



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 2 (39) 2020

15 000 примірників*

Передплатний індекс 49561



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Олександр Усенко

**Принципи хірургічного
лікування хронічного
панкреатиту**

Читайте на сторінці **16**



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Михайло Нечитайло

**Сучасні аспекти хірургічного
лікування нефункціонуючих
нейроендокринних пухлин
підшлункової залози**

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,
професор

Олександр Тищенко

**Успешное
хирургическое лечение
гигантской десмоидной
опухоли брюшинного
пространства**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,
професор

Олексей Нестеренко

**Особенности
противомикробной терапии
вирусно-бактериальных
пневмоний у пациентов
с коронавирусной болезнью
2019 года (COVID-19)**

Читайте на сторінці **10**



**Американський коледж
хірургів**

**Клінічні рекомендації
щодо ведення
пацієнтів із невідкладними
захворюваннями
в загальній хірургії в умовах
пандемії COVID-19**

Читайте на сторінці **2**



Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатордозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.
Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію, допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН® 300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05.
Показання. Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним ацетилсаліцилової кислоти, для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черездіагічне коронарне втручання (ЧКВ). Протипоказання. Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуносередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність злоякісного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очі, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН® 300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатордозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. Спосіб застосування та дози. Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручання, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів в екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. Побічні реакції. Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіж, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). Застосування у період вагітності або годування груддю. Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоймовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН® 300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією. Інформація для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z, Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатордозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

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

SAUA.ENO.18.02.0087(1)а (6 December 2019)

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Тематичний номер
Виходить 5 разів на рік



Клінічні рекомендації щодо ведення пацієнтів із невідкладними захворюваннями в загальній хірургії в умовах пандемії COVID-19

Дані рекомендації містять клінічні поради хірургам щодо ведення пацієнтів в умовах пандемії COVID-19, які мають ургентне загальнохірургічне захворювання, із вибором найбільш прийнятної для здоров'я пацієнта тактики, що заснована на оцінці ризиків для загальної популяції (з точки зору клінічного стану, стану здоров'я пацієнта, обсягу лікарняних ресурсів). Для хворих, які визначені як позитивні на COVID-19 або мають високу клінічну підозру на інфікування, кращим вибором є консервативне лікування, якщо це можливо і безпечно для них. В іншому випадку, якщо операція є необхідною, слід застосовувати відповідні засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) та вживати запобіжних заходів для захисту медичного персоналу.

Американський коледж хірургів із величезною пошаною та довірою ставиться до професійної позиції наших колег. Надана інформація не повинна сприйматися як жорсткі настанови й не покликана витіснити клінічне мислення або перешкодити розвитку консенсусу щодо інституційних та місцевих підходів до клінічних рекомендацій. Адже існує велика невизначеність навколо цієї пандемії, і ситуація весь час змінюється й відрізняється у різних регіонах.

Цілком імовірно, що наведені нами стратегії в майбутньому можуть змінитися, оскільки із часом збільшується наше розуміння унікальних проблем, викликаних COVID-19 у кожній країні, державі та в галузі охорони здоров'я.

Керівні принципи

- Метою є надання своєчасної хірургічної допомоги пацієнтам з ургентними та невідкладними хірургічними захворюваннями, що передбачає оптимізацію лікарняних ресурсів (зокрема, забезпечення госпітальними ліжками та ліжками відділення інтенсивної терапії, ЗІЗ, апаратами штучної вентиляції легень), та збереження здоров'я медичного персоналу.

- Дані рекомендації не є заміною раціональної хірургічної тактики.

- Хірургічні маніпуляції та операції слід проводити у випадку, якщо їх відтермінування, ймовірно, призведе до подовження терміну перебування хворого у стаціонарі, збільшить імовірність наступної госпіталізації або зашкодить пацієнту.

- Для пацієнтів, у яких спроби консервативного ведення хірургічного захворювання виявились невдалими, слід розглядати хірургічне втручання з метою зменшення подальшого використання лікарняних ресурсів.

- Мультидисциплінарні спільні рішення щодо планування хірургічних операцій мають ухвалюватися в контексті наявних інституційних ресурсів, які згодом можуть змінюватися і швидко розвиватись.

<https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/review-committee>

Розгляд конкретних хірургічних захворювань Гострий гемороїдальний тромбоз/некроз

Більшість гострих гемороїдальних захворювань можна вести консервативно на підставі прийнятого хірургом рішення. За можливості може бути доцільним лікування під місцевою анестезією в амбулаторних умовах. Невідкладні хірургічні маніпуляції мають бути проведені в разі значної кровотечі та тяжкого перебігу захворювання або за відсутності ефекту від консервативних заходів.

Періанальний або параректальний абсцес

Лікування поверхневих та локалізованих періанальних абсцесів полягає у їх розтині та дренуванні із застосуванням місцевої анестезії на підставі звичайних хірургічних показань. Лікування параректальних абсцесів має проводитись в умовах операційної й не має бути відтерміноване, щоб забезпечити адекватне початкове дренування, запобігти поширенню інфекції та скоротити термін перебування пацієнта у стаціонарі. За умови якщо операційна зала недоступна, черезшкірний дренаж слід розглядати як альтернативний та тимчасовий захід.

Інфекції м'яких тканин

Лікування поверхневих та локалізованих абсцесів полягає у їх розтині та дренуванні із застосуванням

місцевої анестезії. Великі абсцеси або абсцеси із залученням у патологічний процес м'язів бажано лікувати в умовах операційної для забезпечення належного початкового дренажу та скорочення терміну перебування пацієнта у стаціонарі. За наявності ризику некротизуючих інфекцій м'яких тканин слід провести невідкладну хірургічну санацію.

Гострий некротичний панкреатит

Антимікробну терапію слід застосовувати в тому разі, якщо підтверджений інфікований некроз. Рекомендовано підхід «step up» («крок вгору»), який включає в себе: черезшкірне дренування, ендоскопічну хірургічну обробку або за допомогою інтервенційних рентгенологічних методів (при цьому останні можуть мати перевагу у пацієнтів з інфекцією COVID-19 через ризик аерозолізації під час ендоскопії) із подальшим лапароскопічним або відкритим оперативним дренуванням, якщо немає інших доступних варіантів (Van Santvoort H.C., Besselink M.G. et al., 2010).

Пневмоперитонеум, ішемія кишечника, кишкова непрохідність

Пацієнтам, які мають підозру на перфорацію кишечника, його ішемію, заворот або непрохідність, що є вторинною внаслідок защемленої киля, має бути проведено невідкладне оперативне втручання. Консервативне лікування пацієнтів із спайковою непрохідністю тонкої кишки має проводитись згідно зі звичайними рекомендаціями.

Неускладнений апендицит

Існують певні докази, які дозволяють припустити, що ведення пацієнтів із неускладненим апендицитом може бути консервативним із застосуванням внутрішньовенних антибіотиків із подальшим переходом на пероральний їх прийом. Високий рівень неефективності консервативного методу (30-50%) відзначався за наявності апендикулярних каменів та за умови поширення патологічного процесу за межі правого нижнього квадранту живота, виявленого за допомогою комп'ютерної томографії. Пробний курс антибіотикотерапії може бути проведений за рішенням хірурга, прийнятого з урахуванням особливостей стану пацієнта. Амбулаторна лапароскопічна апендектомія, ймовірно, може бути пов'язана з меншою тривалістю перебування пацієнта в умовах лікарні. Тривалість стаціонарного лікування має бути визначена з огляду на лікарняні ресурси й має ґрунтуватися на рішенні хірурга (Frazee R.C., Abernathy S.W. et al., 2014; Mahida J.B., Lodwick D.L. et al., 2016).

Ускладнений апендицит

Лікування ускладненого апендициту може проводитись відповідно до звичайних рекомендацій. Тобто усі пацієнти повинні отримувати антибіотики внутрішньовенно до поліпшення клінічного стану з подальшим переходом на пероральний прийом. Пацієнтам з апендикулярним абсцесом необхідно провести черезшкірне дренування. Пацієнтам з ознаками перфорації можна проводити черезшкірне дренування або оперативне втручання залежно від тяжкості їхнього стану. Пацієнтам, у яких консервативне лікування виявилось неефективним, необхідно виконати оперативне втручання.

Симптомна жовчнокам'яна хвороба

Ведення пацієнтів із симптомною жовчнокам'яною хворобою та хронічним холециститом полягає

у застосуванні знеболювальної терапії. За можливості хірургічне лікування необхідно відкласти й провести у плановому порядку. У разі наростання симптомів, а також за наявності в пацієнта рефрактерного до знеболювальної терапії больового синдрому слід розглянути лапароскопічну холецистектомію.

Холедохолітіаз

У пацієнтів із холедохолітіазом без ознак холангіту можна дотримуватись очікувальної тактики. У разі наявності великих каменів або за неможливості самостійного їх виходу рекомендовано виконати ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) зі сфінктеротомією із подальшою відтермінованою плановою холецистектомією. Зверніть увагу, що в пацієнтів з інфекцією COVID-19 необхідно вжити відповідних запобіжних заходів при проведенні ЕРХПГ, оскільки вона вважається аерозольпродукуючою маніпуляцією.

Гострий холецистит

Здоровим пацієнтам із гострим холециститом має бути виконана лапароскопічна холецистектомія з метою мінімізації терміну перебування у стаціонарі. Якщо пацієнт має високий ризик негативних наслідків після оперативного втручання або операційна зала недоступна, необхідно розглянути можливість внутрішньовенного застосування антибіотиків. Пацієнтам, у яких після використання антибіотиків клінічний стан не покращується, а також у пацієнтів з ознаками сепсису слід виконати черезшкірну холецистостомію додатково до внутрішньовенного застосування антибіотиків.

Холангіт

Пацієнти з висхідним холангітом зазвичай відповідають на лікування антибіотиками широкого спектра дії та проведені належні реанімаційні заходи. Для пацієнтів, у яких клінічний стан не покращується, а також пацієнтам із сепсисом показана ЕРХПГ та сфінктеротомія. У разі підозри на супутній холецистит може бути виконана черезшкірна холецистостомія. Зверніть увагу, що в пацієнтів з інфекцією COVID-19 необхідно вжити відповідних запобіжних заходів при проведенні ЕРХПГ, оскільки вона вважається аерозольпродукуючою маніпуляцією. Холецистектомія має бути відтермінована.

Дивертикуліт

Зазвичай ведення неускладненого дивертикуліту включає внутрішньовенне введення антибіотиків із переходом на пероральний їх прийом. Пацієнти із гнійним та каловим перитонітом із дифузним пневмоперитоніумом потребують ургентної хірургічної допомоги. При дивертикуліті класу I-II за класифікацією Hinchey слід проводити черезшкірне дренування з додатковою антибактеріальною терапією. Пацієнтів із флегмоною можна успішно лікувати за допомогою антибіотиків, а черезшкірне дренування має бути відкладене у випадку розвитку абсцесу. Пацієнти, у яких консервативні методи не призвели до поліпшення стану, потребують оперативної хірургічної допомоги.

Підготував **А.К. Новоскольцев**

За матеріалами: American College of Surgeons / COVID-19 Guidelines for Triage of Emergency General Surgery Patients, March 25, 2020.



Рекомендації Американського товариства колоректальних хірургів щодо профілактики венозної тромбоемболії у колоректальній хірургії

Венозна тромбоемболія (ВТЕ), що включає тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), є поширеним ускладненням будь-якої великої операції.

Попередні аналізи рандомізованих досліджень показали, що серед пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці, ТГВ розвинувся у 30% випадків порівняно з 20% пацієнтів загальної хірургії [3]. Хоча ВТЕ може стати ускладненням будь-якого хірургічного втручання, пацієнти при колоректальному оперативному втручанні мають більш істотний ризик виникнення цього періопераційного ускладнення з частотою до 9% навіть серед пацієнтів, які отримують медикаментозну профілактику ВТЕ [3]. Це пов'язано з особливостями укладання пацієнта на операційному столі, розсіченням таза та з додатковими факторами ризику, зазвичай наявними у цих пацієнтів, наприклад раніше існуючий запальний процес, зумовлений зловживаннями, неспецифічними виразковими колітами або хворобою Крона [4, 5]. Хоч увага клініцистів і сфокусована на профілактиці ВТЕ в осіб із зловживаннями новоутвореннями, слід зауважити, що в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника у 2-3 рази збільшується ризик ТГВ та ТЕЛА порівняно із загальною популяцією [6]. Результати багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження показали, що в пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці, частота проксимального ТГВ (із залученням підколінної вени та/або вен, розташованих проксимальніше від неї) складає 2,6-2,8% [3]. Майже у третини хворих на ТГВ розвиваються віддалені ускладнення. Наприклад, пост-тромбофлебітичний синдром може виникнути через кілька років після епізоду ТГВ і бути пов'язаний із болем та набряком нижніх кінцівок, виразково-трофічними змінами, що навіть може призвести до інвалідизації пацієнтів [10, 11]. Тромбоемболія легеневої артерії залишається найбільш імовірною, хоч і не дуже частою потенційною причиною смерті хірургічних пацієнтів [7].

Метою розроблених рекомендацій є представлення та аналіз доказової бази щодо передопераційної оцінки ризику ВТЕ та ефективної тромбопрофілактики у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці.

Дані рекомендації доповнюють попередні настанови, опубліковані Американським товариством колоректальних хірургів (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS) у 2006 році [12].

Рекомендації

- Рекомендовано використовувати моделі оцінки ризику ВТЕ для вирішення питання її профілактики в пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці (клас рекомендацій 2, рівень доказовості А).

Для вибору тактики ефективної та безпечної тромбопрофілактики необхідно враховувати специфічні для пацієнта фактори ризику виникнення тромбозу або кровотечі, а також особливості хірургічного втручання. Факторів ризику ВТЕ є чимало, і більшість госпіталізованих пацієнтів матимуть щонайменше один із них, а 40% хворих — 3 та більше [15]. Фактори ризику можуть бути специфічними для пацієнта, захворювання або оперативного втручання і можуть бути модифікованими чи тимчасовими або ні (табл. 1). Існують різні методології, за допомогою яких можна кількісно оцінити ризик розвитку ВТЕ.

Дев'яте видання American College of Chest Physicians (ACCP) «Антитромботична терапія та профілактика тромбозів» [7] містить нові рекомендації щодо профілактики ВТЕ у хірургічних пацієнтів неортопедичного профілю й описує, зокрема, стратифікацію ризику ВТЕ у пацієнтів, які перенесли загальнохірургічні операції на органах черевної порожнини та таза. Описано дві моделі оцінки ризику ВТЕ, за допомогою яких виділяють групи дуже низького, низького, середнього та високого ризику (табл. 2). Перша модель, шкала Rogers, базується на дослідженні понад 183 тис. пацієнтів й оцінює величину ризику, враховуючи незалежні предиктори ВТЕ, такі як: тип операції, кваліфікація лікаря та час, необхідний на проведення операції (work-relative value units), параметри пацієнта та лабораторні показники [16]. Друга модель, шкала Caprini, простіша у використанні, базується на різних факторах ризику ВТЕ й була валідована в ретроспективному аналізі [17-19].

Дорослі пацієнти, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці, найчастіше мають дуже високий ризик ВТЕ через свій вік, показання до операції та необхідний об'єм хірургічного втручання, із базовим 6% ризиком розвитку періопераційної симптоматичної ВТЕ. Важливість включення тієї чи іншої моделі оцінки ризику в процес прийняття рішень демонструється численними дослідженнями із впровадження профілактики ВТЕ [20, 21].

Отже, рекомендовано проводити індивідуальну оцінку ризику розвитку тромбозу

або кровотечі у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці, щоб обрати відповідну тактику профілактики ВТЕ і завдяки цьому мінімізувати захворюваність та смертність від неї.

- Рекомендовано використовувати механічні методи профілактики ВТЕ, що включають ранню мобілізацію та переміжну пневматичну компресію (ППК), у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці (1В).

Механічні методи профілактики ВТЕ включають компресійні панчохи, пристрої ППК та ранню мобілізацію. Ці методи усувають один із компонентів тріади Вірхова — венозний стаз — шляхом збільшення швидкості кровотоку. Результати систематичних оглядів продемонстрували, що частота усіх випадків ТГВ знижується до 65% у хірургічних пацієнтів, яким у якості механічної профілактики застосовували компресійні панчохи [22, 23]. Ці дослідження, однак, не змогли підтвердити або виключити зв'язок між використанням компресійних панчів та зниженням проксимального ТГВ або ТЕЛА. Дослідження, які вивчають ефективність компресійних панчів у пацієнтів соматичного профілю, показали змішані результати. У великому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні при порівнянні ефективності застосування компресійних панчів та звичайного догляду в пацієнтів із гострим інсультом не вдалося підтвердити або виключити зниження фатальної чи нефатальної ТЕЛА або проксимального чи симптоматичного ТГВ при використанні панчів. Крім того, використання компресійних панчів було пов'язано з 4-кратним збільшенням частоти виникнення шкірних ускладнень, таких як розриви шкіри або пухирі [24]. Поєднання застосування компресійних панчів із фармакологічною профілактикою показало зниження на 60% частоти виникнення ТГВ, включаючи безсимптомні та дистальні форми, і на 72% — зниження частоти проксимального ТГВ, але різниця у виникненні ризику розвитку ТЕЛА не була ані підтверджена, ані виключена.

Використання ППК зменшує венозний застій і сприяє фібринолізу. Порівняно з відсутністю профілактики використання ППК асоціюється зі зниженням на 50% симптоматичного та проксимального ТГВ, проте результати не продемонстрували або не виключили впливу на частоту ТЕЛА [23]. Кокранівський огляд 2008 року показав, що порівняно з використанням лише методу ППК застосування комбінованих методів профілактики (ППК та фармакологічна профілактика) значно знизило частоту ВТЕ. Крім того, порівняно із призначенням лише фармакологічної профілактики комбіновані методи значно знижують частоту ТГВ, але вплив на частоту ТЕЛА не визначений [25]. Загалом, слід

використовувати або компресійні панчохи, або ППК, хоча вагомішими є дані, що свідчать на користь ППК, особливо в поєднанні з фармакологічною профілактикою.

Рання мобілізація пацієнтів як стратегія запобігання ВТЕ ґрунтується на тому, що іммобілізовані пацієнти мають високий ризик її розвитку [15, 26]. У нещодавньому дослідженні була реалізована програма ведення пацієнтів, в якій особлива увага приділялася ранній післяопераційній мобілізації, а саме її стандартизації порядку мобілізації, при якому пацієнти починаючи з дня операції повинні були вставати з ліжка не менше 3 разів на день; одночасно проводилася обов'язкова стратифікація ризику ВТЕ. Дослідження показало, що частота після запровадження стандартизованого порядку ВТЕ із поправкою на ризик знизилася. Так, відношення шансів (ВШ) виникнення цього ускладнення зменшилися з 3,41 до рівня 0,94 [27]. Рекомендації щодо профілактики ВТЕ наголошують на ранній мобілізації як основному її компоненті в усіх пацієнтів, тому її необхідно застосовувати в поєднанні із засобами ППК.

- Рекомендовано призначати фармакологічну тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами (НМГ) або низькими дозами нефракціонованого гепарину (НФГ) у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці, мають середній або високий ризик ВТЕ й не мають високого ризику виникнення кровотечі (1А).

Фармакологічні методи профілактики, як правило, включають призначення НМГ або низьких доз НФГ. В огляді більш ніж 70 рандомізованих контрольованих досліджень за участю понад 16 тис. хірургічних пацієнтів [28] терапія низькими дозами НФГ була зумовлена зниженням частоти виявлення ТГВ від 22 до 9% та зменшенням частоти ТЕЛА на 47%. Однак призначення низьких доз НФГ також було пов'язано зі збільшенням на 57% ризику нефатальної масивної кровотечі. Дані метааналізу, в якому порівнювалися призначення НМГ з відсутністю профілактики або із плацебо та НФГ у загальній хірургії, показали, що застосування НМГ знижує ризик клінічної ВТЕ на 70%, але асоціюється з підвищеним ризиком розвитку післяопераційної гематоми (відносний ризик [ВР]=1,88; 95% ДІ 1,54-2,28) [29].

Результати канадського дослідження, в якому брали участь 936 пацієнтів, підтвердило, що застосування НМГ (еноксапарин 40 мг на день) є настільки ж ефективним і безпечним, як і застосування низьких доз НФГ (5000 од. кожні 8 год) у профілактиці ВТЕ після перенесених оперативних втручань із приводу колоректальної патології.

Продовження на стор. 4.

Таблиця 1. Фактори ризику ВТЕ

✓ Хірургічне втручання (анестезія ≥ 2 год)
✓ Ліжковий режим ≥ 4 днів
✓ Травма, онкологічні захворювання, протипухлинна терапія (включає гормональну та хіміотерапію, інгібітори ангіогенезу та променеву терапію)
✓ Існуюча венозна компресія, венозна тромбоемболія в анамнезі
✓ Старший вік
✓ Вагітність і післяпологовий період
✓ Прийом оральних контрацептивів, що містять естрогени, або замісна гормональна терапія, прийом селективних модулаторів естрогенних рецепторів, прийом стимуляторів еритропоєзу
✓ Гострі захворювання, періопераційний інфаркт міокарда, післяопераційні трансфузії, пневмонія
✓ Запальні захворювання кишечника, нефротичний синдром, мієлопроліферативні захворювання, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, ожиріння, сепсис
✓ Висока коморбідність за індексом Чарлсона
✓ Більш тривалий термін перебування в лікарні (>2 днів)
✓ Центральна венозна катетеризація
✓ Спадкова або набута тромбофілія

Таблиця 2. Стратифікація ризику ВТЕ (за відсутності профілактики) при більшості загальних хірургічних втручань, включаючи ендоскопічні

Групи ризику ВТЕ	Орієнтовний базовий ризик за відсутності фармакологічної або механічної профілактики	Оцінка за шкалою Caprini	Оцінка за шкалою Rogers
Дуже низький	$<0,5\%$	0	<7
Низький	1,5%	1-2	7-10
Середній	3%	3-4	>10
Високий	6%	≥ 5	Не відомо

Рекомендації Американського товариства колоректальних хірургів щодо профілактики венозної тромбоемболії у колоректальній хірургії

Продовження. Початок на стор. 3.

Частота виявлення ВТЕ за допомогою венографії становила 9,4% в обох групах, тоді як частота проксимального ТГВ – 2,6% у групі НФГ і 2,8% у групі з НМГ [3]. Кокранівський огляд даних 11 досліджень, у яких порівнювали ефективність застосування низьких доз НФГ та НМГ у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ободовій або прямій кишці, виявив, що обидва методи профілактики були значно ефективнішими, ніж плацебо або відсутність профілактики ВТЕ (ВШ=0,32; ДІ 0,20-0,53) [30, 31]. У 4 дослідженнях, в яких проводилося безпосереднє порівняння застосування низьких доз НМГ і НМГ, обидва методи профілактики показали себе однаково ефективними (ВШ=1,01; 95% ДІ 0,69-1,52).

