fixation devices, soft tissue defects. Multiple surgical interventions, repeated debridement and VAC placements were performed during the following two months, with fentanyl being the chief analgesic agent during interventions and within the ICU. Changes in patient's mood were noted and he was evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), scoring 16 points, which warranted the prescription of duloxetine 60 mg daily on July 30th, 2023. Wound infection was suspected and confirmed via bacteriological examination of an intraoperatively collected sample. *A. baumannii*, *K. pneumoniae* susceptible to polymyxin E as well as *C. striatum* susceptible to linezolid were isolated. Antibiotic therapy prescribed on August 4th, 2023, consisted of colistin 2g / day, rifampicin 2g / day and linezolid 600 mg/day.

On August 6th, 2023, 20:40 an intention tremor was noted, which has transitioned into a rest tremor within an hour with no alteration in mental status. Intravenous infusion of diazepam 10 mg has resulted in a mild improvement in patient's condition. Following

examination by a neurologist has confirmed the persistence of the intention tremor, polyneuropathic sensitivity disorder, end-point nystagmus with no other remarkable findings. Interpreting available data, patient's condition was initially attributed to posttraumatic encephalopathy with focal seizures.

Similar seizures have then occurred on August 7th, 18:30 and 22:45, August 8th 2:00, each temporarily treated with diazepam 20 mg and magnesium sulfate 25 % 10 ml. A multidisciplinary consilium was conducted and serotonin syndrome was diagnosed based on the presence of focal seizures, recent initiation of treatment with SSRI and MAO inhibitors, fulfillment of Sternbach and Hunter criteria. Duloxetine and linezolid were immediately discontinued.

In the following three days, a total of 10 seizure episodes were observed, some occurring consecutively and lasting up to 20 minutes in total. Diazepam was used to interrupt those episodes with thiopental being supplemented in select cases. A continuous intravenous infusion of dexmedetomidine 1 mcg/kg/hr was initiated, titrated to maintain a RASS score of -1/-2, resulting in a gradual regression in duration and frequency of seizures, with the last episode being registered on August 12th, lasting less than a minute. Treatment of gunshot injuries was continued with minimal use of opioid agents, now favoring single-shot peripheral nerve blocks for surgical interventions and on-demand analgesia within the ICU. Additional diagnostic methods employed during the period between 8th and 12th of August included: psychiatrist's consultation – PTSD suggested as an additional diagnosis; CT scan – unremarkable; EEG – disorganized bioelectrical activity, unspecific diffuse slowing, diminished reactivity to afferent stimuli. Absence of typical epileptiform activity.

DISCUSSION

The drugs that are not viewed primarily as serotonergic are easy to dismiss as “minor” factors in a problem, caused first and foremost using antidepressants. Discontinuation of such secondary triggering agents may in certain scenarios appear unjustified when considering the risks and benefits (e.g. an ongoing antibiotic therapy of a resistant bacterial infection). In our report, we would like to highlight the role of one of these miscellaneous drugs (linezolid) as a likely major component in SS development. Similar cases of rapid onset of SS shortly after the initiation of linezolid treatment have been described [8], although a broader analysis did not detect an increased risk for this category of patients [9]. Another point of concern is demonstrated by a delay in recovery in our patient, with life-threatening seizures persisting for several days despite an immediate and complete discontinuation of all serotonergic agents following diagnosis. Such possible clinical course must be

considered when weighing the risks of selective or late trigger withdrawal.

Despite its rarity, SS is relatively well understood, with a wide range of data on high-risk populations easily available. A new category of vulnerable patients is now emerging in Ukraine, where a unique mixture of conditions facilitates the creation of a perfect scenario for iatrogenic SS development. These are: the nature of a protracted ground invasion, inevitably contributing to a large amount of complex blast injury susceptible to infection and pain chronification; liberal and often uncoordinated use of antibiotics and opioids on all stages of medical evacuation; prevalence of psychoneurological disturbances that are now being treated with widely available antidepressants. While this blend of risk factors is being commonly observed in wounded Ukrainian soldiers, reports of SS are extremely rare, possibly owing to misattribution of mild symptoms to other diseases, particularly PTSD, cranial injury, sepsis, and substance withdrawal. In-depth research involving this group of patients is hardly feasible in current conditions, but individual vigilance in serotonergic drug prescription may still improve patient outcomes.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /

All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 18.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 16.02.2024

Прийнято до друку / Accepted: 29.02.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.03.2024

REFERENCES

- [1] Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/> (Accessed March 7, 2024)
- [2] Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Serotonin syndrome. *Am J Emerg Med.* 2022 Nov;61:90-97. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.030
- [3] Nguyen CT, Xie L, Alley S, McCarron RM, Baser O, Wang Z. Epidemiology and Economic Burden of Serotonin Syndrome With Concomitant Use of Serotonergic Agents: A Retrospective Study Utilizing Two Large US Claims Databases. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2017 Dec 28;19(6):17m02200. doi: 10.4088/PCC.17m02200
- [4] Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res.* 2019 Sep 9;12:1178646919873925. doi: 10.1177/1178646919873925
- [5] Mikkelsen N, Damkier P, Pedersen SA. Serotonin syndrome-A focused review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2023 Aug;133(2):124-129. doi: 10.1111/bcpt.13912
- [6] Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003 Sep;96(9):635-42. doi: 10.1093/qjmed/hcg109
- [7] Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, Ott M. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome – a meta-analysis of cases. *BMC Neurol.* 2016 Jul 12;16:97. doi: 10.1186/s12883-016-0616-1
- [8] Hasani R, Sarma J, Kansal S. Serotonin Syndrome Induced by Combined Use of Sertraline and Linezolid. *Anesth Essays Res.* 2019 Jan-Mar;13(1):188-190. doi: 10.4103/aer.AER.173_18
- [9] Bai AD, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants. *JAMA Netw Open.* 2022 Dec 1;5(12):e2247426. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.47426

ПРОКОПІВ М.М., СОЛЯРИК С.О., БОДАК Л. О., ОРЕЛ М.Я., ФРАНК М.С.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СЕРТОНІНОВОГО СИНДРОМУ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦЯ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме

Вступ. Серотоніновий синдром є життєзагрозливим станом, що може виникнути унаслідок непередбаченої взаємодії серотонінергічних препаратів. Медикаменти цієї категорії рутинно призначаються при лікуванні мінно-вибухової травми у рамках стандартної терапії. Урахування їх впливу на серотонінові рецептори може дозволити попередити розвиток серотонінового синдрому у пацієнтів високого ризику. Опис випадку. Пацієнт був доставлений у ВАІТ для продовження лікування наслідків можливих мінно-вибухових уражень нижніх кінцівок та черевної стінки, ускладнених інфекцією та проявами депресії. На тлі призначеної антибактеріальної та антидепресантної терапії в умовах частих повторних хірургічних втручань з опіоїдним знеболенням, у пацієнта розвинувся серотоніновий синдром, що переважно проявлявся як тремор та клонічні судоми. Повний перегляд фармакотерапії та підходу до седації та анестезії сприяв повному розрешенню клінічних проявів цього ускладнення. Висновки. У описаному випадку до покращення стану призвела відміна флуоксетину та лінезоліду. При довготривалому лікуванні наслідків бойових травм слід враховувати усі потенційні небажані взаємодії лікарських засобів. Обмеження використання опіоїдів за рахунок регіонарної анестезії та надання переваги седативним засобам, що не сприяють накопиченню серотоніну можуть попередити розвиток серотонінового синдрому у пацієнтів цієї категорії.

Ключові слова: серотоніновий синдром, мінно-вибухова травма, седація, флуоксетін, лінезолід, судоми.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

ПРОКОПІВ М.М. – лікування хворого, коректура рукопису, загальне керівництво,

СОЛЯРИК С.О. – лікування хворого, аналіз даних, загальне керівництво,

БОДАК Л. О. – лікування хворого, збір даних, написання рукопису,

ОРЕЛ М.Я. – збір та обробка даних, написання рукопису,

ФРАНК М.С. – редагування та написання рукопису.