• **Рекомендовано у пацієнтів із високим ризиком ВТЕ, що підлягають оперативному втручанню на ободовій або прямій кишці, де фармакологічна профілактика протипоказана або раніше була визнана недостатньою, розглянути застосування кава-фільтра (2С).**

На сьогодні проведено недостатньо досліджень, які вивчають використання кава-фільтрів у плановій колоректальній хірургії. У літературі з травматології метааналіз показав значно нижчі шанси розвитку ТЕЛА (ВШ=0,21; 95% ДІ 0,09-0,49) у пацієнтів, у яких було встановлено кава-фільтр, порівняно із групою контролю [34]. Проте аналіз підсумовує, що, з огляду на відсутність супутнього використання фармакологічної профілактики в ході досліджень, не можна зробити безпечних висновків. За результатами відкритого рандомізованого контрольованого дослідження PREPIC [35] за участю 400 пацієнтів із високим ризиком розвитку ТЕЛА із задокументованим проксимальним ТГВ із/без ТЕЛА, які отримували стандартну антикоагулянтну терапію з або без встановлення кава-фільтра, показали, що через 8 років кава-фільтри знижували ризик ТЕЛА, але збільшували ризик ТГВ і не впливали на виживаність. Отже, пацієнтам із протипоказаннями до фармакологічної

профілактики або таким, які незважаючи на застосування останньої перенесли ВТЕ й мають значний ризик розвитку ТЕЛА, перед проведенням операції на ободовій або прямій кишці може бути розглянуто встановлення кава-фільтра [35].

• **Рекомендовано розглянути доцільність подовженої фармакологічної тромбопрофілактики (4 тижні) у пацієнтів, які перенесли резекцію колоректального раку, що є високим ризиком ВТЕ (1В).**

Збільшення використання малоінвазивних методів хірургії та поліпшення програм реабілітації скоротило середню тривалість перебування пацієнта в стаціонарі після колоректальної резекції. Таким чином, багато пацієнтів виписуються до 7-го післяопераційного дня, проте більшість рекомендацій щодо стаціонарної тромбопрофілактики вказують, що її тривалість має бути не менше 7 днів після операції [28, 29]. Хоча ризик ВТЕ є найвищим у перші 2 тижні після операції, він також залишається підвищеним протягом ще декількох тижнів після операції. Agnelli et al. [37] провели проспективне дослідження за участю 2373 пацієнтів, які перенесли оперативне лікування онкологічного захворювання із зареєстрованими, клінічно наявними випадками ВТЕ, і виявили, що ВТЕ була найбільш частою причиною післяопераційної смертності, причому 40% летальних випадків сталися через понад 21 день після операції. Аналіз проведених колоректальних резекцій в умовах Національної програми поліпшення якості хірургії (National Surgical Quality Improvement Program) показав, що рівень ВТЕ після виписки становить 0,67% [38]. Ожиріння, передопераційне використання стероїдів, висока оцінка за класифікацією Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists Classification, ASA Class) й ускладнення перед випискою були пов'язані з подальшим розвитком ВТЕ після виписки. У нещодавній статті, присвяченій Програмі

оцінки результатів та хірургічної допомоги штату Вашингтон, було проаналізовано частоту тромбоемболічних ускладнень і сучасну профілактику ВТЕ після колоректальних операцій [39]. Серед 16 120 пацієнтів частота виникнення ВТЕ протягом 90 днів після операції становила 2,2%, при цьому 39% випадків ВТЕ відзначалися після виписки.

У ряді рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) було розглянуто застосування подовженої тромбопрофілактики (зазвичай НМГ) протягом 28 днів після операції порівняно з менш тривалим стаціонарним протоколом (зазвичай 7-10 днів). Кокранівський огляд цих РКД показав, що частота діагностування ВТЕ після відкритої операції на органах черевної порожнини або тазового дна склала 14,3% у контрольній групі порівняно з 6,1% у групі подовженої тромбопрофілактики (ВШ=0,41; 95% ДІ 0,26-0,63) [33].

Питання щодо переваг подовженої тромбопрофілактики у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну резекцію із приводу колоректального раку, були розглянуті в нещодавньому РКД, у якому 225 пацієнтів були рандомізовані у дві групи: одні отримували терапію гепарином 7 днів, а інші – 28 днів [40]. По закінченні 7 днів терапії пацієнтам було проведено компресійну ультрасонографію, і, якщо ТГВ не було підтверджено, їх було рандомізовано у групи короткої або подовженої терапії. ВТЕ спостерігалася в 9,7% пацієнтів групи короткотривалої терапії й у 0,9% групи подовженої терапії (зниження відносного ризику – 91%; 95% ДІ 0,3-0,99; p=0,005). Значущої різниці в частоті кровотеч між двома групами не було.

Даних щодо ефективності та безпеки призначення подовженої тромбопрофілактики пероральними антикоагулянтами, особливо в пацієнтів загальної та колоректальної хірургії, для розробки клінічних рекомендацій на сьогодні недостатньо.

• **Рекомендовано в лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, які мають високий ризик розвитку ТГВ, розглянути тривалу фармакологічну тромбопрофілактику (2С).**

Останнім часом дедалі більше уваги приділяється проблемі підвищеного ризику розвитку ВТЕ у пацієнтів, які перенесли колектомію із приводу доброякісного захворювання кишечника. Wilson et al. [42] досліджували ризик виникнення ВТЕ у цієї групи пацієнтів, використовуючи дані Національної програми поліпшення якості хірургії (National Surgical Quality Improvement Program). Було виявлено, що найвища частота виникнення ВТЕ протягом 30-денного післяопераційного періоду відзначалася у пацієнтів, які перенесли операцію із приводу виразкового коліту (2,74%) та із приводу колоректального раку (1,74%). У групі виразкового коліту 41% випадків ВТЕ сталось після виписки пацієнтів зі стаціонару. За результатами ще одного нещодавнього клінічного дослідження було виявлено, що 44% стаціонарних хірургічних хворих, у яких виникла ВТЕ, не отримували тромбопрофілактику, що збігає з таким показником у пацієнтів без запальних захворювань кишечника. У цьому дослідженні найбільш частими причинами, з яких не застосовували фармакологічні профілактичні заходи у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, були кровотеча із шлунково-кишкового тракту (21% пацієнтів, що отримували профілактику) та виписка пацієнта (7%) [44]. Попри те що є велика кількість даних, які свідчать про високий ризик розвитку ВТЕ у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, жодне РКД цілеспрямовано не оцінювало ефективність антикоагулянтів у зниженні частоти ВТЕ у цієї категорії пацієнтів або застосування тривалої післяопераційної тромбопрофілактики. Проте у випадках необхідності оперативних втручань у пацієнтів із високим ризиком рекомендується спільне прийняття рішення лікарем та пацієнтом щодо можливостей профілактики цього потенційного ускладнення.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Марія Грицуля**

За матеріалами: Fleming F., Gaertner W. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Colorectal Surgery // Diseases of the Colon & Rectum 61: 1 (2018).



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

У половины не болевших COVID-19 людей есть клетки, способные защитить их от болезни

Новые данные подтвердили, что у тех, кто перенес COVID-19, развивается длительный иммунитет. У половины людей, которые не были инфицированы новым коронавирусом SARS-CoV-2, ученые также нашли иммунные клетки, реагирующие на него.

Новое исследование, опубликованное в журнале Cell, представило ранние доказательства того, что люди вырабатывают длительный иммунитет против нового коронавируса SARS-CoV-2. Кроме того, примерно у половины лиц, не болевших COVID-19, в крови есть клетки, которые потенциально могут защитить от него. Но эта работа не дает доказательств того, что коронавирусной инфекцией нельзя заразиться повторно.

Авторы научной работы провели анализ крови 20 бывшим пациентам, которые выздоровели от COVID-19. У всех участников исследования ученые обнаружили клетки CD4+, которые были «настроены» на SARS-CoV-2, у 70% присутствовали клетки CD8+. У каждого переболевшего были найдены антитела к вирусу.

Клетки CD4+, которые также известны как Т-хелперы, – тип лимфоцитов, задействованных в активации других клеток иммунной системы при реакции на инфекцию. Среди клеток, активации которых они способствуют, есть

В-лимфоциты, вырабатывающие антитела. Клетки CD8+ уничтожают клетки организма, инфицированные вирусами.

Эти данные подкрепляют результаты недавней работы, которая подтвердила наличие антител к коронавирусу практически у всех переболевших.

Также ученые обнаружили, что у многих людей, не болевших COVID-19 (в исследовании это была контрольная группа), есть клетки, которые потенциально могут защищать их от нового коронавируса. У 40-60% лиц, сдававших кровь в 2015-2018 гг., ученые нашли клетки CD4+, способные реагировать на новый коронавирус. Вероятно, они образовались во время обычной простуды, вызванной другими, менее опасными, коронавирусами.

Авторы сообщают, что для получения доказательств того, что эти иммунные клетки дают полную защиту от COVID-19 или помогают организму бороться с этой болезнью, требуются дополнительные исследования. Их результаты согласуются с новым исследованием, в котором антитела человека, перенесшего «атипичную пневмонию», нейтрализовали новый коронавирус SARS-CoV-2.

По материалам: <https://medportal.ru>

Медична газета «Здоров'я України».

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

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

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

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

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

В.Г. Майданик, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

Медична газета «Здоров'я України».

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР ІГОР ІВАНЧЕНКО

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ ЛЮДМИЛА ЖДАНОВА

Адреса для листів:

вул. Генерала Шаповала 2, м. Київ, 03035.

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

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-22

Відділ маркетингу (044) 364-40-27

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

Підписано до друку червень 2020 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053 Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/501

Замовлення №0230. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво КВ №23098-12938ПР від 11.12.2017 р.

Передплатний індекс 49561

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер

«Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29);
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2,
електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 405 грн
- на 6 місяців – 810 грн
- на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 570 грн,

на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн

на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Генерала Шаповала, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медична газета
«Здоров'я України»
з 2003 року

З М І С Т

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Діагностика та лікування COVID-19: досвід китайських лікарів

На сьогодні ми стали свідками невинного поширення пандемії, пов'язаної з новим коронавірусом SARS-CoV-2. Ситуація є загрозовою для всього світу, тому найкращою стратегією для її подолання є обмін досвідом, інформацією та спільна, командна робота. Фахівці Першої клінічної лікарні та Медичного факультету Чжецзянського університету (FANZU) розробили «Довідник із профілактики та лікування COVID-19», в якому зафіксували свій щоденний досвід боротьби з цією інфекцією. Довідник містить поради та рекомендації щодо боротьби з пандемією для медичних працівників по всьому світу. У статті наведено рекомендації з ведення пацієнтів із різним перебігом інфекції COVID-19, запропоновані спеціалістами з Китаю, а також алгоритм для отримання онлайн-консультації щодо її діагностики та лікування у фахівців із FANZU. 9

Особенности противомикробной терапии вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)

А.Н. Нестеренко
В статье представлены особенности патогенеза синдрома полиорганного нарушения при SARS-CoV-2. Обоснована необходимость безотлагательной эмпирической антибактериальной терапии у всех пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. Особое внимание уделено принципам выбора и особенностям применения антибактериальных препаратов в качестве моно- и комбинированной терапии, а также лечению грибковых инфекций у пациентов с COVID-19. Особенности противомикробной терапии вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) 10-12

Плазмовен як препарат вибору

для інфузійної терапії у хворих на COVID-19
У статті проведено обґрунтування застосування збалансованого буферного розчину Плазмовен для інфузійної терапії у хворих на коронавірусну інфекцію COVID-19 з огляду на її патофізіологічні особливості та з урахуванням сучасних рекомендацій щодо її лікування. 13-15

Огляд сучасних тенденцій у нутритивній терапії

24 квітня в режимі онлайн-конференції відбувся науково-практичний семінар «Все про нутритивну терапію у програмі ERAS. Теорія і практика», під час якого провідні анестезіологи та хірурги України висвітлили своє бачення проблем, пов'язаних із нутритивною терапією при різних патологіях, запропонували нові підходи до їх вирішення, а також відповідали на нагальні запитання учасників конференції. Основним спонсором заходу виступила компанія B. Braun®, яка спеціалізується на виготовленні якісних препаратів для ентерального та парентерального харчування. 23

Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на показники

імунної відповіді при онкохірургічних операціях
І.І. Лісний
Прогрес в імунології в останні десятиліття зумовив великий інтерес дослідників до вивчення взаємин між імунологією та гомеостазом. Такий взаємозв'язок є особливо актуальним в онкологічних пацієнтів, які підлягають оперативному лікуванню. Багатьма дослідженнями було показано, що у хворих після травми або хірургічного втручання виявляється депресія імунної системи, особливо її клітинної ланки. Хірургічна травма і стрес, викликані операцією, є одними з головних причин імуносупресії, однак при цьому не враховується фактор анестезії та післяопераційного знеболення. 29

Післяопераційні легеневі ускладнення та «непропорційно висока» смертність у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

Журнал The Lancet опублікував результати європейського дослідження, в якому вивчали частоту легневих ускладнень та смертність від них у пацієнтів із коронавірусною інфекцією COVID-19 у перші 30 днів після хірургічного лікування. Автори порівняли отримані ними дані з результатами попередніх міжнародних досліджень і в підсумку навели предиктори 30-денної післяопераційної смертності в інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів. 39

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

История деятельности и роль профессора Н.Л. Володоса в развитии отечественной и мировой сердечно-сосудистой хирургии

В.И. Троян, А.В. Чинилин, В.А. Прасол 30-32

ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+

IMF

ХІ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

Конгрес внесено до «Регстру з'їздів, конгресів, символічних і науково-практичних конференцій, які пропонуються у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

За підтримки:

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

Міністерства охорони здоров'я України

Київської міської державної адміністрації

Організатори:

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер:

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

16–18 вересня 2020 року

Виставковий центр ACCO International

Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б

ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

25

40

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250

500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

8 000

80

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

3 питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

ДАЙДЖЕСТ
НОВИНИ МЕДИЦИНИ

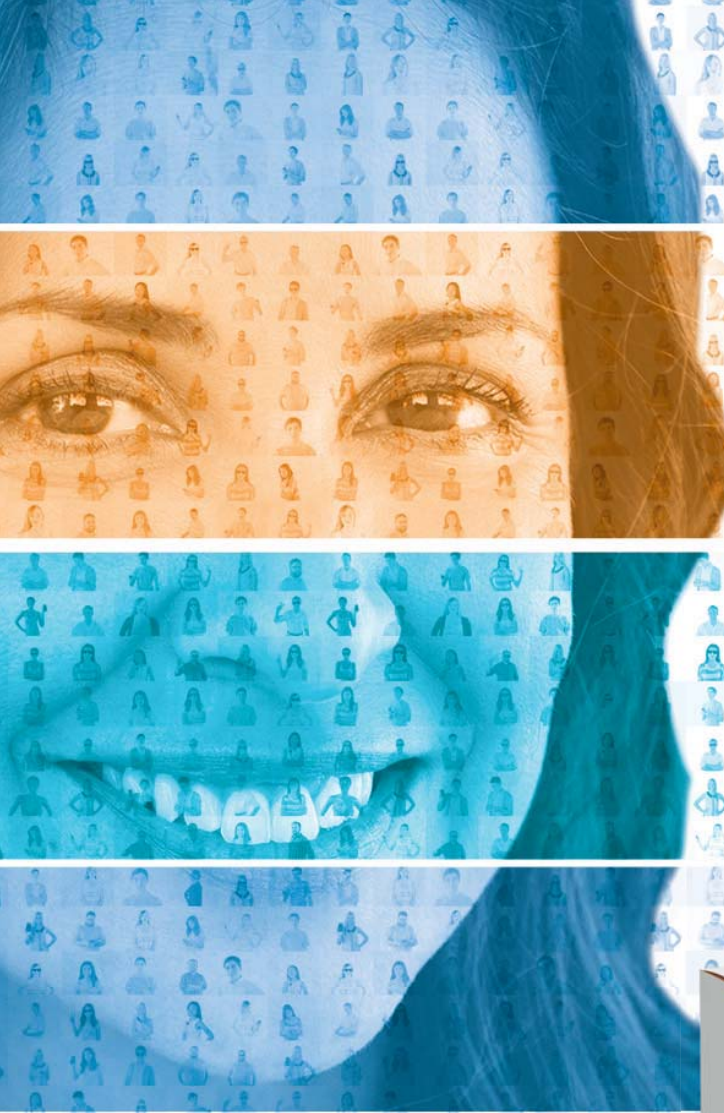
Физическая активность эффективна в борьбе с депрессией и тревожностью на карантине

Американские ученые подтвердили, что достаточная физическая активность может спастись от депрессии и тревожности. Для исследования они опросили людей во время первого месяца карантина.
Крупное исследование настроения во время карантина, проведенное в США, показало, что психическое состояние людей, которые сохранили физическую активность в первые недели изоляции, лучше, чем у тех, чья активность сильно снизилась. Работа еще не прошла рецензирование и не опубликована в научном журнале. Сейчас она размещена на Cambridge Open Engage.
Оставаясь дома, люди обычно становятся менее активными, подтвердил новый обзор. Но он же подчеркнул эффективность физических упражнений в поддержании здоровья психики. Авторы нового исследования расспросили людей о том, как они чувствовали себя в первый месяц карантина, поддерживали ли физическую активность, делали ли упражнения. В исследовании приняли участие около 3 тыс. здоровых некурящих взрослых людей. Опрос был проведен в начале апреля с помощью электронной почты. Опрошенным рассказали о своей физической активности (в том числе – сколько часов в день проводили сидя) и о том, как они упражнялись до и после карантина. Ученых интересовали многие детали, включая то, насколько полной была изоляция, были ли у участников признаки депрессии и тревожности, ощущали ли респонденты счастье.
Далее ученые выделили группы людей по признаку количества упражнений, которые те делали: критерием было соответствие их выработки рекомендуемым 150 минутам упражнений умеренной тяжести. Далее авторы исследования сопоставили настроение участников с интенсивностью упражнений. Ученые обнаружили прямую связь: чем больше упражнений продолжали делать люди на карантине, тем лучше настроение у них было. Эффект от упражнений или их отсутствия был особенно выразительным на примере людей, которые соблюдали полный карантин: не многие из них справились с поддержанием физической активности, они часто сталкивались с депрессией и одиночеством.
«Это очень стрессовый период. Наше исследование показывает, что поддержание, а в идеале увеличение, уровня текущей активности – эффективный метод борьбы со стрессом», – констатировала Силлиан Макдауэл, профессор Тринити-колледжа в Дублине, ведущий автор исследования.

По материалам <https://medportal.ru>

Здоров'я України

7



Депо-Медрол

метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

Солу-Медрол

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол

метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.

60 років застосування¹

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



60 РОКІВ
ДОВІРИ¹



Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> від 05.03.2020. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. 4. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. 5. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігаються: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально — див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При спутному застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх спутному застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально — див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекції; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх спутному застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально — див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиалергічними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 13.05.2017 р., зі змінами від 21.03.2019 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат). Суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або через введення в м'які тканини, через введення в патологічний осередок та пряму кишку. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з аденогенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально — див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтраокулярне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт. Кушингоїдний синдром, гіпотітіїтаризм, синдром відміни стероїдів. афективні розлади, підвищення внутрішньочерепного тиску, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні, підвищення печінкових ферментів (таких як АСТ, АЛТ). Введення *in situ* може призводити до атрофії шкіри та підшкірної клітковини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально — див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно використовувати стерильні методи для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосинавільна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Крім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1438.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузії. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-адренкортикальної осі, метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально — див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикоїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкцій в дельтоїдний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднизолону (синтетичний глюкокортикоїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 856 від 13.04.2020 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.



Діагностика та лікування COVID-19: досвід китайських лікарів

На сьогодні ми стали свідками невинного поширення пандемії, пов'язаної з новим коронавірусом SARS-CoV-2. Ситуація є загрозливою для всього світу, тому найкращою стратегією для її подолання є обмін досвідом, інформацією та спільна, командна робота. Фахівці Першої клінічної лікарні та Медичного факультету Чжецзянського університету (FAHZU) розробили «Довідник із профілактики та лікування COVID-19», в якому зафіксували свій щоденний досвід боротьби з цією інфекцією. Довідник містить поради та рекомендації щодо боротьби з пандемією для медичних працівників по всьому світу. У статті наведено рекомендації з ведення пацієнтів із різним перебігом інфекції COVID-19, запропоновані спеціалістами з Китаю, а також алгоритм для отримання онлайн-консультації щодо її діагностики та лікування у фахівців із FAHZU.

Ключові слова: медичні рекомендації, COVID-19, обстеження, медикаментозне лікування.

Медичні рекомендації при легкому перебігу COVID-19 Загальні

- Повітряна ізоляція, моніторинг насичення крові киснем, киснева терапія за допомогою носової канюлі

Обстеження

- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (мокрота), щодня
- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (кал), щодня
- Загальний аналіз крові, біохімічний профіль, загальний аналіз сечі, загальний аналіз калу + кал на приховану кров, коагулограма + D-димер, аналіз газів крові + молочна кислота, антистрептолізин О (АСЛ-О) + ревматоїдний фактор (РФ) + С-реактивний білок (СРБ) + антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), ШОЕ, тромбозит, група крові за системою АВО + резус-фактор, функція щитоподібної залози, кардіоферменти + кількісний аналіз сироваткового тропоніну, чотири загальних тести, тест на респіраторний вірус, цитокіни, аналіз крові на імуноглобуліни класу G/GM, ангіотензинперетворюючий фермент
- УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки, ехокардіографія і комп'ютерна томографія легень

Медикаментозне лікування

- Арбідол у таблетках по 200 мг перорально 3 рази на день
- Лопінавір/ритонавір 2 таблетки перорально кожні 12 год
- Інтерферон спреї 1 впорскування 3 рази на день

Медичні рекомендації при перебігу COVID-19 середньої тяжкості Загальні

- Повітряна ізоляція, моніторинг насичення крові киснем, киснева терапія за допомогою носової канюлі

Обстеження

- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (мокрота), щодня
- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (кал), щодня
- Загальний аналіз крові, біохімічний профіль, загальний аналіз сечі, загальний аналіз калу + кал на приховану кров, коагулограма + D-димер, аналіз газів крові + молочна кислота, АСЛ-О + РФ + СРБ + АЦЦП, ШОЕ, тромбозит, група крові за системою АВО + резус-фактор, функція щитоподібної залози, кардіоферменти + кількісний аналіз сироваткового тропоніну, чотири загальних

тести, тест на респіраторний вірус, цитокіни, аналіз крові на імуноглобуліни класу G/GM, ангіотензинперетворюючий фермент

- УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки, ехокардіографія і комп'ютерна томографія легень

Медикаментозне лікування

- Арбідол у таблетках по 200 мг перорально 3 рази на день
- Лопінавір/ритонавір 2 таблетки перорально кожні 12 год
- Інтерферон спреї 1 впорскування 3 рази на день
- Фізіологічний розчин 100 мл + амброксол 30 мг, внутрішньовенно 2 рази на день

Медичні рекомендації при тяжкому перебігу COVID-19 Загальні

- Повітряна ізоляція, моніторинг насичення крові киснем, киснева терапія за допомогою носової канюлі

Обстеження

- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (мокрота), щодня
- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (кал), щодня
- Загальний аналіз крові, біохімічний профіль, загальний аналіз сечі, загальний аналіз калу + кал на приховану кров, коагулограма + D-димер, аналіз газів крові + молочна кислота, АСЛ-О + РФ + СРБ + АЦЦП, ШОЕ, тромбозит, група крові за системою АВО +

резус-фактор, функція щитоподібної залози, кардіоферменти + кількісний аналіз сироваткового тропоніну, чотири загальних тести, тест на респіраторний вірус, цитокіни, аналіз крові на імуноглобуліни класу G/GM, ангіотензинперетворюючий фермент

- УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки, ехокардіографія і комп'ютерна томографія легень

Медикаментозне лікування

- Арбідол у таблетках по 200 мг перорально 3 рази на день
- Лопінавір/ритонавір 2 таблетки перорально кожні 12 год
- Інтерферон спреї 1 впорскування 3 рази на день
- Фізіологічний розчин 100 мл + метилпреднізолон 40 мг, внутрішньовенно 1 раз на день
- Фізіологічний розчин 100 мл + пантопразол 40 мг, внутрішньовенно 1 раз на день
- Кальцію карбонат (калтрейт) 1 таблетка 1 раз на день
- Імуноглобулін 20 г, внутрішньовенно 1 раз на день
- Фізіологічний розчин 100 мл + амброксол 30 мг, внутрішньовенно 2 рази на день

Медичні рекомендації щодо ведення критичних випадків COVID-19

Загальні

- Повітряна ізоляція, моніторинг насичення крові киснем, киснева терапія за допомогою носової канюлі

Обстеження

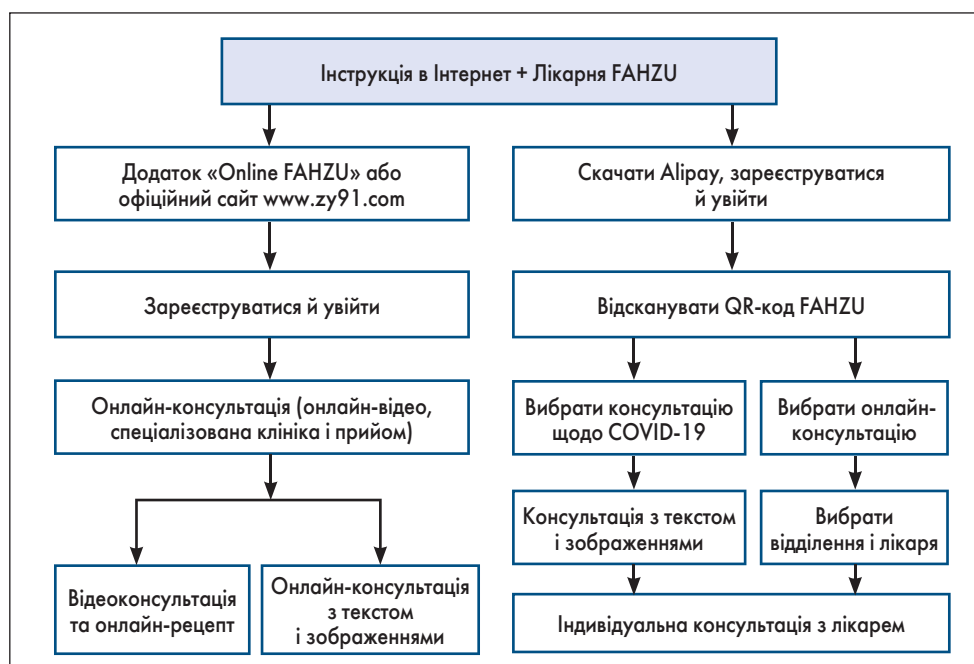
- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (мокрота), щодня
- Виявлення нової коронавірусної РНК 2019 (три ділянки) (кал), щодня
- Загальний аналіз крові, біохімічний профіль, загальний аналіз сечі, загальний аналіз калу + кал на приховану кров, чотири загальних тести, тест на респіраторний вірус, функція щитоподібної залози, електрокардіограма, аналіз газів крові + електроліти + молочна кислота + глютамінсинтетаза (GS), аналіз крові на імуноглобуліни класу G/GM, гемокультура одноразово
- Загальний аналіз крові, біохімічний профіль, коагулограма + D-димер, аналіз газів крові + молочна кислота, натрійуретичний пептид, кардіоферменти + кількісний аналіз сироваткового тропоніну, імуноглобуліну + комплемент, цитокіни, культура мокротиння, СРБ, тромбозит 1 раз на день
- Визначення рівня глюкози у крові кожні 6 год
- УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози та селезінки, ехокардіографія і комп'ютерна томографія легень

Медикаментозне лікування

- Арбідол у таблетках по 200 мг перорально 3 рази на день
- Лопінавір/ритонавір 2 таблетки кожні 12 год (або дарунавір 1 таблетка 1 раз на день)
- Фізіологічний розчин 10 мл + метилпреднізолон 40 мг, внутрішньовенно кожні 12 год
- Фізіологічний розчин 100 мл + пантопразол 40 мг, внутрішньовенно 1 раз на день
- Імуноглобулін 20 г, внутрішньовенно 1 раз на день
- Тимічні пептиди 1,6 мг 2 рази на тиждень
- Фізіологічний розчин 10 мл + амброксол 30 мг, внутрішньовенно 2 рази на день
- Фізіологічний розчин 50 мл + ізопроterenол 2 мг, внутрішньовенно одноразово
- Людський сироватковий альбумін 10 г, внутрішньовенно 1 раз на день
- Фізіологічний розчин 100 мл + піперацилін/тазобактам 4,5 г, внутрішньовенно кожні 8 год
- Суспензія для ентерального харчування (рідина Peptisorb) 500 мл, годування через назогастральний зонд 2 рази на день

За матеріалами Liang Tingbo et al. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment / Zhejiang University School of Medicine, March 2020.

Алгоритм для отримання онлайн-консультації з діагностики та лікування COVID-19



А.Н. Нестеренко, д. мед. н., профессор, заведуючий кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, г. Краматорськ

Особенности противомикробной терапии вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)

В статье представлены особенности патогенеза синдрома полиорганного нарушения при SARS-CoV-2. Обоснована необходимость безотлагательной эмпирической антибактериальной терапии у всех пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. Особое внимание уделено принципам выбора и особенностям применения антибактериальных препаратов в качестве моно- и комбинированной терапии, а также лечению грибковых инфекций у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, левофлоксацин, линезолид, комбинированная антибиотикотерапия, флуконазол, вориконазол.



А.Н. Нестеренко

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в настоящее время доминирует над многими другими проблемами здравоохранения во всем мире. Стремительность развития угрожающего жизни пациентов комплекса клинических синдромов, инициированных инфекцией SARS-CoV-2, требует незамедлительного их устранения — протезирования утраченных и немедленной поддержки критически нарушенных витальных функций, что несколько отодвигает на второй план вопросы этиологического лечения инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений. Однако адекватная стартовая противомикробная терапия вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с COVID-19 требует соблюдения ряда особенностей, принципиально важных в условиях глобального роста устойчивости патогенной флоры к противомикробным препаратам.

Определение COVID-19

В декабре 2019 года новый коронавирус, который получил название SARS-CoV-2 — коронавирус-2 (CoV-2), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome, SARS), привел к вспышке острого респираторного заболевания в Ухане, Китай [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала это заболевание коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). К настоящему времени это инфекционное заболевание приобрело характер пандемии чрезвычайных масштабов. По состоянию на 3 мая 2020 года во всем мире число случаев инфицирования SARS-CoV-2 и заболевших COVID-19 в более чем 80 странах превысило 4 млн, свыше 290 тыс. человек умерли при числе выздоровевших более 1 млн 567 тыс. человек [2].

Патогенез синдрома полиорганного нарушения при инфекции SARS-CoV-2

Вirus SARS-CoV-2 проникает через экспрессированные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 в клетки-мишени — эндотелии сосудов: легких, энтероцитов тонкого кишечника и многих других органов. Репликация вируса приводит к гибели и разрушению этих клеток с массивным высвобождением в сосудистое русло агрессивных провоспалительных факторов, которые активируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, каскад комплемента. Таким образом, тяжелая инфекция SARS-CoV-2 запускает лавинообразный выброс этими клетками провоспалительных

цитокинов — синдром «цитокинового шторма» — генерализованную гипервоспалительную реакцию со стремительным универсальным повреждением эндотелия сосудов провоспалительными цитокинами [3].

Очевидно, что первый орган-мишень этой агрессии — легкие, как единственный орган, который получает весь объем сердечного выброса правого желудочка сердца. Как раз в легких сосредоточена значительная часть всех сосудистых эндотелиальных клеток организма. Свою долю выброса левого желудочка сердца получают органы брюшной полости — печень и кишечник, почки, мышцы, головной мозг, кожа, миокард и другие органы, что приводит к развитию синдрома полиорганного нарушения и требует проведения неотложного целенаправленного комплекса диагностических и лечебных мероприятий. Таким образом, легкие лидируют в каскаде полиорганного нарушения, которые и приводят к развитию летального исхода [4]. Клинические проявления инфекции SARS-CoV-2 по мере нарастания степени поражения легких соответствуют критериям острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) — жизнеугрожающего воспалительного поражения легких, характеризующегося тяжелой гипоксемией, требующей комплекса неотложных мероприятий интенсивной терапии в условиях мониторинга витальных функций.

Патогенез, диагностику и лечение COVID-19 следует рассматривать с позиций и подходов, применимых к сепсису. Именно поэтому все указанные факторы обобщены с позиций медицины, основанной на доказательствах, и представлены в виде стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, изложенных в Руководстве по ведению взрослых пациентов в критическом состоянии вследствие коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) международной организации «Движение за выживание при сепсисе» (Surviving Sepsis Campaign, SSC) [5]. Тактика диагностики, лечения COVID-19 и ее осложнений в Украине регламентированы стандартами и протоколами, утвержденными соответствующими приказами Министерства здравоохранения Украины (№ 762, 852, 953) [6] и составленными на основе актуальных рекомендаций ВОЗ и ведущих мировых профессиональных ассоциаций.

Лабораторные признаки/критерии степени тяжести состояния пациентов

Для COVID-2019 характерен ряд изменений клинико-лабораторных показателей: повышенная концентрация С-реактивного протеина как маркера степени интенсивности системного

воспаления; лейкоцитоз/лейкопения; лимфопения; нейтрофилез; повышение уровня соотношения нейтрофилы/лимфоциты (по клиническому анализу крови); рост активности ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы); повышение уровней билирубина и креатинина — как маркеров органной дисфункции в рамках системной воспалительной реакции — так же, как и у пациентов с сепсисом. Однако в настоящее время не существует ни одного биомаркера или их комбинации, которые были бы достаточно чувствительными и/или специфичными для установления диагноза и прогнозирования клинического течения COVID-2019 [7]. Вместе с тем ряд исследователей обращают особое внимание на повышение уровня концентрации D-димеров в крови как биомаркера критерия тяжести течения COVID-19 и прогнозирования риска смерти [8, 9].

Другие авторы рекомендуют исследовать уровень тропонина в крови как маркера вирусного миокардита — повреждения миокарда компонентами «цитокинового шторма» и прогностического фактора неблагоприятного исхода при COVID-19 [10, 11].

Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендована в динамике всем пациентам, поскольку известно, что вирусная инфекция и пневмония помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития нарушений сердечного ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых существенно влияет на исход. Кроме того, определенные стартовые изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT) требует проведения постоянного кардиомониторинга пациентов в критическом состоянии для контроля кардиотоксичности противомикробных препаратов (противовирусных; антибиотиков — респираторных фторхинолонов, макролидов), антимикотиков (вориконазол, флуконазол) и противомаларийных препаратов, применяемых в настоящее время в качестве этиотропных для лечения COVID-19 и ее осложнений.

Противомикробная терапия

До получения результатов ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 и пока диагноз COVID-19 лабораторно не подтвержден, всех пациентов с клинической картиной тяжелой пневмонии и ОРДС следует вести как пациентов с острой тяжелой внебольничной пневмонией (ВП) согласно принципам, изложенным в Руководстве SSC по ведению взрослых пациентов

в критическом состоянии вследствие коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [5, 12].

Следует немедленно начать стартовую эмпирическую комбинированную антибактериальную терапию (АБТ), поскольку отсрочка назначения антибиотиков на более чем 4 ч статистически значительно повышает риск смерти таких пациентов [13].

Особого внимания требуют к себе пациенты возрастом ≥60 лет с клинической картиной COVID-19, которые нуждаются в госпитализации и относятся к группе высокого риска осложнений и неблагоприятного исхода в связи с иммунодефицитом вследствие каких-либо сопутствующих патологий: онкологического заболевания или сахарного диабета, хронической почечной недостаточности с необходимостью гемодиализного лечения или системных заболеваний соединительной ткани с необходимостью постоянного приема глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов. Для этих пациентов характерна ассоциация возбудителей, 3/4 которых представлены сочетаниями грамположительной и грамотрицательной флоры.

Спектр микробной флоры у таких пациентов включает *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*), *Chlamydomydia pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Haemophilus influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и, довольно редко, *Mycoplasma pneumoniae*. Поэтому при подборе эмпирической терапии у пожилых людей следует ориентироваться на антибиотики, которые эффективны при пневмококковой инфекции, при гемофильной палочке [14], а также при внутриклеточных возбудителях: *Chl. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *M. pneumoniae*.

В связи с этим следует обратить особое внимание на такой препарат, как левофлоксацин. К его достоинствам следует отнести устойчивость молекулы в организме пациента, уникальную биодоступность с максимальной внутриклеточной проницаемостью благодаря связыванию с белками плазмы крови, хорошую переносимость, минимальное количество побочных реакций.

Показания к назначению левофлоксацина в виде монотерапии при лечении пациентов с острой тяжелой ВП: пациенты высокого риска инфекции, вызванной резистентным пневмококком; возраст >65 лет; предшествующее лечение β-лактамами антибиотиками в течение последних 3 мес; алкоголизм; иммуносупрессия, в т.ч. связанная с приемом глюкокортикостероидов; тяжелые сопутствующие патологии — хронические обструктивные

Такие свойства левофлоксацина, как активность в отношении широкого круга вне- и внутриклеточных возбудителей, способность преодолевать распространенные механизмы резистентности основных респираторных патогенов, привлекательный профиль безопасности, удобный режим дозирования (1 раз в сутки), доступность в лекарственных формах как для приема внутрь, так и для парентерального введения объясняют уникальное место левофлоксацина в современных схемах АБТ у взрослых пациентов с ВП. Высокодозовый режим лечения левофлоксацином 750 мг в сутки обоснованно рассматривается как один из возможных путей реализации концепции коротких курсов антибактериальной

Для лечения пациентов с риском инфицирования *P. aeruginosa* необходимо назначать комбинированную антибиотикотерапию – внутривенно антипсевдомонадные цефалоспорины 3-4-го поколений (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим) в сочетании с аминогликозидами, цiproфлоксацином или левофлоксацином. В качестве альтернативы у наиболее тяжелых пациентов следует применять карбапенемы в сочетании с аминогликозидами – тобрамицин (Браксон®), или цiproфлоксацином, или левофлоксацином (Левфлоцин®). Адекватный выбор стартового препарата(ов) и своевременная коррекция АБТ в динамике по результатам регулярных микробиологических исследований повышают

Принципиально важно правильно выбрать способ введения антибактериальных препаратов с учетом особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики. Так, фторхинолон левофлоксацин (Леффлоцин®) 750 мг следует вводить один раз в сутки, что обеспечит высокую пиковую концентрацию антибиотика с большим бактерицидным эффектом, так как бактерицидная активность зависит от соотношения $C_{\max}$ /МИК (минимальная ингибирующая концентрация). Для β -лактамных антибиотиков (цефалоспоринов, пенициллинов), карбапенемов (меропенема, дорипенема) важнее всего время, в течение которого концентрация антибиотика будет

Пациенты с COVID-19 подвержены риску госпитальных инфекций из-за ослабления иммунитета, вызванного как самой вирусной инфекцией, так и применением у них глюкокортикоидов, моноклональных антител, антибиотиков широкого спектра. Необходимо регулярно проводить микробиологические (бактериологические)

Продолжение на стр. 12.

[illegible]

А.Н. Нестеренко, д. мед. н., профессор, заведуючий кафедрою анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, г. Краматорськ

Особенности противомикробной терапии вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)

Продолжение. Начало на стр. 10.

исследования крови, отделяемого дыхательных путей или жидкости бронхоальвеолярного лаважа у данных пациентов, находящихся в критическом состоянии.

При выявлении в бактериологических посевах *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) линезолид, представитель класса оксазолидинонов (отечественный препарат Линелид®), в условиях полиорганной дисфункции почек, сопровождающейся повышенной концентрацией азотистых шлаков в крови, имеет безусловные преимущества перед нефротоксичным гликопептидом ванкомицином. В этих случаях назначают Линелид® по 600 мг внутривенно каждые 12 ч (2 раза в сутки) на протяжении 3 дней.

При выявлении в бактериологических посевах госпитальных штаммов неферментирующих бактерий — *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и/или их ассоциаций, в т.ч. с *Klebsiella pneumoniae*, по результатам полученных данных по чувствительности названных патогенов к антибиотикам назначают целенаправленную комбинированную терапию. Оптимальный вариант у пациентов с нормальной функцией почек: карбапенем (дорипенем по 500 мг посредством пролонгированной 4-часовой внутривенной инфузии 3 раза в сутки) в сочетании с аминогликозидом тобрамицином (Браксон®) в разовой дозе 1 мг/кг массы тела, в разведении на 100 мл 0,9% раствора NaCl или на 100 мл 5% раствора глюкозы каждые 8 ч в течение 30–60 мин под контролем уровня азотистых шлаков в крови и темпа диуреза в мл/кг массы тела в час.

Следует проявлять высокую настороженность в отношении возможного возникновения микотической кандидозной инфекции, вероятность которой крайне высока, если:

- пациенты получают антибиотики широкого спектра действия в течение ≥7 сут;
- пациенты получают парентеральное питание;
- пациенты проходят инвазивные методы обследования или лечения;
- пациенты имеют положительную культуру *Candida* в образцах, полученных из двух или более частей тела;
- у пациентов значительно повышены результаты G-теста.

Кандидозная инфекция у пациентов с COVID-19, которые находятся в критическом состоянии, обусловлена иммуносупрессией и может проявляться: системным кандидозом, включая кандидемию, диссеминированным кандидозом и другими формами инвазивной кандидозной инфекции с поражением брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей; кандидозом слизистых оболочек (полости рта, глотки, пищевода), неинвазивным бронхолегочным кандидозом, кандидурией; генитальным кандидозом (острый

и хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз, баланит); микозом кожи, включая микозы кожи стоп, туловища, паховой области; отрубевидным лишаем; онихомикозом.

В этих случаях показано назначение флуконазола в виде внутривенных инфузий в дозировках, обусловленных и обоснованных клиническими проявлениями кандидозной инфекции.

Следует обратить особое внимание на необходимость для медицинского персонала быть готовым к высокой вероятности возникновения инвазивного микоза — легочного аспергиллеза, если:

- пациенты получают парентерально в течение ≥7 сут мощную противовоспалительную терапию — глюкокортикостероиды и/или рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) — тоцилизумаб, который селективно связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6;
- у пациентов наблюдается агранулоцитоз;
- у пациентов значительно повышены результаты G-теста.

И тем более — если у пациентов с ВП, с хронической обструктивной болезнью легких культура бронхоальвеолярной лаважной жидкости дала рост аспергилл. В случаях проявлений инвазивного микоза — легочного аспергиллеза показано назначение мощных антимикотических препаратов, таких как вориконазол, или же таких препаратов, как позаконазол или эхинокандин [21].

Вориконазол отечественного производства Визеалот® демонстрирует клиническую эффективность в отношении различных видов *Aspergillus*, включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, различных видов *Candida*, включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*. Пациентам с прогрессирующими инвазивными микотическими инфекциями, потенциально угрожающими жизни, Визеалот® следует применять в качестве стартовой терапии.

Перед началом введения препарата Визеалот® и в течение его применения необходимо проводить мониторинг нарушений электролитного баланса, таких как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия, и при необходимости выполнять их коррекцию. Препарат Визеалот® предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Начинают с нагрузочной дозы 6 мг/кг каждые 12 ч в течение первых суток лечения, затем переходят на поддерживающие дозы 4 мг/кг по 2 раза в сутки.

Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно принимают другие лекарственные средства, пролонгирующие интервал QTc. Вориконазол также может повышать концентрации в плазме крови веществ, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4

(некоторые антигистаминные, хинидин), их одновременное применение противопоказано. Вориконазол может подавлять метаболизм ингибиторов ВИЧ-протеазы, как и метаболизм вориконазола может подавляться ингибиторами ВИЧ-протеазы, поэтому необходим тщательный мониторинг пациентов в отношении любых проявлений токсичности этих препаратов и/или отсутствия их эффективности, с возможностью коррекции дозы. Следует избегать одновременного применения вориконазола и низких доз ритонавира (100 мг 2 раза в сутки), если только польза для пациента от применения вориконазола не превышает риск. У пациентов, получающих вориконазол, следует проводить мониторинг на предмет возможного нарушения функции печени и почек. Он должен включать оценку лабораторных показателей — активности трансаминаз, уровня креатинина в сыворотке крови.

Инфузию препарата Визеалот® нельзя осуществлять одновременно с другими средствами для внутривенного введения, используя общую систему-капельницу или канюлю. Визеалот® не следует применять одновременно с любым препаратом крови или любой кратковременной инфузией концентрированных растворов электролитов, даже если инфузия обоих растворов осуществляется через отдельные системы-капельницы для инфузий. При инфузии через многоканальный катетер полное парентеральное питание следует осуществлять через отдельный порт, а не через порт, посредством которого осуществляется инфузия препарата Визеалот®. Продолжительность лечения должна быть как можно более короткой, в зависимости от клинической и микологической реакции пациента [22, 23].

Таким образом, противомикробная терапия вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с COVID-19 требует взвешенного подхода со строгим соблюдением принципов выбора, своевременного начала и контроля эффективности противомикробных препаратов как существенного компонента комплексной интенсивной терапии данной патологии.

Литература

1. Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Feb 17; 105924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081636>.
2. Worldometers COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=instagramcoach1?
3. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020; Vol. 368, Issue 6490. P. 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925. <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/473.long>
4. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med. 2020; 217(6): e20200678. doi:10.1084/jem.20200678 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191310>
5. Alhazzani W., Møller M.H., Arabi Y.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

6. Накази МОЗ України стосовно COVID-19: <https://moz.gov.ua/nakazi-moz?from=&to=&label=COVID>
7. Cheng M.P., Papenburg J., Desjardins M. et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. Annals Of Internal Medicine. 2020. doi: 10.7326/M20-1301 <https://annals.org/aim/fullarticle/2764737/diagnostic-testing-severe-acute-respiratory-syndrome-related-coronavirus-2-narrative>
8. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020. 395(10229):1054–1062. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30566-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30566-3.pdf)
9. Yumeng Yao, Jiatian Cao, Qingqing Wang et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. Critical Care & Emergency Medicine. 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-20850/v1 <https://www.researchsquare.com/article/rs-20850/v1>
10. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32169400>
11. Gregorio Tersalvi, Marco Vicenzi, Davide Calabretta et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. Journal of Cardiac Failure. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
12. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2019;200(7): e45–e67. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201908-1581ST>
13. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію: Вид-ня офіційне / Ю.І. Фещенко, К.О. Белослудцева, О.А. Голубовська та ін. — К., НАМН України, 2016. — 111 с. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pneumonia_guidelines_2016.pdf
14. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. Review // C. Cillóniz, D. Rodríguez-Hurtado, A. Torres Med. Sci. 2018, 6, 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024853/>
15. Chen C.W., Chen Y.H., Cheng I.L., Lai C.C. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Infection and Drug Resistance 2019;12 1353–1361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529031/>
16. Нестеренко О.М., Прокопенко Б.Б., Нестеренко О.О., Воробйова Т.І. Обґрунтування доцільності застосування левофлоксацину 750 мг внутрішньовенно для лікування тяжких негоспітальних пневмоній в умовах стаціонару (огляд літератури) // Медицина невідкладних станів. — 2019. — № 2 (97). — С. 122–131. <http://emergency.zaslavsky.com.ua/>
17. Belforti R.K., Lagu T., Haessler S. et al. Association Between Initial Route of Fluoroquinolone Administration and Outcomes in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia // Clin Infect Dis. — 2016. — Vol. 63. — P. 1–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901867/>
18. Березняков І.Г. Высокодозовые краткие курсы левофлоксацина для лечения больных внебольничными пневмониями: анализ аргументов «за» и «против» // Ліки України. — 2019. — № 2 (228):19–26. http://www.health-medic.com/articles/liki_ukr/2019-03-29/1.pdf
19. Синопальников А.И. Место «респираторных» фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии: фокус на высокодозный режим терапии левофлоксацином // Медицинский совет. 2017;(18):65–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-65-69>
20. Кулабухов В.В. Современные возможности преодоления антибактериальной резистентности у грамотрицательных микроорганизмов / В.В. Кулабухов, А.Г. Чижов, А.Н. Кудрявцев // Приложение к журналу Consilium medicum. Хирургия. — 2011. — № 2. — С. 21–26.
21. Blaize M., Mayaux J., Nabet C., Lampros A., Marcelin A. - G., Thellier M. et al. Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient. Emerg Infect Dis. 2020 Jul [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2607.201603>
22. Blaize M., Mayaux J., Nabet C. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 28;26(7). https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-1603_article.
23. Koehler Ph., Cornely O.A., Böttiger B.W. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. Mycoses. 2020 Apr 27. <https://doi.org/10.1111/myc.13096> & <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.13096>

Плазмовен як препарат вибору для інфузійної терапії у хворих на COVID-19

У статті проведено обґрунтування застосування збалансованого буферного розчину Плазмовен для інфузійної терапії у хворих на коронавірусну інфекцію COVID-19 з огляду на її патофізіологічні особливості та з урахуванням сучасних рекомендацій щодо її лікування.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, COVID-19, інфузійна терапія, збалансовані кристалоїдні розчини, Плазмовен.

Актуальність правильного вибору розчинів для інфузійної терапії у хворих із тяжким перебігом COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, викликана коронавірусом SARS-CoV-2, яка була виявлена вперше у грудні 2019 року в м. Ухань, КНР. У 14–20% пацієнтів захворювання COVID-19 має тяжкий перебіг із необхідністю госпіталізації та кисневої підтримки, а близько 5% пацієнтів потребують лікування у відділеннях інтенсивної терапії. У більшості хворих тяжкий перебіг COVID-19 проявляється тяжкою вірусною пневмонією, а також може бути ускладнений гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), сепсисом та септичним шоком, поліорганною недостатністю. До тяжкого перебігу більш схильні пацієнти літнього віку, особливо ті, що мають супутню патологію [1, 4, 14, 15].

Відповідно до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», затверджених наказом МОЗ України від 28.03.2020 № 722 [1], пацієнтам із ГРДС рекомендовано використовувати помірковану рестриктивну стратегію інфузійної терапії, оскільки швидке введення рідини може погіршити оксигенацію, а інтенсивна терапія септичного шоку має включати внутрішньовенне введення кристалоїдних розчинів (переважно 0,9% NaCl та розчину Рінгера). Не рекомендовано використовувати гіпотонічні кристалоїди, крохмалі або желатини. Українські рекомендації аналогічні стандартам лікування COVID-19 Канади [7], Всесвітньої організації охорони здоров'я [14].

Також, згідно з останніми настановами від 28.03.2020, рекомендовано віддавати перевагу використанню буферних/збалансованих кристалоїдних розчинів над незбалансованими (0,9% NaCl) для реанімації пацієнтів із COVID-19 та шоком. Але в разі обмеженого доступу до буферних розчинів 0,9% NaCl залишається раціональною альтернативою [3].

Патофізіологічні особливості тяжких пневмоній: що треба знати для правильної корекції кислотно-основного стану

З огляду на важливість правильного вибору розчину для успішної інфузійної терапії у хворих із тяжкими пневмоніями, особливо у разі розвитку критичних станів, слід звернути увагу на наступні факти. По-перше, використання інфузійних розчинів, що не містять фізіологічної

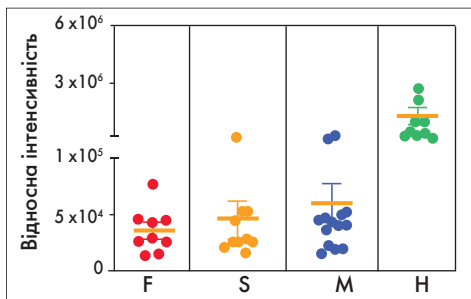


Рис. Відносна інтенсивність яблучної кислоти: F – смертельні випадки; S – пацієнти з вираженою симптоматикою; M – пацієнти з легкою симптоматикою; H – здорові добровольці

буферної основи – бікарбонату (HCO_3^-), сприяє розвитку дилуційного ацидозу, оскільки інфузія подібних розчинів зменшує концентрацію HCO_3^- (буферної основи) у позаклітинному просторі, тоді як парціальний тиск CO_2 (буферної кислоти) залишається сталим. Ступінь дилуційного ацидозу, очевидно, буде залежати від введенного об'єму та швидкості введення. Запобігти розвитку цього стану можна шляхом використання адекватних концентрацій попередників бікарбонату – аніонів (носіїв резервної лужності), що метаболізуються для заміщення HCO_3^- , наприклад аніонів органічних кислот: ацетату (оцтова кислота), лактату (молочна кислота), глюконату (глюкуронова кислота), малату (яблучна кислота) і цитрату (лимонна кислота). Поглинаючи в процесі метаболізму іони H^+ та кисень, ці аніони метаболізуються в печінці (в основному лактат) або у м'язах (в основному ацетат та малат) з утворенням HCO_3^- . З кожного моля окисненого ацетату, глюконату або лактату отримується 1 моль бікарбонату, тоді як при окисненні кожного молю малату отримують 2 моль бікарбонату.

По-друге, згідно з останніми публікаціями [5, 9, 16, 18], що стосуються клінічних характеристик та особливостей перебігу коронавірусної інфекції, викликані SARS-CoV-2, у більшості пацієнтів відзначали лактатацидоз, гіпоксію, патологічні зміни багатьох органів і систем організму за інтенсивного розвитку інфекції.

По-третє, нещодавно опубліковані китайськими вченими результати досліджень стосовно метаболізму та ліпідоміксу [6] виявили метаболічні маркери, які не лише корелюють із тяжкістю COVID-19, а й мають прогностичний характер. Встановлено, що у пацієнтів із COVID-19 суттєво знижується рівень

п'яти метаболітів, а особливо кри-тично – L-яблучної кислоти (малатів) у пацієнтів як у критичному стані, так і з перебігом захворювання середнього та тяжкого ступеня (рис.). L-яблучна кислота забезпечує важливу фізіологічну функцію в організмі – вона є посередником у процесі обміну речовин, відіграє значну роль у генеруванні мітохондріями АТФ як в аеробних умовах, так і в умовах гіпоксії. Крім того, встановлена її ендотеліопротективна дія [8].

Згідно із четвертим фактором, для дезінтоксикаційної терапії пневмоній із перебігом середнього та тяжкого ступеня, а також пневмоній, ускладнених абсцесом, сепсисом або інфекційно-токсичним шоком, рекомендовано використання збалансованих сольових розчинів [2]. Цей факт також був підтверджений результатами дослідження [12], згідно з якими пацієнтам у критичному стані рекомендовано застосовувати збалансовані кристалоїдні розчини. І, як було зазначено вище, відповідно до останніх настанов, для інфузійної терапії у тяжких пацієнтів із COVID-19 також рекомендовано застосування збалансованих кристалоїдних розчинів [3].

Отже, підсумовуючи вищезазначене, за наявності показань до проведення інфузійної терапії у хворих на COVID-19 патогенетично обґрунтованим є використання збалансованих кристалоїдних розчинів, які містять у якості фізіологічної буферної основи малат (L-яблучну кислоту) і не містять лактату.

Порівняльна характеристика кристалоїдних розчинів. Переваги Плазмовену

Для вибору правильного лікарського засобу для інфузійної терапії важливо бути впевненим у тому, чи містить він

необхідні складові компоненти для повноцінного патогенетичного лікування. У таблиці наведені основні кристалоїдні розчини, рекомендовані для застосування у хворих із середнім або тяжким перебігом COVID-19, порівняльна характеристика їхніх компонентів зі складом плазми крові та міжклітинної рідини. Як приклад збалансованих кристалоїдних розчинів у таблиці представлені лікарські засоби Рінгера лактат та Плазмовен.

Плазмовен найбільше фізіологічно відповідає складу плазми крові та міжклітинної рідини, препарат збалансований за складом електролітів, що важливо при проведенні інфузійної терапії у пацієнтів у критичному стані [2, 3, 12]. Також до переваг лікарського засобу **Плазмовен** слід віднести те, що він містить у якості буферних основ ацетат та малат, які мають ряд суттєвих переваг порівняно з іншими аніонами, а саме:

- Витрати кисню (O_2) для утворення бікарбонату нижчі при використанні малату (1,5 моль/моль) та ацетату (2 моль/моль), якщо порівняти з лактатом (3 моль/моль). Метаболізм ацетату викликає утворення лише однієї молекули CO_2 на дві молекули O_2 [13].

- Ацетат заміщує жири як окислювальне паливо без впливу на окислювання глюкози. Він є джерелом енергії, що складає 209 ккал/моль.

- Ацетат і малат метаболізуються у м'язах, натомість як лактат – переважно в печінці.

- Метаболізм ацетату не змінюється у хворих на цукровий діабет, як не змінюється у таких хворих і рівень глюкози та інсуліну. Цей показник не має відмінностей у людей різних вікових груп.

- Олужнювальний ефект ацетату проявляється дуже швидко, і порівняно з лактатом ацетат метаболізується значно швидше. Олужнювальний ефект малату значно повільніший, ніж ацетату, що робить саме комбінацію «ацетат + малат» найбільш доцільною для застосування у хворих із тяжким перебігом коронавірусної інфекції, який характеризується метаболічним ацидозом і гіпоксією; важливим є і швидкий, і відтермінований ефекти щодо нормалізації рН крові у цієї категорії пацієнтів. Крім того, COVID-19 характеризується суттєвим зниженням рівня малатів, які, за результатами останніх досліджень, навіть пропонуються до розгляду як прогностичний маркер негативного розвитку коронавірусної інфекції [6].

Застереження щодо використання лактат-вмісних інфузійних розчинів

До недавнього часу лактат як буферна основа був одним із найбільш часто використовуваних компонентів багатьох інфузійних розчинів, зокрема розчину Рінгера лактату (розчину Хартмана). Проте на сьогодні встановлено ряд недоліків використання лактату, особливо в пацієнтів із підвищеною його концентрацією у плазмі (лактатацидозом).

У процесі основного обміну міокард, м'язи, мозок, слизові оболонки кишечника та еритроцити виробляють за 1 год приблизно 1 моль лактату на 1 кг ваги тіла, і більше половини цієї кількості метаболізується в печінці [10]. Метаболічно

Таблиця. Порівняльна характеристика кристалоїдних розчинів						
Компоненти (в 1 л)	0,9% NaCl	Розчин Рінгера	Розчин Рінгера лактат	Плаз-мо-вен	Плазма крові	Міжклітинна рідина
Катіони:						
Na ⁺ , ммоль	154	147	130	145	130-155	145
K ⁺ , ммоль	–	4	5	4	3,2-5,5	4
Ca ²⁺ , ммоль	–	2,25	1	2,5	2,1-2,9	2,5
Mg ²⁺ , ммоль	–	1	1	1	0,7-1,5	1
Аніони:						
Cl ⁻ , ммоль	154	156	112	127	96-110	116
Лактат, ммоль	–	–	27	–	1-1,1	–
Ацетат, ммоль	–	–	–	24	Міститься екві-валентна кількість бікарбонату (24 ммоль/л)	Міститься екві-валентна кількість бікарбонату (29 ммоль/л)
Малат, ммоль	–	–	–	5		
Інші показники:						
Теоретична осмолярність, мОсм	308	309	276	304	300	300
Потенційний надлишок основ (ВЕро), ммоль	–	-24	+3	0	-3 – +2,5	–
Витрати O ₂ , кількість молекул O ₂ на 1 молекулу основи	–	0	1,8	1,4	–	–

Продовження на стор. 15.

ПЛАЗМОВЕН®

ОПТИМАЛЬНИЙ ЗБАЛАНСОВАНИЙ КРИСТАЛОЇДНИЙ РОЗЧИН^{1,2,3}
ВІД УКРАЇНСЬКОГО ВИРОБНИКА

ТРИМАЙ БАЛАНС!*

ЗБАЛАНСОВАНИЙ
СКЛАД⁴

ЗАПОБІГАЄ
ВИНИКНЕННЮ
МЕТАБОЛІЧНОГО
АЦИДОЗУ⁴

МОЖЛИВІСТЬ
ЗАСТОСУВАННЯ
ДІТЯМ⁴

ВИГОТОВЛЕНО
З ЄВРОПЕЙСЬКОЇ
СИРОВИНИ⁵



Діючі речовини: натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,80 мг, калію хлориду 0,30 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,37 мг, магнію хлориду гексагідрату 0,20 мг, натрію ацетату тригідрату 3,27 мг, L-яблучної кислоти 0,67 мг; **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна рідина. Теоретична осмолярність: 309 мОсм/л; pH: 5,1–5,9. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини для внутрішньовенного введення. Розчини, що застосовуються для корекції порушень електролітного балансу. Електроліти. Код АТХ В05В В01. **Показання.** Заміщення втрат міжклітинної рідини у випадку ізотонічної дегідратації при наявності або загрози ацидозу. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Цей лікарський засіб є ізотонічним розчином електролітів, у якому концентрації електролітів відповідають їх плазмовим концентраціям. Він застосовується для корекції втрат зовнішньоклітинної рідини (тобто втрати води та електролітів у пропорційній кількості). Аніонний склад лікарського засобу являє собою збалансовану комбінацію хлоридів, ацетатів і малатів, що запобігає виникненню метаболічного ацидозу. **Фармакокінетика.** Біодоступність Плазмoven® становить 100 %. Натрій і хлориди розподіляються головним чином у зовнішньоклітинному просторі, у той час як калій, магній і кальцій розподіляються переважно внутрішньоклітинно. Нирки є основним шляхом виведення натрію, калію, магнію і хлориду, хоча незначна кількість електролітів втрачається через шкіру і травний тракт. Кальцій виводиться із сечею і шляхом внутрішньої кишкової секреції приблизно у рівних кількостях. Під час інфузії ацетатів і малатів їхні плазмові рівні зростають до досягнення рівноважних рівнів. Після припинення інфузії концентрації аніонів швидко зменшуються. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої або допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гіпергідратація. Тяжка застійна серцева недостатність. Ниркова недостатність з олігурією або анурією. Тяжкий загальний набряк. Гіперкаліємія в тяжкій формі. Гіперкальціємія. Метаболічний алкалоз. Тяжкий метаболічний ацидоз. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Змішування цього лікарського засобу з медикаментами, що містять карбонати, фосфати, сульфати або тартрати, може призвести до утворення осаду. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення UA/17779/01/01, термін дії з 21.11.2019 по 21.11.2024 р.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

1. [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/C37EE9D262C99E4EC2258416003275D5/\\$file/UA96180101_CED8.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/C37EE9D262C99E4EC2258416003275D5/$file/UA96180101_CED8.mht).

2. Mohamad Hasyizan Hassan, Wan Mohd Nazaruddin Wan Hassan, Rhendra Hardy Mohd Zaini, Wan Fadzlina Wan Muhd Shukeri, Huda Zainal abidin, CHong Soon Eu, Malays J Med Sci. Sep–Oct 2017; 24(5): 83–93 <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.9>.

3. Седінкін В.А. та ін. Збалансовані кристалоїдні розчини в акушерстві // Медицина неотложных состояний. – 2016. - №6(77). – С. 72-75.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Плазмoven®.

5. Станом на лютий 2020 р. за матеріалами реєстраційного дос'є (РП UA /17779/01/01).

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЛАЗМОВЕН®.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності: Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ДАРНИЦЯ

Плазмовен як препарат вибору для інфузійної терапії у хворих на COVID-19

Продовження. Початок на стор. 13.

здорові добровольці, яким болюсно вводили 330 ммоль лактату, демонстрували збільшення споживання кисню майже на 30%. Близько 20% лактату, який виробляється в організмі, використовується у процесі глюконеогенезу, а близько 80% — окислюється.

Лактатацидоз — стан, зумовлений диспропорцією між збільшенням утворення лактату у тканинах та порушенням його метаболізму в печінці [11]. У пацієнтів із вираженою гіпоксією організм не в змозі збільшувати витрати кисню на метаболізм лактату, введенного зовні. Тобто при лактатацидозі розчин Рінгера лактат буде лише посилювати стан уже наявного ацидозу, призводячи до дилуційного ацидозу. Крім того, застосування інфузійних розчинів із лактатом буде перешкоджати можливості його використання як важливого маркера гіпоксії.

Як уже відомо, згідно з останніми публікаціями, у більшості пацієнтів із COVID-19 при тяжкому перебігу захворювання відзначали лактатацидоз, гіпоксію, патологічні зміни багатьох органів і систем організму [5, 9, 16, 18]. Крім того, до тяжкого перебігу COVID-19 більш схильні пацієнти літнього віку, особливо ті, які мають супутню патологію, зокрема декомпенсований перебіг цукрового діабету, пацієнти із хронічними захворюваннями печінки, нирок, хронічними серцево-судинними захворюваннями тощо [4]. Тому саме ця категорія пацієнтів швидше

за інших може мати показання для проведення інфузійної терапії.

Необхідно пам'ятати, що екзогенно введений лактат до 70% використовується як субстрат для глюконеогенезу, тому введення Рінгера лактату може викликати суттєве збільшення концентрації глюкози у хворих на цукровий діабет. З огляду на вищезазначене можна констатувати, що застосування лактат-вмісних розчинів для проведення інфузійної терапії у хворих на COVID-19 може бути зумовлено посиленням ацидозу та декомпенсацією супутніх захворювань.

Плазмовен як лікарський засіб вибору для інфузійної терапії у хворих на COVID-19

Отже, чому Плазмовен має бути пріоритетним вибором для інфузійної терапії у хворих на COVID-19? Згідно з вітчизняними та міжнародними настановами, для проведення інфузійної терапії у хворих на COVID-19 за наявності показань рекомендовано використовувати кристалоїдні розчини, а за можливості — віддавати перевагу саме буферним/збалансованим кристалоїдним розчинам. Плазмовен фізіологічно найбільш відповідає складу плазми крові та міжклітинної рідини, він збалансований за складом електролітів. Також препарат містить у якості буферної основи ацетат і малат (L-яблучну кислоту) і не містить лактату, що надзвичайно важливо, адже генерація основ після введення

лактат-вмісних розчинів є значно відтермінованою в часі, тоді як для надання допомоги хворим із гіпоксією та метаболічним ацидозом (як при тяжкій коронавірусній інфекції) необхідні й швидкий, і відтермінований ефекти щодо нормалізації рН крові, які можуть бути забезпечені саме комбінацією «ацетат + малат». Крім того, відсутність лактату у препараті Плазмовен усуває ризик посилення лактат-ацидозу та декомпенсації хронічних захворювань, зокрема цукрового діабету, у тяжких хворих на COVID-19. Тому Плазмовен цілком відповідає вимогам до кристалоїдних розчинів, які доцільно використовувати за потреби інфузійної терапії у пацієнтів із коронавірусною інфекцією COVID-19.

Література

1. Голубовська О.А., Дубров С.О. та співавт. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» / Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)», 28 березня 2020.
2. Демко І.В., Чубарова Н.В. и соавт. Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии: Метод. рекомендации для врачей / М-во здравоохранения Краснояр. края, ГБОУ ВПО КраСГМУ Минздрава России. — М., 2015. — 75 с.
3. Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Published: 28 March 2020.
4. CDC, 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). People who are at higher risk. Page last reviewed: March 22, 2020. Accessible from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/people-at-higher-risk.html>. Last assessed: 24.03.2020.

5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 2020; 395(10223):507-13.
6. Di W., Ting Sh., Xiaobo Y. et al. Plasma Metabolomic and Lipidomic Alterations Associated with COVID-19 / MedRxiv, 21/04/2020.
7. Fowler R., Hatchette T. et al. Clinical management of patients with moderate to severe COVID-19 — Interim guidance / Canadian Critical Care Society and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI) Canada. April 2, 2020.
8. Fu Qiang. Effect of Malate-oligosaccharide Solution on Antioxidant Capacity of Endurance Athletes // Open Biomedical Engineering Journal. — 2015. — № 9. — P. 326-329.
9. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020.5.
10. Jeppesen J.B., Mortensen C., Bendtsen F., Moller S. Lactate metabolism in chronic liver disease / Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 73(4), 2013, P. 293-299.
11. Levraut J., Ciebiera J.P., Chave S. et al. (1998). Mild Hyperlactatemia in Stable Septic Patients Is Due to Impaired Lactate Clearance Rather Than Overproduction / American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 157(4), 1021-1026.
12. Martin C., Cortegiani A., Gregoretti C. et al. Choice of fluids in critically ill patients / BMC Anesthesiol 18, 200 (2018).
13. Scott C., Kemp R. (2005). Direct and indirect calorimetry of lactate oxidation: Implications for whole-body energy expenditure / Journal of Sports Sciences. 23 (1): 15-9.
14. WHO interim guidance on clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Accessible from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Last assessed: 24.03.2020.
15. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 71. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200331-sitrep-71-ovid-19.pdf?sfvrsn=4360e92b_4 (accessed March 31, 2020). 2020.
16. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020.4.
17. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // The Lancet Respiratory Medicine, 2020.
18. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020.7.

Підготувала **Марія Грицуля**



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Великобританія вибрала п'ять нових препаратів-кандидатів для лікування коронавірусної інфекції

Британские ученые планируют провести исследования новых препаратив-кандидатов у сотен пациентов с коронавирусной инфекцией по всей стране. Пока речь идет о пяти лекарственных средствах.

Согласно публикации в The Guardian, исследования пяти новых лекарственных препаратив стану частю програми Accord (Accelerating Covid-19 Research and Development), в которую вовлечены как врачи и ученые, так и представители индустрии, Национальный институт исследований в области здравоохранения (NIHR) Великобритании. В испытаниях примут участие 30 больниц.

Как сообщил ведущий научный сотрудник Accord профессор Том Уилкинсон, инициатива направлена на поиск лекарственных средств, которые снизят тяжесть заболевания, сократят период госпитализации пациентов и предотвратят их перевод в отделения реанимации и интенсивной терапии. По его словам, в исследования будут вовлечены всего около 60 участников, часть из которых будут получать один из исследуемых препаратив, а другие — стандарт лечения коронавирусной инфекции.

Среди препаратив-кандидатов:

- гепарин, который имеет потенциал присоединяться к вирусам и предотвращать их проникновение в клетку, а также обладает противовоспалительным действием;
- препарат для лечения заболеваний крови bemcentinib, который показал потенциальное противовирусное действие в экспериментах с вирусом Эбола и SARS-CoV-2;
- противовоспалительное инъекционное средство medi3506, которое находится в процессе испытаний для кожных заболеваний и обструктивной болезни легких, ранее исследовалось и при астме. Препарат способен ослаблять «цитокиновый шторм», который приводит к серьезным последствиям у пациентов с COVID-19;
- акабрутиниб для лечения мантийноклеточной лимфомы, разрабатывался для лечения тяжелых воспалений в легких. Некоторые свидетельства указывают на уменьшение числа осложнений COVID-19 и тяжелого повреждения легких при его применении;
- zilucoplan — находится в процессе испытаний против миастении гравис, аутоиммунной патологии. Средство способно снижать излишнюю активацию системы комплемента, которая может приводить к гибели клеток и серьезным повреждениям тканей.

Препараты были выбраны из 200 потенциальных кандидатив. Если они не покажут эффективности при COVID-19, будут испытываться другие лекарственные средства. В случае успешных результатов препараты присоединятся к национальной исследовательской программе под патронатом Оксфордского университета.

По материалам: <https://medvestnik.ru>

Хирурги выявили высокий риск смерти после операций на фоне COVID-19

В новом исследовании, опубликованном The Lancet, подчеркивается важность сопоставления риска операционного вмешательства при коронавирусной инфекции с риском отсрочки операции.

Лица, инфицированные коронавирусом SARS-CoV-2, умирают после операций чаще, чем те, кто не заразился. Новое исследование, опубликованное в The Lancet, показало, что при COVID-19 после хирургических вмешательств риск смерти возрастает до уровня, который фиксировался у самых тяжелых пациентов в палатах интенсивной терапии до пандемии.

Ученые проанализировали данные более чем 1100 пациентов из 235 больниц 24 стран (преимущественно Европы). Оказалось, что прогноз для больных, которые инфицированы SARS-CoV-2, существенно хуже, чем для неинфицированных. При плановых операциях в этом исследовании смертность на фоне инфицирования COVID-19 составила 18,9%, при неотложных — 25,6%, при небольших вмешательствах (по поводу аппендицита, грыжи) — 16,3%, при крупных операциях (по поводу рака) — 26,9%.

Смертность была выше среди мужчин (28,4%), чем среди женщин (18,2%), а также у лиц старше 70 лет и при наличии сопутствующих болезней. Примечательно, что пациенты, которые попадают на операционный стол, особенно часто подвержены развитию осложнений со стороны легких.

Как рассказал соавтор исследования, старший лектор Бирмингемского университета Анил Бангу, в обычных условиях прогнозируемая смертность пациентов от плановых операций была бы на уровне ниже 1%. Однако данное исследование указывает, что смертность пациентов с SARS-CoV-2 намного выше как при плановых, так и при небольших операциях. Фактически этот показатель выше риска смерти пациентов, у которых отмечался самый высокий риск при операциях до пандемии. Ученый указал на тот факт, что, согласно обзору 2019 г., который включал данные 59 стран, смертность пациентов из группы самого высокого риска (самых тяжелых пациентов) при полостных операциях в среднем составляла 16,9%.

Отмечается, что столь высокие показатели смертности после операций на фоне COVID-19 требуют от врачей тщательно взвешивать риски проведения хирургических операций инфицированным, сравнивать их с опасностью отсрочки этих вмешательств.

По материалам: <https://medportal.ru>

Шалімовські дні: новітні тенденції в сучасній хірургії



Щорічною доброю традицією на честь дня народження академіка НАН та НАМН України, лауреата Державних премій СРСР та України, Героя України, доктора медичних наук, професора О.О. Шалімова стало проведення інформаційно-наукового заходу із залученням найкращих вітчизняних та закордонних спеціалістів – «Шалімовські дні. Актуальні проблеми клінічної хірургії». Цьогоріч захід відбувся 14 лютого у Києві.



Чесť відкривати захід була надана директору Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (м. Київ), завідувачу кафедри хірургії та трансплантології Національної медичної академії після-

дипломної освіти ім. П.Л. Шулика, керівнику відділу торако-абдомінальної хірургії, член-кореспонденту НАМН України, доктору медичних наук, професору О.Ю. Усенку доповіддю на тему «Принципи хірургічного лікування хронічного панкреатиту».

Хронічний панкреатит (ХП) – це хронічне прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), що характеризується поступовим фіброзом паренхіми з розвитком локальних ускладнень, ендокринною та екзокринною недостатністю підшлункової залози. Головним симптомом ХП є хронічний біль, який призводить до значного погіршення якості життя пацієнта. Загальна захворюваність на ХП в Європі складає 6-56 випадків на 100 тис. населення, і в останні роки відмічається тенденція до її зростання (Jupp J., Fine D. et al., 2010).

До ускладнень ХП відносяться (Schneider A., Lohr J.M. et al., 2007):

- компресія загальної жовчної протоки;
- компресія дванадцятипалої кишки;
- компресія Вірсунгової протоки;
- інші ускладнення (вірсунгогеморагія, внутрішні та зовнішні нориці).

Показаннями до оперативного лікування ХП є: больовий синдром, що не купірується анальгетиками; ускладнення ХП; підозра на онкопроцес.

Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що раннє хірургічне втручання з приводу ХП забезпечує кращий результат у плані лікування больового синдрому й збереження функції ПЗ. Близько 50% пацієнтів, яким виконувалось ендоскопічне лікування ХП, у подальшому були прооперовані за допомогою відкритого методу (Cahen D.L., Gouma D.J. et al., 2011).

Ендоскопічні методи лікування ХП мають застосовуватися як перший етап лікування в категорії пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, у яких виконання резекційних втручань є небезпечним. Резекційні оперативні втручання при ХП показані за наявності вираженого запального інфільтрату в ділянці головки ПЗ (операції Бегера, Фрея, Бернська методика) або хвоста (дистальна резекція). При цьому операції Фрея віддається більша перевага, оскільки вона простіша й забезпечує адекватне видалення уражених ділянок залози.

Переваги операції Фрея:

- широке висічення головки ПЗ дозволяє видалити значну частину її паренхіми разом із дегенеративно-зміненими

нервовими волокнами і внутрішньопаренхіматозними кальцинатами;

- досягається адекватна декомпресія мілких проток головки і гачковидного відростка ПЗ;

- стає можливим візуальний контроль повноти видалення конкрементів із мілких проток і гачковидного відростка ПЗ;

- під час операції частково висікається пухлина головки ПЗ – пейсмейкер хронічного панкреатиту.

Операція Бегера можлива лише у разі підтвердженого доброякісного ураження головки ПЗ. Результати операцій Бегера і Фрея зіставні при довгостроковому спостереженні (Kai Bachmann, MD Lena Tomkoetter et al.).

За наявності ушкоджень сусідніх органів операцією вибору є пілорозберігаюча панкреатодуоденальна резекція (ППДР), а при підозрі на онкопроцес – стандартна панкреатодуоденальна резекція (ПДР). Технічно ПДР є більш простою операцією, ніж операція Бегера, а за рахунок і часткового збереження функції дванадцятипалої кишки дана методика має більші переваги.

У випадку ізольованого ураження фіброзним або фіброзно-дегенеративним процесом хвоста ПЗ, при підозрі на його пухлинне походження показана дистальна резекція ПЗ.

Дренуючі оперативні втручання показані лише частині пацієнтів з рецидивуючими кістами й норицями ПЗ, а також пацієнтам без вираженого запального інфільтрату в ділянці головки і гачка ПЗ. Якщо зв'язок псевдокісти із протоковою системою ПЗ доведено, однак головна панкреатична протока не дилатована, операцією вибору є цистоеюностомія, яка може бути виконана як лапароскопічним способом, так і відкритим. За наявності компресії псевдокістою дванадцятипалої кишки або шлунка під контролем УЗД може бути виконана ендоскопічна цистодуоденостомія або цистогастростомія з використанням пластикового (за типом double pigtail) або металевго стента.

Якщо зв'язок порожнини псевдокісти і головної панкреатичної протоки доведено і протокова система залози дилатована, операцією вибору є цистопанкреатоеюностомія. У пацієнтів, у яких на фоні наявних фіброзних і фіброзно-дегенеративних змін ПЗ відмічається розширення головної панкреатичної протоки без стенозу й оклюзії мілких проток та значної фіброзної дегенерації головки ПЗ, операцією вибору буде повздожня панкреатоеюностомія. Бажаним результатом після виконання такого втручання є зменшення інтенсивності больового синдрому шляхом декомпресії головної панкреатичної протоки. Однак останнє не приводить до зупинки прогресування дегенеративно-дистрофічних змін паренхіми ПЗ, що має наступні наслідки: зниження інтенсивності больового синдрому вдається досягнути у 85% пацієнтів, тоді як у 15% – інтенсивність болю

залишається на доопераційному рівні або ж підвищується; у 10-15% пацієнтів виникає дуоденальна непрохідність, а у 30% – обструкція жовчних шляхів (Beger H.G., 2007).

Причини неуспішного виконання повздожня панкреатоеюностомії полягають у неадекватній декомпресії та залишенні конкрементів у зоні головки й гачка ПЗ. Крім того, у хворих із переважно фіброзно-дегенеративними ураженнями головки значну роль відіграє пейсмейкер хронічного панкреатиту – запальна пухлина головки ПЗ, яка безпосередньо призводить до міліарної та дуоденальної обструкції, стійкого больового синдрому й регіонарної портальної гіпертензії. Частота біліарної гіпертензії після дренуючих операцій складає до 25%, а резекційних – до 8-9% (Strate T., Taherpour Z. et al., 2005).



Досвідом впровадження клінічних протоколів Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України (м. Харків) щодо ведення хворих на гострий панкреатит поділився завідувач відділення, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету Р.М. Смачило.

Незважаючи на розвиток діагностики та мініінвазивних технологій у лікуванні гострого панкреатиту (ГП), актуальність даної проблеми все ще залишається високою.

Згідно із класифікацією ГП (Атланта, США, 1992), що була переглянута у 2012 році, виділяють наступні клінічні форми цього захворювання:

- інтерстиціальний набряковий панкреатит;
- панкреонекроз (неінфікований, інфікований);
- абсцес підшлункової залози;
- псевдокіста підшлункової залози.

Основні принципи лікування ГП, згідно із протоколами Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева, полягають у наступному:

- набряковий ГП лікується консервативним шляхом, за винятком міліарного панкреатиту;
- панкреатит середнього та тяжкого ступенів лікується у декілька етапів:

– у першу фазу захворювання (перші 7-14 днів від його початку) проводиться інтенсивна терапія, що полягає у визначенні наявності синдрому поліорганної дисфункції (СПОД), підтримуючій терапії життєво важливих органів, застосуванні специфічної терапії (октреотид, антипроtease, противиразкові препарати, препарати, що блокують розвиток синдрому

системної запальної відповіді та СПОД), деескалаційної антибактеріальної терапії;

– у другу фазу захворювання (через 7-14 днів від його початку) проводять діагностику локальних ускладнень (УЗД, КТ), панкреатичної інфекції (наявність бульбашок газу у ПЗ або панкреатичному просторі, тонкогальова пункція з мікроскопією за Грамом та бактеріальною культурою, тест на прокальцитонін), за наявності показань до оперативного втручання – застосування підходу step up (перехід від кризішкірних дренуючих операцій під контролем УЗД до некрсеквестрэктомії із мінідоступів). Можливе застосування наступних мінідоступів: мінілапаротомія, люмботомія та лапароскопія.

У разі розвитку панкреатичної інфекції слід проводити адекватну інтенсивну терапію, яка має включати антибіотикотерапію, профілактику екзогенного інфікування, ентеральне харчування, кризішкірне дренування під контролем УЗД, а за неефективності даних заходів – некрэктомію.

Згідно з результатами дослідження PANTER, у якому порівнювали відкриту некрэктомію та метод step up, перевага останнього полягала у зменшенні післяопераційних ускладнень на 39%, а 35% пацієнтів взагалі не потребували некрэктомії після кризішкірного дренування (Santvoort H.C., Besselink M.G. et al., 2010).



Про хірургічне лікування пухлин ПЗ згідно з науковими розробками О.О. Шалімова доповів керівник відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова (НІХТ), доктор медичних наук, професор В.М. Копчак.

На сьогодні актуальність питання новоутворень ПЗ складно переоцінити. За даними ЗМІ, минулого року Україна вишигла на 2-ге місце у світі за швидкістю поширення злоякісних новоутворень. Лише 30% всіх пацієнтів з аденокарциномою ПЗ мають локальну пухлину та піддаються хірургічній резекції, а у близько 50% хворих виявляються віддалені метастази на момент діагностики.

Комбіноване лікування із хірургічним радикальним видаленням пухлини ПЗ є єдиним шансом на одужання й найбільш важливим предиктором довготривалої виживаності. У період з 2010 по 2018 р. у НІХТ ім. О.О. Шалімова було радикально прооперовано 618 хворих, 77% із них виконано стандартні, а 23% – розширені резекції ПЗ (табл. 1).

У 2003 році для ліквідування таких недоліків класичної дистальної резекції ПЗ зі спленектомією, як недостатній, анатомічно необґрунтований об'єм резекції та значна кількість резекцій із позитивним ретроперитоніальним краєм, була розроблена радикальна антеградна модульна дистальна

Таблиця 1. Критерії резектабельності ПЗ (NCCN Guidelines Version Pancreatic Adenocarcinoma, 2019)		
Критерії резектабельності	Артерії	Вени
Резектабельна	Відсутній контакт із артеріями (ЧС, ВБА, ЗПА)	Відсутній контакт із ВБВ/ВВ або прилягає ≤180 окружності без деформації контуру
Гранично резектабельна	Для головки ПЗ: • контакт пухлини із ЗПА без розповсюдження на ЧС та біфуркацію печінкових артерій; • контакт пухлини з ВБА ≤180 окружності Для тіла/хвоста ПЗ: • контакт пухлини з ЧС ≤180 окружності; • контакт пухлини з ЧС >180 окружності без розповсюдження на аорту та ГДА	• Контакт пухлини з ВБВ або ВВ >180 окружності; • контакт пухлини ≤180 окружності з деформацією контуру або ознаками тромбозу з можливістю реконструкції; • контакт пухлини з НПВ.
Нерезектабельна	Віддаленні метастази (включаючи метастази в нерегіонарні лімфовузли). Для головки: • контакт пухлини з ВБА >180 окружності; • контакт пухлини з ЧС >180 окружності; • контакт пухлини з першою інтестинальною півкою ВБА. Для тіла/хвоста: • контакт пухлини >180 окружності ВБА або ЧС; • контакт пухлини з ЧС та розповсюдження на аорту.	Для головки ПЗ: • без можливості реконструкції ВБВ/ВВ; • контакт пухлини з проксимальними інтестинальними гілками ВБВ; Для тіла/хвоста: • без можливості реконструкції ВБВ/ВВ.
Примітки: ЧС – черевний стовбур; ВБА – верхня брижова артерія; ВБВ – верхня брижова вена; ЗПА – загальна печінкова артерія; ВВ – ворітна вена; НПВ – нижня порожниста вена; ГДА – гастродуоденальна артерія.		

резекція ПЗ зі спленектомією (RAMPS). Дана операція була виконана у 33 пацієнтів без випадків летальності, ускладнення виникли у 5 хворих (15,1%). Задня RAMPS (межа резекції в ретроперитонеумі проходить дозад від наднирника та фасції Герота, лівий наднирник видаляється разом із органомплексом) виконана у 14 хворих, у тому числі у 9 пацієнтів – з резекцією вен і в 1 хворого – з резекцією лівої печінкової артерії.

У 19 пацієнтів була проведена тотальна панкреатотомія, з яких 11 випадків супроводжувалися судинною резекцією, а в 1 пацієнта – резекцією прилеглих органів (ліво-бічна нефректомія). Ускладнення виникли у 8 пацієнтів (42%), летальність склала 21%.

З 2014 року, згідно з даними International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS), існує чітке визначення об'єму розширених резекцій ПЗ, які передбачають виконання стандартних резекційних втручань на ПЗ із додатковою резекцією вражених суміжних органів або судин. За даними статистики щодо проведених оперативних втручань на базі НІХТ ім. О.О. Шалімова, летальність після розширених резекцій ПЗ із резекцією вен склала 4,4%, що недостовірно вище порівняно зі стандартними резекціями ПЗ – 1,9%. У групі хворих з артеріальними резекціями летальність склала 14,3%, що було достовірно вище, ніж при стандартних резекціях (1,9%).

Наявність пухлини будь-якої локалізації, у т.ч. пухлини ПЗ, часто супроводжується розвитком саркопенії, що являє собою субклінічну втрату скелетної м'язової тканини. Ступінь вираженості саркопенії розраховується за допомогою таких показників, як Total Psoas Index (TPI) та Hounsfield Unit Average Calculation (HUAC), що вимірюються на рівні 3-го поперекового хребця. Наявність саркопенії значно впливає на рівень післяопераційних ускладнень, що виникають у таких пацієнтів удвічі частіше (табл. 2).

Говорячи про віддалені наслідки, медіана виживаності у хворих з аденокарциномою головки ПЗ була недостовірно меншою в пацієнтів, яким були виконані розширені ПДР, порівняно з пацієнтами, яким були виконані стандартні резекції. П'ятирічна виживаність після розширених резекцій ПЗ склала 18,8%, а після стандартних – 27,1%.



У продовження теми виступив член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор М.Ю. Нечитайло з доповіддю «Сучасні аспекти хірургічного лікування нефункціонуючих нейроендокринних пухлин підшлункової залози».

– За останні 10 років захворюваність на нейроендокринні пухлини ПЗ значно зросла. За статистикою НІХТ

Таблиця 2. Порівняльна характеристика післяопераційних ускладнень		
	Стандартні резекції (n=476)	Розширені резекції (n=142)
Ускладнення	174 (36,5%)	50 (35,2%)
Летальність	9 (1,9%)	6 (4,2%)

ім. О.О. Шалімова, у період 2004–2019 рр. зареєстровано 276 пацієнтів із нейроендокринними пухлинами підшлункової залози (НЕП ПЗ), із них випадки нефункціонуючих НЕП ПЗ склали 64,9%.

Діагностика нефункціонуючих НЕП ПЗ включає наступне:

- лабораторне обстеження:
 - визначення хромограніну А;
 - визначення нейрон-специфічної енолази (NSE);
- інструментальне обстеження:
 - УЗД ОЧП;
 - МСКТ;
 - МРТ;
 - ендосонографія з біопсією;
 - скінтиграфія рецепторів соматостатину;
 - позитронно-емісійна томографія (DOTATE).

Хроматографін А (CgA) – достовірний прогностичний та діагностичний інструмент у діагностиці нефункціонуючих НЕП ПЗ, що є основою для встановлення діагнозу. Чутливість методу складає 85%. Він також являє собою маркер для оцінки відповіді на лікування (Eriksson B. et al., 2000).

У лікуванні даної патології залишаються дискусійні питання щодо об'єму хірургічного втручання. За даними досліджень, органозберігаючі операції, такі як енукеація, локальна резекція ПЗ, супроводжуються високим рівнем післяопераційних ускладнень, найнебезпечнішим з яких є формування панкреатичної фістули. Це призводить до підвищення післяопераційної летальності та збільшення часу перебування пацієнта у стаціонарі (Kecsk, 2014).

За даними сучасних досліджень, цукровий діабет розвивається у 35% пацієнтів протягом 2 років після перенесеної стандартної резекції ПЗ. Позитивним органозберігаючим операціям є те, що вони практично повністю дозволяють уникнути ендокринної та екзокринної дисфункції ПЗ (Partelli et al., 2013).

Лапароскопічні оперативні втручання є стандартом хірургічного лікування пухлин ПЗ, адже супроводжуються меншою крововтратою, низькою частотою виникнення післяопераційних ускладнень та коротким терміном стаціонарного лікування. При виборі тактики лікування пацієнтів із нефункціонуючими НЕП ПЗ велике значення мають віддалені наслідки лікування, які, за даними досліджень, є зіставними при виконанні лапароскопічних та відкритих операцій (Dymousis et al., 2013).

Що стосується НЕП ПЗ розміром менше 2 см, то на сьогодні існує два повністю протилежних підходи до їх лікування. Перший підхід полягає у стратегії активного спостереження, другий – це активна хірургічна



тактика. У 2019 р. проводилося дослідження, у якому брали участь 5 тис. пацієнтів із НЕП ПЗ розміром менше 2 см. Результати цього дослідження показали, що 5-річна виживаність пацієнтів, яким було проведено оперативне втручання, склала 85,6%, а при відкладанні операції – 34% (Liu Ya., Journal of Cancer, 2019).

Наявність метастазів аденокарциноми ПЗ вважається протипоказанням до проведення локальних оперативних втручань. Однак, як показали дослідження, 5-річна виживаність пацієнтів, які мали віддалені метастази в печінку та пройшли хірургічне лікування в якості етапу комплексної терапії, склала 60% (de Herder W.W. et al., 2010).



Про роль лапароскопічних операцій у хірургічному лікуванні новоутворень печінки розповів старший науковий співробітник відділення трансплантології та хірургії печінки НІХТ ім. О.О. Шалімова Д.О. Федоров.

– Уперше лапароскопічна резекція печінки була виконана у 1991 р. За майже 30-річний термін проведення таких операцій було отримано чималий досвід і зібрано багато даних щодо результатів такого лікування. Спочатку лапароскопія резекції печінки розглядалась як альтернатива відкритим оперативним втручанням, далі позиціонувалась як зіставна методика, і лише в останні декілька років були показані значні переваги лапароскопічних втручань.

Метааналіз європейських авторів за результатами 20 досліджень показав, що лапароскопічні резекції печінки не лише є високоефективними, а й мають наступні переваги (Morize Z., Ciria R et al., 2015):

- менша крововтрата;
 - менша частота виникнення печінкової недостатності та ацистопродукції;
 - менша частота післяопераційних ускладнень;
 - аналогічні відкритим операціям віддалені результати;
 - полегшення наступних хірургічних втручань (при використанні лапароскопічної операції як «моста» до трансплантації).
- Японський та корейський досвід показав, що лапароскопічні резекції – прийнятний метод для первинного хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми й асоціюється з покращенням прогнозу. Для зменшення рівнів рецидиву після подібних операцій слід застосовувати

Таблиця 3. Характеристика операцій із приводу злоякісних новоутворень печінки		
Операція	Кількість	%
Субсегментектомія	5	5,6
Анатомічна сегментектомія	16	17,9
Бісегментектомія	22	24,7
Ліва латеральна сегментектомія	33	37,0
Лівобічна гемігепатектомія	9	10,1
Правобічна задня секціоектомія	3	3,3
Правобічна геміектомія	1	1,1

лапароскопічну анатомічну резекцію. Вибір доступу при цьому не є значним предиктором, який впливає на прогноз.

Лапароскопічний доступ зменшує час до початку хіміотерапії на третину порівняно з відкритим доступом (Agle S. et al., 2017). Локалізація і розмір новоутворення печінки не є прямим обмеженням для виконання лапароскопічної резекції – всі сегменти доступні для видалення за умови адекватного підбору пацієнтів. Говорячи про досвід подібних операцій у НІХТ ім. О.О. Шалімова, за період 2014–2020 рр. було виконано 89 операцій з приводу злоякісних новоутворень печінки (табл. 3).

За результатами лікування не було виявлено жодного летального випадку. Було зроблено висновки, що лапароскопічний доступ має переваги у лікуванні пацієнтів з гепатоцелюлярними карциномами, такі як зменшення ускладнень та покращення ранніх післяопераційних показників зі збереженням аналогічних відкритим втручанням показників віддаленої виживаності.

Висновки

- Дренуючі операції показані тільки частині пацієнтів із рецидивуючими кістами й норіями ПЗ, а також пацієнтам без вираженого запального інфільтрату в ділянці головки і гачка ПЗ.
- Резекційні оперативні втручання показані за наявності вираженого запального інфільтрату в ділянці хвоста (дистальна резекція) або головки ПЗ (ППДР, операції Бегера, Фрея, Бернська методика). При цьому операція Фрея технічно є більш простою й забезпечує адекватне видалення уражених ділянок ПЗ.
- При ураженні сусідніх органів операцією вибору є ППДР, а при підозрі на онкопроцес – стандартна ПДР.
- Набряковий ГП лікується консервативним шляхом, виняток становить міліарний панкреатит.
- Панкреатит середнього та тяжкого ступенів лікується у два етапи: перший – проведення інтенсивної терапії, другий – виявлення та лікування локальних ускладнень, панкреатогенних інфекцій, за наявності показань до оперативного втручання – застосування підходу ster up або наступних міні-доступів: мінілапаротомія, люмботомія та лапароскопія.
- Комбіноване лікування з хірургічним радикальним видаленням пухлини ПЗ є єдиним шансом на одужання й найбільш важливим предиктором довготривалої виживаності.
- Органозберігаючі операції є операціями вибору при НЕП ПЗ локальних форм, розміром менше 4 см, та за відсутності ознак злоякісності. При цьому лапароскопічні методи є абсолютно безпечними й ефективними. НЕП ПЗ розміром менше 2 см слід оперувати, дотримуючись активної тактики з огляду на неможливість проведення адекватної пункційної біопсії.
- Лапароскопічний доступ дає переваги у пацієнтів із гепатоцелюлярними карциномами у вигляді зменшення ускладнень та покращення ранніх післяопераційних показників зі збереженням аналогічних відкритим втручанням показників віддаленої виживаності.

Підготувала Іванна Садівська

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

Ніжний до шкіри, нещадний до інфекції

ПОКАЗАННЯ

- Антисептична обробка ран та опіків
- Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук
- Дезінфекція шкіри перед хірургічними операціями, ін'єкціями, пункціями тощо
- Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях*

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

ГРИБКИ



БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ • ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ • ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ**

*Інструкція для медичного застосування препарату. **Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



L.J. Mady¹, M.W. Kubik², K. Baddoura¹ et al., ¹ кафедра отоларингології, хірургії голови та шиї медичного факультету Університету Піттсбурга, ² кафедра отоларингології, хірургії голови та шиї медичного факультету Університету Джонса Гопкінса (США)

Повідон-йод як засіб профілактики інфікування SARS-CoV-2 медичних працівників та пацієнтів під час інвазивних втручань у ділянці голови, шиї та основи черепа в онкохворих

У статті представлено нову стратегію профілактики внутрішньолікарняної передачі COVID-19 шляхом зрошення носової та ротової порожнин розчином повідон-йоду як у пацієнтів із підозрою або підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, так і в медичного персоналу під час проведення маніпуляцій у ділянці голови, шиї та основи черепа, що супроводжуються підвищеним ризиком інфікування.

Ключові слова: повідон-йод, коронавірус, SARS-CoV-2, профілактика, онкологічні захворювання.

У зв'язку з появою нового коронавірусу SARS-CoV-2 перед структурами системи охорони здоров'я постало завдання раціонально й ефективно розподілити їх обмежені ресурси для задоволення нагальних потреб суспільства. Хоча зараз проводяться рандомізовані дослідження, направлені на оцінку системної терапії коронавірусного захворювання, ефективності застосування плазми реконвалесцентів та розробку вакцини проти SARS-CoV-2, ці заходи є недешевими й довготривалими. По мірі того як ми оцінюємо вплив цієї ситуації на сферу хірургії, стає зрозуміло, що на сьогодні для нас необхідними є альтернативні методи лікування і профілактичні заходи — не лише щоб прискорити вирівнювання епідеміологічної кривої, а й щоб захистити медичних працівників та пацієнтів.

Результати попередніх досліджень у Китаї показали, що в пацієнтів із онкологічними захворюваннями ризик інфікування є більш високим порівняно із загальною популяцією і що онкохворі, зокрема ті, які отримували хіміотерапію або перенесли хірургічне втручання протягом місяця після зараження, частіше потребували інтенсивної терапії та респіраторної підтримки. Також у цій групі пацієнтів була зареєстрована вища смертність, ніж у загальній популяції [1]. У закладі третинного рівня медичної допомоги м. Ухань (Китай) внутрішньолікарняне поширення інфекції мало місце у 12% пацієнтів та у 29% медичних працівників [2], крім того, 63% інфікованих у популяції міста складала саме медичні працівники [3]. Ці дані свідчать про те, що не тільки пацієнти зі злуженими новоутвореннями, а й медичні працівники є вразливою групою населення з підвищеним ризиком зараження.

Оскільки рівень вірусного навантаження є найвищим у носоглотці й високим у слині людини, носова та ротова порожнини виступають анатомічними резервуарами вірусу, через які він потрапляє в нижні дихальні шляхи, і виступають одним із основних факторів для аерозольної передачі захворювання. Крім того, рівень вірусного навантаження у безсимптомних і симптомних пацієнтів не відрізняється, отже, існує високий ризик передачі вірусу саме від безсимптомних пацієнтів [4]. Таким чином, при проведенні лікувально-діагностичних втручань у хворих із новоутвореннями голови та шиї, операцій на основі черепа хірурги та онкологи мають високий ризик зараження коронавірусною інфекцією.

Перший випадок інфікування коронавірусною інфекцією під час операції стався

під час ендоскопічного втручання на гіпофізі в м. Ухань, внаслідок чого заразилися 14 осіб [5]. Тож лікарі сьогодні знаходяться в постійній напрузі, намагаючись балансувати між намаганням вирівняти епідеміологічну криву та відповідальністю перед пацієнтом: з одного боку, необхідно стримати розповсюдження коронавірусної інфекції, а з іншого — не нашкодити онкохворим затримкою у проведенні необхідної операції.

Як лікарям захистити себе і своїх пацієнтів у цій ситуації?

Як відповідь на це запитання були запропоновані деякі рекомендації щодо методів зниження аерозольної передачі з описом відповідних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) [5]. Однією із запропонованих стратегій інфекційного контролю у періопераційному періоді є зовнішнє застосування повідон-йоду — загальнодоступного місцевого антисептика широкого спектра дії. Ефективність і безпечність застосування в якості антисептика для носової та ротової порожнин розведених (наприклад, до 0,001%) концентрацій розчину повідон-йоду давно відомі. Докладний огляд широкого спектра його віруліцидної активності, включаючи активність проти коронавірусів SARS-CoV і MERS-CoV, не є метою даної статті [6]. Як застереження слід зазначити, що результати дослідження *in vitro* з використанням 10% і 5% розчинів повідон-йоду продемонстрували його цитотоксичність для клітин дихальних шляхів людини [7]. Однак дослідження менш концентрованих розчинів повідон-йоду демонструють достатній віруліцидний ефект без токсичного впливу на дихальні шляхи, зниження нюху або змін зовнішнього вигляду слизової оболонки [8].

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що 0,23% розчин повідон-йоду для полоскання ротової порожнини (водний розчин 1:30) здатний інактивувати як SARS-CoV, так і MERS-CoV після 15-секундної експозиції [6]. Зрідка тривале (тижні, місяці) використання місцевого 10% розчину повідон-йоду може призвести до токсичного впливу йоду [9]. Алергічні реакції, контактна чутливість та шкірні реакції виникають рідко [10].

Нова стратегія зниження внутрішньолікарняної передачі COVID-19 при наданні хірургічної допомоги хворим із онкологічними захворюваннями голови, шиї та основи черепа шляхом використання розчинів повідон-йоду представлена в таблиці.

З огляду на те що медичні працівники, які проводять відкриті та ендоскопічні операції на верхніх дихальних шляхах, також можуть бути джерелом інфекції, цей протокол визначає їх як потенційну цільову групу населення для проведення профілактичних заходів, особливо в регіонах із високою поширеністю захворювання. Враховуючи значне проникнення діючих речовин через носоглотку при великих об'ємах назальних іригацій, до моделі лікування хронічного риносинуситу рекомендовано включити наступні терапевтичні заходи як доповнення до відповідних ЗІЗ:

- **зрошення носової порожнини:** 240 мл 0,4% розчину повідон-йоду (10 мл 10% водного розчину повідон-йоду розвести у 240 мл звичайного фізіологічного розчину у флаконі для промивання пазух);
- **промивання ротової порожнини/ротоглотки:** 10 мл 0,5% водного розчину повідон-йоду (розведення 1:20 у стерильній або дистильованій воді).

Наявні дані підтверджують безпеку цих дозувань і свідчать про те, що і більш високі концентрації повідон-йоду також можуть добре переноситися без токсичного впливу на війчастий епітелій слизової оболонки дихальних шляхів; проте ми рекомендуємо більш низькі концентрації. Крім того, хоча зрошення носової порожнини є менш зручним порівняно з використанням спреїв, саме цей метод

знижує ризик аерозольного розповсюдження вірусних частинок.

Перевагами цієї стратегії є доступність, безпечність та низька вартість. Враховуючи ці фактори, медичні працівники можуть одразу ж використувати дані рекомендації як своєрідну форму «засобів індивідуального захисту» в поєднанні із сучасними практичними рекомендаціями.

Важливо визнати наявність потенційного ризику збільшення сприйнятливості медпрацівників до інфекції SARS-CoV-2 внаслідок впливу цього методу профілактики на мукоциліарну функцію або місцевий імунітет дихальних шляхів. Як було зазначено вище, автори рекомендують застосовувати розчини повідон-йоду у низьких концентраціях, щоб мінімізувати можливі небажані ефекти.

Незважаючи на те що автори розробили цей протокол для медичних працівників, які спеціалізуються на виконанні інвазивних втручань у пацієнтів із патологією голови, шиї та основи черепа, ця стратегія може бути застосована і серед лікарів інших спеціальностей.

Література

1. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
2. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020.
4. Zou L., Ruan F., Huang M. et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177-9.
5. Vukkadala N., Qian Z.J., Holsinger F.C., Patel Z.M., Rosenthal E. COVID-19 and the otolaryngologist — preliminary evidence-based review. *Laryngoscope* 2020.
6. Eggers M., Koburger-Janssen T., Eickmann M., Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Therapy* 2018;7(2):249-59.
7. Kim J.H., Rimmer J., Mrad N., Ahmadzade S., Harvey R.J. Betadine has a ciliotoxic effect on ciliated human respiratory cells. *J Laryngol Otol* 2015;129(Suppl 1):S45-50.
8. Gluck U., Martin U., Bosse B., Reimer K., Mueller S. A clinical study on the tolerability of a liposomal povidone-iodine nasal spray: implications for further development. *ORL; J Oto-rhino-laryngology Relat Special* 2007;69(2):92-9.
9. Ramasamykanive H., Nanavati Z., Mackie J., Linderman R., Lavee O. Cardiovascular collapse following povidone-iodine wash. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(1):127-30.
10. Lachapelle J.M. A comparison of the irritant and allergenic properties of antiseptics. *Eur J Dermatol*: EJD2014;24(1):3-9.

Підготувала **Марія Грицуля**

За матеріалами: Mady L.J., Kubik M.W. et al. Consideration of povidone-iodine as a public health intervention for COVID-19: Utilization as «Personal Protective Equipment» for frontline providers exposed in high-risk head and neck and skull base oncology care / *Oral Oncology*. Received 12 April 2020; Accepted 15 April 2020.

А.М. Тищенко¹, д. мед. н., профессор, Е.В. Мушенко^{1,2}, к. мед. н., Р.М. Смачило^{1,2}, д. мед. н., профессор, Н.С. Черняев², А.Л. Веселый¹, В.Ф. Омельченко¹, ¹ ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», ² Харьковский национальный медицинский университет

Успешное хирургическое лечение гигантской десмоидной опухоли забрюшинного пространства

Клинический случай и обзор литературы



А.М. Тищенко



Е.В. Мушенко

Десмоидный фиброматоз – доброкачественное новообразование, которое отличается агрессивным локальным ростом с возможным достижением опухолью гигантских размеров и значительной частотой рецидивов после хирургического лечения. В статье представлено описание клинического случая хирургического лечения пациента с гигантской десмоидной опухолью, сравнение эффективности различных подходов к лечению этой патологии на основании современных данных медицинской литературы.

Ключевые слова: опухоль, десмоидный фиброматоз, агрессивный фиброматоз, хирургическое лечение.

Этиология и типы десмоидного фиброматоза

Десмоидный фиброматоз (ДФ) – агрессивная форма фиброматоза, относящаяся к редким доброкачественным опухолям. Несмотря на отсутствие потенциала к метастазированию, данные образования отличаются агрессивным локальным ростом, что может вызывать развитие выраженного болевого синдрома и функциональной недостаточности органов, что, в свою очередь, приводит к необходимости хирургического лечения. Кроме того, после хирургического лечения отмечается значительная частота локальных рецидивов. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ДФ относится к пограничным поражениям мягких тканей, которое гистологически характеризуется наличием клональной фибробластной пролиферации, выявляемой в глубине мягких тканей. Частота встречаемости данных опухолей – 0,2-0,5 на 100 тыс. населения в год.

Все случаи ДФ могут быть разделены на две группы: случаи спорадического агрессивного фиброматоза (первая группа), которые составляют 84-93% всех наблюдений, связанные с моноклональным дисбалансом. Точная этиология спорадического ДФ до сих пор остается невыясненной. Имеются исследования, которые сообщают о связи таких опухолей с перенесенной травмой и гормональным статусом. В 10-20% случаев (вторая группа) заболевание имеет наследственный характер, и выявление данного типа опухолей связано с наличием у пациентов семейного аденоматозного полипоза. Агрессивный фиброматоз встречается наиболее часто в возрасте 15-60 лет, причем выявляемость его выше у женщин (66-70%), чем у мужчин (30-34%).

Существуют два типа ДФ: экстра- и интраперитонеальный. При этом интраперитонеальная локализация в большинстве случаев связана с семейным аденоматозным полипозом и сочетается с различными опухолями желудочно-кишечного тракта. В настоящее время для лечения ДФ выработано несколько подходов к лечению, включая хирургический метод, химиотерапию, лучевую и гормонотерапию в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Каждая из этих лечебных тактик имеет свои преимущества и недостатки, а также риски для пациентов.

В связи с редкостью данной патологии и отсутствием единой тактики лечения пациентов интересным является следующий клинический случай.

Клінічний випадок

Пациент, мужчина, 43 лет, поступил в клинику ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» 04.02.2020 г. в плановом порядке с жалобами на наличие гигантских размеров образования в брюшной полости и периодическую боль в области образования.

Из анамнеза. Болеет с 2012 года, когда впервые отметил появление образования в брюшной полости. Был обследован в онкологическом диспансере. По данным компьютерной томографии (КТ) была выявлена опухоль забрюшинной локализации размерами 115×120 см. Пациенту была выполнена трепан-биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием с антителами к Vimentin (C1, V9), S-100 protein, Muscle Actin (HHF35), Ki-67 (MIB-1), по данным которого новообразование может соответствовать фиброматозу десмоидного типа: в препарате пролифераты из фибробластоподобных клеток без признаков ядерной атипичности, экспрессирующие виментин, формирующие пучки грубых коллагеновых волокон с очагами гиалиноза; экспрессия Ki-67 в ядрах единичных клеток. С учетом представленной морфологической картины рекомендовано наблюдение в динамике.

В дальнейшем пациент отмечал медленный прогрессивный рост опухоли, которая в последнее время достигла гигантских размеров, стали появляться боли в области образования, в связи с чем больной обратился в клинику Института.

Обследование. При объективном осмотре – состояние пациента ближе к относительно удовлетворительному. Больной правильного телосложения, пониженного питания. Кожа и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Грудная клетка несколько деформирована верхним полюсом опухолевидного образования слева, симметрично участвует в акте дыхания. Пальпация грудной клетки – без особенностей. При аускультации с обеих сторон выслушивается

везикулярное дыхание, незначительно ослабленное в базальных отделах слева. Хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс симметричный, достаточного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 78 уд./мин, артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст.

Язык влажный, чистый. Живот увеличен в размерах, асимметричен за счет видимого объемного образования, распространяющегося от среднеключичной линии справа на переднебоковую поверхность живота слева вплоть до заднеподмышечной линии слева (рис. 1).

При пальпации определяется гигантское опухолевидное образование, субтотально занимающее всю брюшную полость, размерами 40×35 см, исходящее, по всей вероятности, из забрюшинного пространства, неоднородной структуры, слабо болезненное, незначительно смещаемое. Мышцы передней брюшной стенки истончены, в области переднебоковой стенки живота слева образование распространяется до уровня кожи без четких признаков инвазии брюшной стенки. Также в структуре образования определяются IX-XII ребра слева. Органы брюшной полости определяются по правому фланку живота. Печень не выступает из-под реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный. Дефекация – без особенностей. Пациент обследован.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 166 г/л; эритроциты – 5,1×10¹²/л; цветной показатель – 0,9; лейкоциты – 7,4×10⁹/л: палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 22%, моноциты – 6%, эозинофилы – 5%, СОЭ – 9 мм/ч.

Клинический анализ мочи: цвет – желтый, прозрачность – умеренная, удельный вес – 1,043, pH – 7,0, эритроциты – не обнаружены, лейкоциты – 6-8 в поле зрения, эпителий – переходный (местами), белок, сахар – не обнаружены.

Биохимический анализ крови: общий белок – 64,4 г/л, билирубин: общий – 10,2 мкмоль/л, прямой – 3,0 мкмоль/л, глюкоза – 4,5 ммоль/л, аланинамино трансфераза (АлАт) – 24,1 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАт) – 25,8 Ед/л, щелочная фосфатаза – 88 Ед/л, альфа-амилаза – 49 Ед/л.

Больному выполнена КТ, по данным которой в левой половине брюшной полости, в забрюшинном пространстве, распространяясь на левые грудную и брюшную стенки, определяется многоузловое неопластическое образование размерами до 370×360×230 мм с неровными, довольно четкими контурами. Структура образования неоднородна за счет солидных и кистозных участков, множественных кальцинатов. Сольный компонент интенсивно накапливает контрастное вещество, в толще образования



Рис. 1. Деформация передней и переднебоковой стенки живота, левой половины грудной стенки пациента десмоидной опухолью

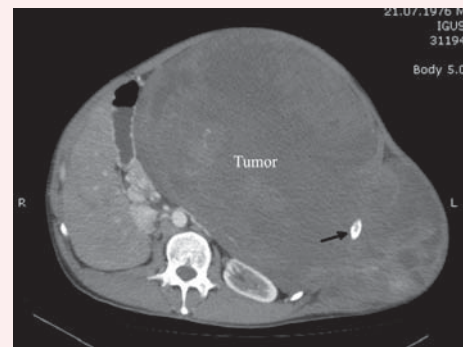


Рис. 2. Компьютерная томограмма, аксиальный срез: в брюшной полости определяется гигантская опухоль (Tumor), смещающая и деформирующая органы брюшной полости и забрюшинного пространства; в структуре образования определяются IX, X ребра слева (стрелка)

визуализируются сосуды, IX, X ребра слева, отмечается инвазия левого купола диафрагмы. Верхний полюс образования находится выше диафрагмы, выступает в базальные отделы левого легкого на исследуемом уровне, где также визуализируется жидкость в левой плевральной полости толщиной до 45 мм. Органы брюшной полости смещены вправо, сдавлены образованием. К образованию прилежат левая переднебоковая стенка аорты, левая общая печеночная артерия, левые почечные сосуды без признаков их инвазии. Печень, желчные протоки, желчный пузырь, надпочечники — без особенностей.

Поджелудочная железа не увеличена, деформирована, смещена кзади и вправо. Селезенка не увеличена в размерах, смещена образованием медиально. Правая почка без особенностей, левая почка деформирована, смещена кзади образованием, полостная система обеих почек, мочеточники не расширены. Выделительная функция обеих почек сохранена (рис. 2-4).

Заключение. Объемный неопластический процесс брюшной полости, забрюшинного пространства, брюшной и грудной стенки слева с инвазией левого купола диафрагмы, распространением на базальные отделы левого легкого — КТ-картина более всего соответствует десмоидной опухоли. Левосторонний гидроторакс.

С учетом результатов обследования, ранее выполненного иммуногистохимического исследования больному установлен диагноз: «Гигантская десмоидная опухоль

забрюшинного пространства слева. Левосторонний малый гидроторакс».

В связи с прогрессивным ростом образования, его гигантскими размерами, приводящими к смещению и деформации органов брюшной полости и забрюшинного пространства мультидисциплинарной онкологической комиссией Института принято решение об оперативном лечении. Больной оперирован в плановом порядке 06.02.2020 г.

Оперативное вмешательство: лапаротомия; удаление гигантской опухоли забрюшинного пространства с резекцией диафрагмы, IX, X ребер слева, дренирование левой плевральной полости по Бюлау, дренирование брюшной полости. Из протокола операции: в условиях внутривенной анестезии с миорелаксантами и ИВЛ выполнена лапаротомия типа «мерседес». При ревизии: в брюшной полости, субтотально выполняя ее и исходя из забрюшинного пространства, определяется гигантское опухолевидное образование размерами до 40×35 см. Органы брюшной полости смещены образованием вправо и располагаются преимущественно по правому фланку. Селезенка, желудок смещены образованием вправо и вверх, нисходящая ободочная и сигмовидная кишки располагаются по правому краю образования. Признаков инвазии париетальной брюшины не выявлено. При пальпации опухоль неоднородна за счет кистозных и солидных компонентов, слабо смещается (рис. 5).

Рассечение париетальной брюшины в области переходной складки слева — вскрыто забрюшинное пространство. Определяется гигантская забрюшинная опухоль, отграниченная от окружающих тканей четко выраженной капсулой, распространяющаяся вниз до малого таза, вверх до диафрагмы (по всей вероятности, исходя из нее). Вправо опухоль распространяется до среднеключичной линии, влево — до уровня кожи, расслаивая волокна левых поперечной, внутренней и наружной косых мышц живота без признаков их инвазии. Также в структуре образования определяются тела IX, X ребер слева. Частично острым, частично тупым путем последовательно мобилизованы нижний полюс, правые и левые полуокружности, задняя поверхность опухоли в направлении снизу вверх. Инвазии магистральных сосудов забрюшинного пространства не выявлено (рис. 6).

При дальнейшей ревизии выявлено, что опухоль исходит из диафрагмы, локализуясь преимущественно в левой половине ее сухожильного центра, распространяясь практически до поясничной части и левой медиальной ножки, а также в ее реберной части слева, распространяясь в межреберные пространства VIII-XI ребер слева без достоверных признаков инвазии IX, X ребер слева. Последние, однако, окутаны опухолью в области тел. Сухожильный центр диафрагмы и ее поясничная часть слева частично «растянуты» опухолью. Произведено удаление опухоли с резекцией диафрагмы IX, X ребер слева. Признаков

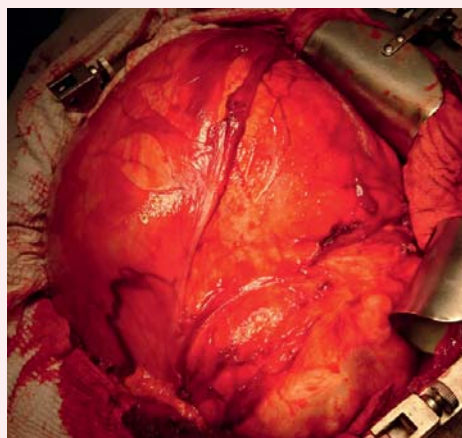


Рис. 5. Вид операционного поля после лапаротомии: брюшная полость субтотально выполнена опухолью, исходящей из забрюшинного пространства

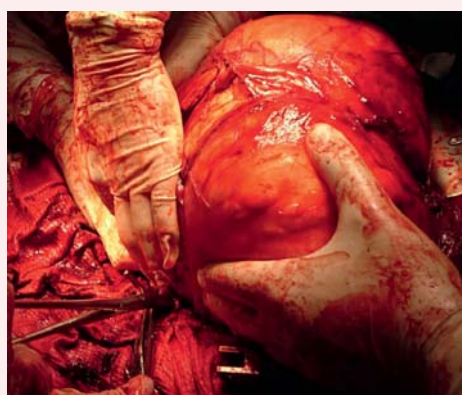


Рис. 6. Этап операции: мобилизация задней поверхности десмоидной опухоли

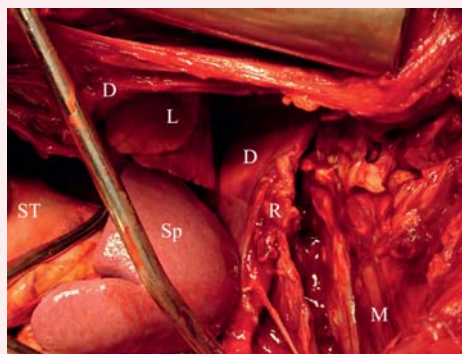


Рис. 7. Этап операции. Вид операционного поля после удаления опухоли с резекцией диафрагмы (D) и тел IX, X ребер (R): желудок (ST) и селезенка (Sp) переместились в нормальную анатомическую позицию; через дефект диафрагмы видна нижняя доля левого легкого (L), также виден дефект мышц переднебоковой стенки живота слева (M)

инвазии левого легкого не выявлено. Выполнен гемостаз (рис. 7).

Левая плевральная полость дренирована по Бюлау в VII межреберье по задней подмышечной линии слева.

С учетом дефекта диафрагмы выполнена ее пластика собственными тканями со стороны брюшной полости. Для профилактики образования грыжи левой переднебоковой стенки живота послойно ушиты дефекты наружной, внутренней косой и поперечной мышц живота со стороны брюшной полости. Париетальная брюшина не восстанавливалась. Выполнено дренирование брюшной полости из двух точек. Брюшная стенка ушита. Продолжительность операции — 225 мин, интраоперационная кровопотеря — 250 мл.

При макроскопическом исследовании опухоль состоит из кистозного и тканевого компонентов с наличием кальцинатов и кровоизлияний (рис. 8-10).

При гистологическом исследовании опухоль более всего соответствует мезенхимоме. Повторное иммуногистохимическое исследование повторяет результаты предыдущего.



Рис. 8. Макропрепарат удаленной опухоли

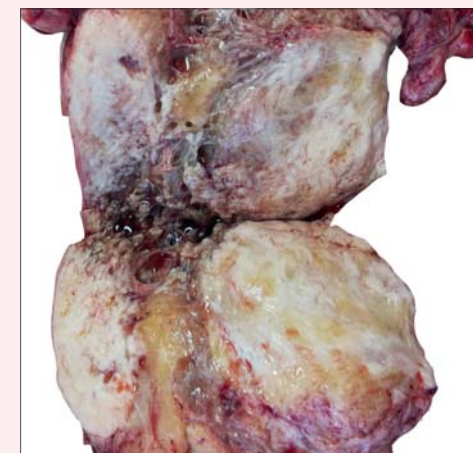


Рис. 9. Разрез образования, представленный кистозным и солидным компонентами с наличием кальцинатов

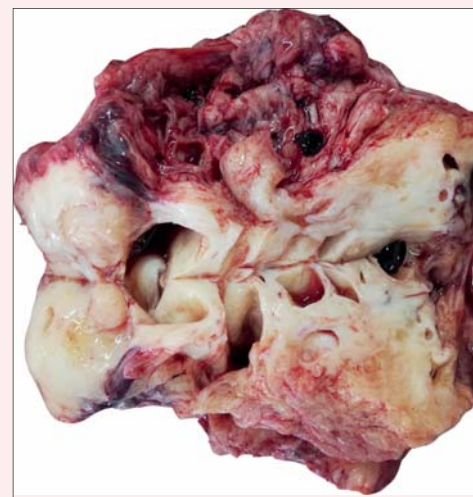


Рис. 10. Участки кровоизлияний, определяемые при макроскопическом исследовании

Течение послеоперационного периода спокойное. Пациент был переведен на спонтанное дыхание через 2 ч после операции, экстубирован — через 4 ч. По данным рентгенологического исследования отмечено полное расправление левого легкого к 2-м послеоперационным суткам. Признаков дыхательной недостаточности не отмечено. Дренаж Бюлау удален на 6-е послеоперационные сутки, дренажи из брюшной полости — на 8-е сутки. Раны зажили первичным натяжением. При контрольном исследовании перед выпиской, по данным УЗИ, — признаков наличия свободной жидкости в плевральных и брюшной полостях, забрюшинном пространстве не выявлено. При рентгеноскопии органов грудной клетки — экскурсия диафрагмы не нарушена, левое легкое расправлено, прозрачно. Больной выписан на 13-е послеоперационные сутки, 19.02.2020 г. Осмотрен через 1 месяц: жалоб не предъявляет, прибавил в весе 6 кг, признаков дыхательной недостаточности нет, признаков грыжеобразования, рецидива опухоли нет.

Продолжение на стр. 22.



Рис. 3. Компьютерная томограмма, коронарная проекция: опухоль (TUMOR) распространяется забрюшинно, оттесняя аорту (A) без признаков ее инвазии, селезенку (Spleen); распространяется в левую переднебоковую стенку живота без признаков ее инвазии между мышцами (стрелка), отмечается инвазия опухоли в диафрагму

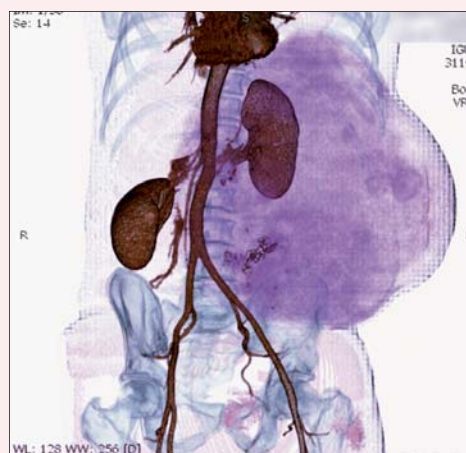


Рис. 4. Компьютерная томограмма, фрагмент 3D-реконструкции опухоли

А.М. Тищенко¹, д. мед. н., профессор, Е.В. Мушенко^{1,2}, к. мед. н., Р.М. Смачило^{1,2}, д. мед. н., профессор, Н.С. Черняев²,
А.Л. Веселый¹, В.Ф. Омельченко¹, Г.У. «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»,
² Харьковский национальный медицинский университет

Успешное хирургическое лечение гигантской десмоидной опухоли забрюшинного пространства

Клинический случай и обзор литературы

Продолжение. Начало на стр. 20.

Обсуждение

По данным Европейской организации по исследованию и лечению сарком мягких тканей и костей, хирургическое удаление опухоли с достижением негативного края резекции являлось золотым стандартом лечения больных с ДФ до 2000 года. Однако последующие результаты исследований 100 пациентов с позитивным краем резекции показали, что неполное удаление опухоли не может считаться однозначным предиктором локального рецидива при агрессивном фиброматозе. Таким образом, были продемонстрированы возможность локального рецидива у пациентов с отрицательным краем резекции и отсутствие локального рецидива у больных с положительным краем резекции, что подтверждает тот факт, что чистота края резекции не является окончательным предиктором развития локального рецидива. Кроме того, большинство исследователей отмечают большую вероятность развития осложнений и значительную летальность при хирургическом удалении десмоидных опухолей.

В связи с непредсказуемым поведением опухоли и значительным риском развития осложнений после хирургического лечения в последнее время применяется более консервативная тактика ведения таких пациентов с использованием этапного подхода (step-wise approach). При впервые выявленных бессимптомных десмоидных опухолях возможно применение выжидательной тактики (wait and watch). Так, D. Ganeshan et al. (2019), анализируя доступные исследования, посвященные агрессивному фиброматозу, определили, что 5-летняя выживаемость без опухолевой прогрессии у пациентов с ДФ составляет 50% при медиане времени до прогрессирования 14-19 месяцев. Кроме того, в 28% случаев при локализации десмоидных опухолей в брюшной стенке и в 20% наблюдений при локализации вне брюшной стенки возможен их спонтанный регресс.

И для первичной диагностики опухолей, и для динамического наблюдения применяются такие методы визуализации, как УЗИ, КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако активная хирургическая тактика должна быть использована у пациентов, наблюдение за которыми невозможно, при прогрессивном росте опухоли и/или при симптомных опухолях, включая наличие косметического дефекта. При этом необходимо стремиться к достижению негативного края резекции, хотя, как уже было отмечено ранее, позитивный

край резекции не является доказанным фактором локального рецидива. Факторами, при которых повышается вероятность развития локального рецидива после хирургического лечения ДФ, являются большие размеры опухоли, молодой возраст пациента и локализация объемного образования в брыжейке или конечностях. Также необходимо отметить, что хирургическое лечение больных с рецидивными десмоидными опухолями сопряжено со значительными осложнениями.

В связи с этим использование радиотерапии является одной из основных опций лечения рецидивного ДФ. Кроме того, лучевая терапия может быть использована при нерезектабельных опухолях больших размеров в качестве основного и единственного метода терапии. При этом комбинация хирургического и лучевого методов лечения позволяет снизить вероятность развития локального рецидива по сравнению с только лишь хирургическим методом.

Кроме того, имеются данные о высокой эффективности криоабляции, радиочастотной абляции и высокоинтенсивного фокусированного ультразвукового лечения (High Intensive Focused Ultrasound Treatment – HIFU) при ДФ небольших размеров.

Существенную роль в лечении пациентов с ДФ играет также системная терапия, для которой в настоящее время применяются химиотерапевтические агенты (доксорубин, метотрексат и винбластин), таргетные препараты (иматиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб и сиролimus), а также комбинация антиэстрогенов (тамоксифен и торемифен) и НПВП (мелоксикам, индометацин, целекоксиб).

В работе Ch. Shen et al. (2019) показано, что, несмотря на использование для лечения ДФ как у мужчин, так и у женщин антигормональных препаратов, в частности тамоксифена, торемифена и прогестерона, опухолевый ответ был низким. Кроме того, частичный опухолевый ответ и стабилизация болезни отмечались соответственно у 48 и 28% больных с агрессивным фиброматозом. Поэтому комбинация антигормональной терапии и НПВП рекомендована в качестве первой линии лечения в руководстве Европейской организации по исследованию и лечению сарком мягких тканей и костей, что связано с ограниченной токсичностью, редкими побочными эффектами и эффективностью такого вида лечения. Однако, по данным The Desmoid Tumor Working Group (2020), несмотря на результаты ретроспективных исследований, демонстрирующих

активность комбинации антигормональных препаратов и НПВП при десмоидных опухолях, только одно проспективное исследование во второй фазе демонстрирует ограниченную активность данной комбинации на основании критериев ВОЗ и уровней выживаемости без прогрессирования опухоли. Более того, опубликованные недавно данные демонстрируют отсутствие четкой связи между изменением размера опухоли, МРТ-сигнала и симптоматики при использовании тамоксифена. Таким образом, авторы приходят к выводу об отсутствии данных, позволяющих судить об эффективности антигормональной терапии и НПВП у пациентов с десмоидными опухолями.

Так, в работе K.M. Ingley et al. (2019) показана высокая эффективность комбинации метотрексата (25 мг/м²) и винорельбина (25 мг/м²) при лечении прогрессирующего ДФ, оцененная на основании данных МРТ. Однако в настоящее время отсутствуют завершённые клинические исследования, доказывающие эффективность и преимущества полихимиотерапии по сравнению с другими методами у пациентов с агрессивным фиброматозом.

Оценив возможность применения таргетных препаратов при ДФ, включая ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб + вактосертиб), mTOR-ингибиторы (сиролimus), Notch-ингибиторы, PDGF-a/PDGF-VEGFR (пазопаниб), M.J.M. Timmerbergen et al. (2019), пришли к мнению об отсутствии четких данных касательно их эффективности в связи с отсутствием завершённых клинических исследований по их применению при агрессивном фиброматозе. Кроме того, существуют определенные трудности при интерпретации результатов исследований, что связано с непредсказуемым поведением данных опухолей и возможностью их спонтанной регрессии либо со стабильным течением без лечения, что не позволяет дифференцировать эффект от медикаментозной терапии от естественного «опухолевого поведения».

Выводы

Таким образом, в настоящее время отсутствуют данные об эффективных методах лечения больных с ДФ. Это связано с редкостью данной патологии, непредсказуемым поведением данных опухолей с возможностью спонтанного регресса, а также отсутствием завершённых клинических исследований, посвященных эффективности различных методов лечения. Выжидательная тактика лечения в настоящее время является приоритетной.

Хирургическое лечение показано больным с резектабельными десмоидными опухолями больших размеров и/или симптомными, что было продемонстрировано в приведенном клиническом случае. Комбинация хирургического и лучевого лечения, по всей вероятности, позволяют снизить риск развития локального рецидива. Однако вопросы выбора эффективного лечения ДФ требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Umer M., Saeed J., Anwar I., Zahid N., Durrani Y. Management outcomes of extra abdominal fibromatosis among adult patients treated at a tertiary care hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad 2019;31(4 Suppl 1):660-4.
2. Jurui L., Kairui J., Shuizhang Q., Xuejun M., Ziqiang P., Weiqiang Y., Zhen Z., Xiaomao G., Xiaoli Y. Single institution experience of split course radiotherapy in patients with desmoid tumors OncoTargets and Therapy 2019;12: 1741-1748. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S189449>.
3. Timmerbergen M.J.M., Smits R., Grünhagen D.J., Verhoef C., Sleijfer S. and Wiemer E.A.C. Activated Signaling Pathways and Targeted Therapies in Desmoid-Type Fibromatosis: A Literature Review. Front. Oncol. 2019; 9:397. doi: 10.3389/fonc.2019.00397.
4. Wang J., Ning J., Lin Q., Huang Y., Li J., Jiang Q., Liu W., Xu J., Hou Y., Liu J. et al. Clinicopathological and molecular characteristics of abdominal desmoid tumors in the Chinese population: A single center report of 15 cases. Oncology Letters 2019; 18: 6443-6450. DOI: 10.3892/ol.2019.11038.
5. Ganeshan D.M., Amini B., Nikolaidis P., Vikram R. Current Update on Desmoid Fibromatosis. J Comput Assist Tomogr. 2019; 43(1): 29-38. doi:10.1097/RCT.0000000000000790.
6. Kim K.S., Kim H.J., Lee M.E., Moon K.C., Song S.G., Kim H.S., Han I., Kim H. Survival outcomes after adjuvant radiotherapy for aggressive fibromatosis depend on time frame and nuclear β-catenin. Radiat Oncol J 2019;37(1):37-42. <https://doi.org/10.3857/roj.2018.00542>.
7. Wang Z., Wu J., Ang L., Tian X., Hao C. En bloc resection for intra-abdominal/retroperitoneal desmoid-type fibromatosis with adjacent organ involvement: A case series and literature review. BioScience Trends. 2018; 12(6):620-626. DOI:10.5582/bst.2018.01285.
8. Wang J., Huang Y., Sun Y., Ge Y. and Zhang M. Value of imaging findings in predicting postoperative recurrence of desmoid-type fibromatosis. Oncology Letters 2020; 19: 869-875. DOI: 10.3892/ol.2019.11229.
9. Seinen J.M., Niebling M.G., Bastiaannet E., Pras B., Hoekstra H.J. Four different treatment strategies in aggressive fibromatosis: A systematic review. Clinical and Translational Radiation Oncology 2018; 12: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.03.001>.
10. Lacka D.E., Nasierowska-Guttmejer F. Fibromatosis – immunohisto-chemical evaluation, differential diagnosis from gastrointestinal tumors, and other mesenchymal tumors. Gastroenterology Rev 2019; 14 (1): 79-85. DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2019.83429>.
11. Penela N., Chibonb F., and Salas S. Adult desmoid tumors: biology, management and ongoing trials Curr Opin Oncol 2017; 29:268-274 DOI:10.1097/CCO.0000000000000374.
12. The Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients European Journal of Cancer 2020; 127: 96e107. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.013>.
13. Zhao J., Wang Q., Li X., Hu X., Shen H. Effective high intensity focused ultrasound treatment in recurrent aggressive breast fibromatosis: a case report. OncoTargets and Therapy 2019; 12:5251-5256. <http://doi.org/10.2147/OTT.S202933>.
14. Elkhoully A.G., Cervelli V., Sanese G., Pompeo E. Hump-like giant desmoid tumor of the chest: a postresectional reconstruction challenge. Enigma of recurrent strokes with literature review. AME Case Rep 2017; 1:6. doi: 10.21037/acr.2017.11.01.
15. Shen C., Wang C., Yan J., He T., Zhou X., Ma W., He J., Yin Y., Yin X., Cai Z., Chen Z., Zhang H., Zhang B. Clinicopathological characteristics, treatment, and survival outcomes of retroperitoneal desmoid-type fibromatosis: a single-institution experience in China. Medicine 2019; 98:47(e18081). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018081>.
16. Ingley K.M., Burtenshaw S.M., Theobalds N.C. et al. Clinical benefit of methotrexate plus vinorelbine chemotherapy for desmoid fibromatosis (DF) and correlation of treatment response with MRI. Cancer Med. 2019; 8:5047-5057. <https://doi.org/10.1002/cam4.2374>.

B|BRAUN Огляд сучасних тенденцій у нутритивній терапії

За матеріалами науково-практичного семінару «Все про нутритивну терапію у програмі ERAS. Теорія і практика»

24 квітня в режимі онлайн-конференції відбувся науково-практичний семінар «Все про нутритивну терапію у програмі ERAS. Теорія і практика», під час якого провідні анестезіологи та хірурги України висвітлили своє бачення проблем, пов'язаних із нутритивною терапією при різних патологіях, запропонували нові підходи до їх вирішення, а також відповідали на нагальні запитання учасників конференції. Основним спонсором заходу виступила компанія B. Braun®, яка спеціалізується на виготовленні якісних препаратів для ентерального та парентерального харчування.



У рамках семінару важливе питання щодо нутритивної підтримки хворих на гострий панкреатит у післяопераційному періоді порушив **завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Ярослав Михайлович Підгінний** у своїй доповіді «Програма нутритивної терапії після панкреато-дуоденальних резекцій. Позиція анестезіолога».

Розглядаючи аспекти ведення пацієнтів із гострим панкреатитом (ГП), професор Я.М. Підгінний представив рекомендації Американської асоціації гастроентерологів (The American Gastroenterological Association, AGA) щодо лікування ГП, а також настанови Всесвітнього товариства з невідкладної хірургії (World Society of Emergency Surgery, WSES) 2019 року щодо лікарської тактики у пацієнтів із тяжким перебігом ГП. Він наголосив, що для майбутньої долі таких пацієнтів вирішальне значення має вдало проведена інтенсивна терапія, яка є актуальною не лише при ГП, а й при онкологічних захворюваннях дуодено-панкреатичної зони.

На думку доповідача, значною мірою проблеми, пов'язані з підшлунковою залозою, сконцентровані на синдромі поліорганної недостатності. Для визначення тяжкості перебігу ГП останнім часом прийнято застосовувати детермінантно-основану класифікацію (Міжнародний мультидисциплінарний консиліум 2015 р.), що ґрунтується на наявності (пери)панкреатичного некрозу та органної дисфункції у пацієнта. Тяжка форма ГП зустрічається у 20–30% хворих, із них 20–40% мають ознаки сепсису або септичного шоку.

Зупинившись на основних складових терапії ГП, професор Я.М. Підгінний наголосив на важливості адекватної анальгетичної терапії й на тому, що варто уникати використання нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів із гострим ураженням нирок. Також, на думку доповідача, при ГП показано застосування методів регіонарної анестезії та глибокої седації для зменшення інтра-абдомінальної гіпертензії.

Професор Я.М. Підгінний зазначив, що він не є прихильником профілактичної (превентивної) антибіотикотерапії (АБТ) при ГП, адже, згідно з наведеними в доповіді настановами, профілактична АБТ не знижує летальність, а лише формує стійкість бактерій до антибіотиків, тоді як профілактичне призначення антимікотичних препаратів не показано. Також він наголосив на надзвичайній важливості проведення оксигенотерапії у хворих на ГП, навіть при перебігу середнього ступеня тяжкості.

Серед існуючих підходів до інфузійної терапії доповідач назвав оптимальним рестриктивний тип, в основі якого лежить контроль темпу сечовиділення, що й має вказувати на швидкість введення інфузійних розчинів. З огляду на сучасні джерела, періопераційна інфузійна терапія має вирішувати три основні завдання: базова підтримувальна терапія, регідратація й замісна терапія. Після досягнення ізоволемії слід переходити до нутритивної терапії, яка має бути розроблена індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням його органної патології.

З метою профілактики гастроінтестинальної недостатності та інфекційних ускладнень доповідач рекомендував вводити раннє ентеральне харчування (РЕХ). Звісно, при ГП це не завжди вдається, адже досить часто у цієї категорії пацієнтів наявні порушення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Показаннями до парентерального харчування є ситуації, коли ентеральне харчування (ЕХ) є неможливим, недостатнім або протипоказаним. Однак, якщо є хоча б мінімальна можливість введення ЕХ, воно має бути призначене.

З огляду на важливість збалансованої та якісної нутритивної підтримки у пацієнтів із ГП доповідач представив лінійку сумішей компанії B. Braun® для ентерального і парентерального харчування. Було зазначено, що для проведення ентерального харчування лікарі мають обирати препарат, який був би оптимальним для пацієнта з огляду на певну органну дисфункцію.

Наприклад, Нутрікомп Пептид® є повністю збалансованою, ізокалорійною, готовою до використання рідкою сумішшю на основі пептидів для перорального або зондового харчування зі зручним розрахунком калоражу (1 мл = 1 ккал). Препарат призначений для нутритивної терапії пацієнтів із недостатністю живлення, адже він заміщує білки, жири та вуглеводи в оптимальному співвідношенні й має осмолярність 310 мосмоль/л.



У якості препарату вибору для нутритивної терапії пацієнтів із ГП та печінковою дисфункцією доповідач рекомендував суміш Нутрікомп Гепа Шоколад® і зазначив, що у клініці, де він працює, в одній із перших в Україні, цей препарат був успішно використаний у пацієнта з тяжкою печінковою дисфункцією.

Однією із проблем при ГП, на думку доповідача, є гіперглікемія, проте це не має стримувати лікарів від проведення нутритивної терапії, тому суміш Нутрікомп Діабет® є препаратом вибору у пацієнтів даної категорії. Суміш має зручне дозування (1 мл = 1 ккал), забезпечує максимально повноцінний білковий склад за рахунок поєднання молочного та соєового протеїнів і може бути єдиним джерелом живлення для забезпечення добової потреби в білках, енергії, вітамінах і мінералах.

Для виснажених пацієнтів, особливо в післяопераційному періоді, професор рекомендував суміш Нутрікомп Енергія®. Він зазначив, що віддає перевагу цьому препарату в пацієнтів після тривалих тяжких оперативних втручань у гепато-панкреато-дуоденальній зоні, які виснажені й потребують достатньої кількості енергії для забезпечення власного метаболізму.

За наявності показань до парентерального харчування, на думку професора Я.М. Підгінного, слід застосовувати препарат Нутрифлекс Омега® — трикамерну систему для парентерального харчування, що містить глюкозу, амінокислоти та жирову емульсію 3-го покоління. Препарат поєднує в собі переваги жирової емульсії з додаванням омега-3-жирних кислот із безпекою та зручністю використання трикамерного контейнера. Проте від цієї емульсії, за словами доповідача, варто відмовитись, коли сироватка крові у пацієнтів із ГП є хілотною. Максимальне дозування суміші Нутрифлекс Омега® — 35 мл/кг маси тіла, а максимальна швидкість інфузії — 1,7 мл/кг/год.

Завершуючи доповідь, Я.М. Підгінний зазначив, що у даної категорії хворих варто намагатись відтермінувати операцію на 2–3 тижні, оскільки це зменшує летальність і поліпшує прогноз для пацієнта.



Питанням оптимального підбору нутритивної терапії присвятив свої доповіді «Ускладнення нутритивної терапії» та «Нутритивна терапія при операціях на шлунку. Теорія та практика» один із організаторів та модератор семінару — **завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Іван Іванович Лісний**.

Зупинившись на ускладненнях нутритивної терапії, І.І. Лісний зазначив, що таке ускладнення з боку ШКТ, як діарея, не притаманне ЕХ, але вимагає підбору оптимального препарату і швидкого його введення. Причиною діареї може бути патогенна флора та/або тривала АБТ. У такому випадку слід зробити посів на флору й змінити антибіотики, а якщо ці два

кроки вже виконані — перейти на формулу ЕХ із розчинними волокнами, наприклад із застосуванням сумішей Нутрікомп Файбер®.

При підозрі на порушення всмоктування необхідно перевести пацієнта на мономірні ентеральні суміші, наприклад Нутрікомп Пептид®, яка майже повністю засвоюється із мінімальним залишковим ефектом.

Якщо спостерігається таке ускладнення, як нудота і блювання, доповідач рекомендував знизити дозування гіпнотиків, якщо вони були призначені, і перейти на формулу ЕХ із низьким вмістом жиру, наприклад на оліго- або мономірні ентеральні суміші, зокрема на Нутрікомп Пептид®, підібрати адекватну швидкість їх введення й додати прокінетики. У випадку такого ускладнення з боку ШКТ, як закріп, доцільно перейти на формулу ЕХ із нерозчинними харчовими волокнами, наприклад на Нутрікомп Файбер®.

У доповіді, присвяченій нутритивній терапії при операціях на шлунку, І.І. Лісний також нагадав, з огляду на сучасні міжнародні рекомендації, про важливість РЕХ за відсутності протипоказань до нього. Він наголосив на важливій ролі полімерних збалансованих нутритивних сумішей (наприклад, Нутрікомп Стандарт®) для проведення РЕХ у хворих після операцій на шлунку. Ці суміші мають низьку осмолярність і не містять харчових волокон, що дозволяє використовувати їх досить рано, наприклад на початковому етапі нутритивної підтримки, тобто для «запуску» ШКТ після стресу — операції, травми, а також для трофічного харчування (10–15 ккал/кг за 1 год). У якості джерела азоту ці суміші містять цільний білок сироватки. Також вони збагачені середньоланцюговими тригліцеридами й мають здатність швидко евакууватися зі шлунка.

Після операцій на шлунку можна також використовувати нутритивні суміші із харчовими волокнами (наприклад, Нутрікомп Стандарт Файбер®). Як зазначив І.І. Лісний, наявність харчових волокон та невисока осмолярність цих сумішей створюють сприятливі умови для мікрофлори кишечника і нормалізують його моторику при тривалому зондовому харчуванні, масивній АБТ, хіміо- та променевої терапії, появі рідкого випорожнення (не більше 3 разів на день) тощо. Дані суміші не показані при виражених порушеннях абсорбції, для підготовки до операції на кишечнику, після колонектомії, за наявності інтестинальних нориць, а також за необхідності пригнічення моторики кишечника.



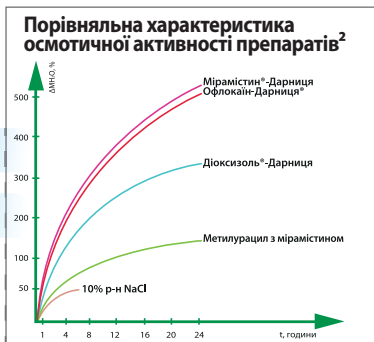
Доповідач згадав і про важливу роль полімерних збалансованих нутритивних сумішей із підвищеним вмістом калорій і білка, наприклад Нутрікомп Енергія®, яка, крім того, не містить харчових волокон, тому може призначатися першою або після Нутрікомп Стандарт® при тяжких критичних станах із підвищеною потребою в білку та енергії, коли необхідно пригнітити перистальтику кишечника або обмежити об'єм рідини, що вводиться.

Також було зазначено, що полімерні збалансовані харчові суміші з підвищеним вмістом калорій та білка з додаванням харчових волокон (такі, як Нутрікомп Енергія Файбер®) є достатньо ефективними для запобігання діареї та живлення слизової оболонки кишки. Харчові волокна, що входять до складу цих сумішей, позитивно впливають на обмін вуглеводів, стимулюють імунну систему та здійснюють прямий вплив у кишечнику через продукти ферментації біфідобактерій.

Щоб скласти оптимальну схему нутритивної терапії з використанням продукції ентерального і парентерального харчування, І.І. Лісний рекомендував використовувати додаток NuTRIsuite (NuTRI лінійка), розроблений компанією B. Braun®, за допомогою якого можна розрахувати необхідну кількість енергії та калораж, кількість препаратів — як парентеральних, так і ентеральних — з урахуванням віку, ваги, статі пацієнта, фактора ургентності й травматичності операції.

Підготував Роман Долинський

МІСЦЕВЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ТРЕБА ПРОВОДИТИ ВІДПОВІДНО ДО ПАТОГЕНЕЗУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ, ТОБТО З УРАХУВАННЯМ ФАЗИ ЙОГО ПЕРЕБІГУ¹



АЛГОРИТМ ВИБОРУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ РАН²

ФАЗА ЗАПАЛЕННЯ (альтерації)

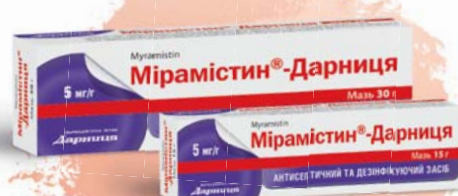
ФАЗА РЕПАРАЦІЇ (грануляції)

ПРИ ВИРАЖЕНІЙ ГНІЙНІЙ ЕКСУДАЦІЇ, ІНФІЛЬТРАЦІЇ, БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ

ПРИ РЕЗИСТЕНТНІЙ МІКРОФЛОРИ (У Т.Ч. БАКТЕРІАЛЬНО – ГРИБКОВИХ АСОЦІАЦІЯХ), ВИРАЖЕНІЙ ЕКСУДАЦІЇ

ПРИ РЕЗИСТЕНТНІЙ МІКРОФЛОРИ (У Т.Ч. СИНЬОГНІЙНІЙ ІНФЕКЦІЇ), ВИРАЖЕНОМУ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ

ПРИ РОСТІ ГРАНУЛЯЦІЙ І ПОМІРНІЙ ЕКСУДАЦІЇ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ЗАГОЄННЯ



діючі речовини: 1 г мазі містить: офлоксацину 1 мг, лідокаїну гідрохлориду 30 мг;
допоміжні речовини: пропіленгліколь, полоксамер, макрогол 400, макрогол 1500, макрогол 6000.

діючі речовини: 1 г мазі містить: мірамістину 5 мг;
допоміжні речовини: динатрію едетат, пропіленгліколь, макрогол 400, макрогол 1500, макрогол 6000, полоксамер, вода очищена.

діючі речовини: 1 мл розчину містить: діоксидину 12 мг, лідокаїну гідрохлориду 60 мг;
допоміжні речовини: пропіленгліколь, полоксамер, вода очищена.

діючі речовини: 1 г мазі містить: метилурацилу 50 мг, мірамістину 5 мг;
допоміжні речовини: пропіленгліколь, макрогол 400, полоксамер, спирт цетиловий, спирт стеариловий, вода очищена.

Показання. Ускладнені інфіковані рани в 1-й фазі ранового процесу різної локалізації та походження: ампутаційні культи кінцівок, рани після хірургічної обробки гнійних вогнищ, пролежні, трофічні виразки, післяопераційні ускладнені рани та фістули, абсцеси і флегмони щелепно-лицьової ділянки після їхньої хірургічної обробки. Профілактика та лікування нагноєння опікових ран. Гнійно-запальні захворювання шкіри, спричинені чутливою до офлоксацину бактеріальною мікрофлорою. Фармакотерапевтична група. Хіміотерапевтичні засоби для місцевого застосування. Код АТХ D06 BX. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** При застосуванні мазі можуть мати місце такі реакції: свербіж, відчуття печіння, висипання, гіперемія, мокнуття, алергічні реакції, включаючи дерматит, кропив'янку, набряк Квінке. Пропіленгліколь, що входить до складу препарату, може спричинити розвиток подразнення шкіри. **Діти.** Препарат не застосовувати дітям. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 15 °С. **Упаковка.** По 15 г, 30 г у тубах, по 500 г та 1000 г у банках. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України UA/7088/01/01 від 08.11.2017 р.

Показання. Хірургія, травматологія: місцеве лікування інфікованих ран різної локалізації та етіології, профілактика вторинної інфекції гранулюючих ран. Комбустіологія: лікування опіків II і IIIA ступенів; підготовка опікових ран до дерматопластики. Дерматологія: стрепто-, стафілодермії, дерматомікози гладкої шкіри, стоп та великих складок (у тому числі дисгидротичні форми і форми, ускладнені піодермією), нігтів (оніхомікози), кератомікози (у тому числі висівковоподібний лишай), кандидози шкіри та слизових оболонок. Профілактика ускладнень ранової інфекції — при необширних виробничих та побутових травмах. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** В окремих випадках, при лікуванні опіків та трофічних виразок, препарат може спричиняти відчуття легкого печіння, що минає самостійно через 15–20 секунд і не потребує застосування анальгетиків та припинення застосування мазі. Також можливий розвиток реакцій гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж, гіперемія, сухість шкіри, дерматит, мокнуття та через вміст у складі препарату пропіленгліколю — подразнення шкіри. **Діти.** Через відсутність достатнього досвіду препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 г або 30 г у тубі; по 1 тубі у пацці; по 1000 г у банках. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р. п. МОЗ України UA/1804/01/01 від 22.02.2019 р.

Показання. Інфіковані рани м'яких тканин різної локалізації і генезу (ампутаційні кулки кінцівок, рани після хірургічної обробки гнійних вогнищ, пролежні, трофічні виразки, гнійні післяопераційні рани та свищі, параректальні абсцеси і флегмони щелепно-лицьової ділянки та ін.); опіки II–IV ступенів; гострий та хронічний остеомиєліт; підготовка ран до аутодермопластики; профілактика гнійно-запальних процесів у хірургії та комбустіології при виконанні різних пластичних операцій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби. Код АТХ J01X X. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату; артеріальна гіпертензія, брадикардія, атріовентрикулярна блокада I–III ступенів, кардіогенний шок, недостатність кори надниркових залоз (у тому числі в анамнезі). **Побічні реакції.** З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, зокрема свербіж, гіперемія шкіри, висипання, кропив'янка, наволокрановий дерматит, набряки, біль та відчуття печіння на ділянці нанесення, що зникають самостійно через кілька хвилин і не потребують відміни препарату. При внутрішньопорожнинному введенні препарату або при перевищенні доз можливий розвиток системних побічних ефектів, обумовлених наявністю у препараті діоксидину: головний біль, диспепсичні розлади, озноб, підвищення температури тіла, судороги, реакції гіперчутливості, фотосенсибілізація. Системні побічні реакції при застосуванні лідокаїну як місцевого анестетика виникають дуже рідко. Причиною їх виникнення може бути застосування занадто великих доз (більше 15 г) лідокаїну, швидке всмоктування препарату, гіперчутливість, ідіосинкразія або знижена толерантність до лідокаїну у деяких хворих. Системні побічні ефекти можуть проявлятися збудженням або пригніченням центральної нервової системи, пригніченням серцево-судинної системи на тлі артеріальної гіпертензії, брадикардії і анафілаксії, судомми, тремором. **Діти.** Препарат не застосовувати дітям. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 15 °С до 25 °С. **Упаковка.** По 50 г або 100 г у флаконах або банках; по 1 флакону або банці у пацці, по 500 г або по 1000 г у флаконах або банках. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України UA/8021/01/01 від 21.03.2018 р.

Показання. Ускладнені, тяжкозагоєвані рани; променеві та трофічні виразки (у тому числі у хворих з діабетичною ангіопатією, виразок у ослаблених хворих із суттєвим пригніченням імунітету); опіки та інші uszkodження шкіри. Препарат чинить фотозахисну дію у хворих на фотодерматоз. Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування ран та виразок. Код АТХ D03A X. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів препарату: гострі та хронічні форми лейкозу; лімфогранулематоз; злоякісні захворювання кісткового мозку. **Побічні реакції.** З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, у тому числі гіперемія, свербіж, відчуття легкого печіння, висипання, кропив'янка; сухість шкіри, дерматит, мокнуття та через вміст у складі препарату пропіленгліколю — подразнення шкіри. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря. **Діти.** Через відсутність достатнього досвіду препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. **Упаковка.** По 15 г або 30 г у тубі; по 1 тубі у пацці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р. п. МОЗ України UA/1750/01/01 від 13.06.2019 р.

Обзор современных подходов к ведению больных с раневой инфекцией

В статье представлен обзор причин возникновения раневых инфекций, а также рекомендаций по их ведению с применением топических антибиотиков и антисептиков.
Ключевые слова: рана, раневая инфекция, инфицированная рана, топические антибиотики, топические антисептики, лечение раневой инфекции, обработка ран.

Инфицированная рана — это локализованное повреждение кожи или подкожных мягких тканей, сопровождающееся проникновением в него через жизнеспособную ткань, окружающую рану, патогенных микроорганизмов. Раневая инфекция вызывает иммунный ответ организма с воспалением и повреждением тканей, а также замедлением процесса заживления.

Этиология

Патогены часто вытесняют часть нормальной микробиоты кожи, создавая на ней свои колонии, но в большинстве случаев это не приводит к инфицированию и не стимулирует иммунный ответ. Однако при повреждении кожи или ослаблении иммунной системы любой из микроорганизмов, колонизирующих кожу или попавших в рану, может вызвать инфекцию. Этиология раневой инфекции зависит главным образом от микроорганизмов, присутствующих на коже, а также от глубины и расположения раны.

Микробиологическими факторами, которые влияют на возникновение раневой инфекции, являются:

- бактериальный инокулят;
- вирулентность;
- влияние тканевого и клеточного микроокружения.

Большинство инфекций послеоперационной раны (ИПР) вызваны собственной внутренней флорой пациента, присутствующей на коже, слизистых оболочках или в полых внутренних органах. Общепринятая концентрация микробов, ассоциированная с высоким риском ИПР, — это их количество, превышающее 10 тыс. на 1 г ткани (или в случае ожоговых поражений — организмов на 1 см² раны).

Этиологические агенты ИПР в абдоминальной хирургии представляют собой множество видов внутренней флоры кишечника, включающей грамотрицательные (например, *Escherichia coli*) и грамположительные бактерии, в т.ч. энтерококки и анаэробные организмы (табл. 1).

Грамположительные организмы, особенно стафилококки и стрептококки, составляют значительную часть экзогенной флоры, вызывающей ИПР. Источниками этих патогенов являются как медицинский персонал, так и интраоперационные условия, включая хирургические инструменты,

предметы, доставленные в операционное поле, а также воздух в операционной.

К группе бактерий, наиболее часто вызывающих ИПР, относятся штаммы *Staphylococcus aureus*. Появление устойчивых штаммов этого патогена значительно увеличило бремя заболеваемости и смертности, связанных с раневыми инфекциями. Так, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) может колонизировать кожу и тело, не вызывая клинических признаков, и, таким образом, человек, не подозревая об этом, может стать источником заражения других людей. В последнее время отмечается учащение инфекций, вызванных MRSA, и их устойчивость к более широкому спектру антибиотиков.

Тип проведенного вмешательства также является фактором риска. Некоторые вмешательства связаны с более высоким риском загрязнения раны, чем другие. Хирургические раны были классифицированы на «чистые», «условно чистые», «загрязненные» и «сильно загрязненные» (табл. 2).

Медикаментозное лечение инфицированных ран

Для медикаментозного лечения раневой инфекции в хирургии на отечественном рынке есть ряд эффективных антибактериальных и антисептических препаратов. В качестве эффективного лечения и профилактики раневой инфекции уже длительное время используют мазь **Офлокаин-Дарница**[®], представляющую собой комбинацию противомикробного средства группы фторхинолонов — офлоксацина и местного анестетика лидокаина.

Механизм бактерицидного действия офлоксацина заключается в дестабилизации цепей ДНК бактерий. Офлоксацин воздействует на грамположительные и грамотрицательные (в большей степени) бактерии, аэробную и анаэробную, спорообразующую и аспорогенную микрофлору в виде монокультур и микробных ассоциаций. Стоит отметить, что офлоксацин эффективен также в отношении госпитальных штаммов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам.

Мазь **Офлокаин-Дарница**[®] показана:

- при осложненных инфицированных ранах в I фазе раневого процесса различной локализации и происхождения после их хирургической обработки;

- для профилактики и лечения нагноения ожоговых ран;

- при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи, вызванных чувствительной к офлоксацину бактериальной микрофлорой.

Мазь **Офлокаин-Дарница**[®] показала свою эффективность в местном лечении с первого дня после операции у больных с глубокими формами острого парапроктита (Новицкий О.В., 2009).

Кроме того, в хирургической практике успешно используется раствор **Диоксизоль**[®]-Дарница — комбинированный лекарственный препарат для местного применения, действующими веществами которого являются диоксидин и лидокаин.

Диоксидин оказывает выраженное антибактериальное действие в отношении грамотрицательной и грамположительной, аэробной и анаэробной, спорообразующей и аспорогенной микрофлоры в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы бактерий с полирезистентностью к другим антибактериальным препаратам. Раствор обладает сильным местноанестезирующим и умеренным гиперосмолярным эффектом, купирует раневое и перифокальное воспаление, стимулирует процессы репарации и активность фагоцитов в ране.

Раствор **Диоксизоль**[®]-Дарница показан:

- при местном лечении инфицированных ран мягких тканей различной локализации и генеза;
- при лечении ожогов II-IV степеней;
- при хроническом и остром остеомиелите;
- при подготовке раны к аутодермопластике;
- для профилактики гнойно-воспалительных процессов в хирургии и комбустиологии при выполнении различных пластических операций.

Раствор **Диоксизоль**[®]-Дарница обеспечивал антисептический, обезболивающий и очищающий рану эффекты при проведении энтеро- и колостомий, уменьшая тем самым вероятность нагноения окололостомной раны и развития парастомных абсцессов и флегмон (В.Т. Бочар, М.М. Бардиш, 2012).

Успешен и опыт применения ряда мазей, содержащих антисептики, например

мази **Мирамистин**[®]-Дарница. Мирамистин относится к поверхностно-активным веществам катионоактивного класса. Благодаря своей химической структуре соединение взаимодействует с липидным слоем бактериальной стенки, что приводит к деструкции мембраны микроорганизма.

Спектр действия мирамистина отличается широтой и разнообразием, а выраженный бактерицидный эффект отмечается при воздействии на грамположительные кокки и грамотрицательные возбудители. Мирамистин обладает фунгицидными свойствами. К нему чувствительны дерматофиты, дрожжевые грибы и грибы рода *Candida*, аскомицеты, возбудитель отрубевидного лишая и др.

Большой интерес представляет активность мирамистина в отношении ассоциаций микроорганизмов и полирезистентных внутрибольничных штаммов, а также повышение чувствительности антибиотикорезистентных штаммов при его применении.

Мазь предназначена для топического применения у взрослых пациентов для:

- терапии контаминированных ран различной локализации и этиологии;
- предупреждения вторичной контаминации ран в грануляционной фазе;
- терапии ожогов (II и IIIA степеней);
- обеспечения готовности к процедуре дерматопластики ожоговых ран;
- терапии пиодермий, вызванных стрепто- и стафилококками, грибковых поражений кожи и ногтей;
- лечения незначительных повреждений, полученных в быту либо на производстве, с целью предупреждения развития осложнений раневой инфекции.

С целью способствования заживлению инфицированных хирургических ран часто используется комбинация мирамистина с метилурацилом, например в составе мази **Метилурацил с мирамистином**[®]. Метилурацил ускоряет процессы клеточной регенерации, заживления ран, стимулирует клеточные и гуморальные звенья иммунитета, оказывает противовоспалительное действие. Метилурацил успешно использовался для перевязок при лечении гнойно-воспалительных осложнений (Побел А.М. та співавт., 2010).

Показания к применению мази **Метилурацил с мирамистином**[®]:

- осложненные труднозаживляемые раны;
- лучевые и трофические язвы (в т.ч. у больных с диабетической ангиопатией, у ослабленных больных с существенным угнетением иммунитета);
- ожоги и другие повреждения кожи;
- защитное действие у больных фотодерматозами.

Кроме того, высокая антибактериальная активность в отношении многих видов микроорганизмов, гиперосмолярность и потенциальная безопасность для грануляций, свойственные мази **Метилурацил с мирамистином**[®], позволили в большинстве (72,7%) наблюдений (Мартынюк В.Б. и соавт., 2010) использовать ее во II фазе раневого процесса при лечении осложненного синдрома диабетической стопы.

Таким образом, важным этапом успешного лечения ран различного генеза является предупреждение развития и прогрессирования в них инфекционного процесса. Для обеспечения быстрого и эффективного заживления целесообразно применение местных антибиотиков и антисептиков.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Роман Долинский**

Таблица 1. Патогены, обычно ассоциированные с раневыми инфекциями, и частота их возникновения Am J Infect Control, 1996; 24(5):380-8	
Патоген	Частота (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20
Коагулазонегативный стафилококк	14
Энтерококк	12
<i>E. coli</i>	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Enterobacter species</i>	7
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
Другие стрептококки	3
<i>Candida albicans</i>	3
Стрептококки группы D	2
Другие грамположительные аэробы	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	2

Таблица 2. Классификация хирургических ран и последующий риск их инфицирования (без использования антибиотиков) Am J Infect Control, 1996; 24(5):380-8; Cruse P.J. et al., 1980		
Классификация	Описание	Риск инфицирования (%)
Чистые (I класс)	• Неинфицированная операционная рана • Острое воспаление отсутствует • Первично закрыта • Не задействованы дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, желчные и мочевыводящие пути • Нет нарушений асептической техники • При необходимости используется закрытый дренаж	< 2
Условно чистые (II класс)	• Элективный доступ в дыхательные, желчевыводящие, мочевыводящие пути, желудочно-кишечный тракт и с минимальным выходом биологических жидкостей • Нет признаков инфицирования или серьезного нарушения асептической техники - Пример: аппендэктомия	< 10
Загрязненные (III класс)	• Наличие гнойного воспаления • Значительный выход биологических жидкостей из желудочно-кишечного тракта • Проникающие травматические раны давностью < 4 ч • Значительное нарушение асептической техники	Около 20
Сильно загрязненные (IV класс)	• Присутствует гнойное воспаление • Предоперационная перфорация внутренних органов • Проникающие травматические раны давностью > 4 ч	Около 40

Доведена співставна ефективність немікронізованого діосміну в дозі 600 мг і комбінації мікронізованого діосміну в дозі 900 мг із гесперидином у дозі 100 мг при хронічних захворюваннях вен нижніх кінцівок

Актуальність. Флеботоніки сприятливо впливають на деякі симптоми, пов'язані з хронічними захворюваннями вен (ХЗВ) нижніх кінцівок. Найчастіше застосовується діосмін, який випускається або у чистій напівсинтетичній формі, або у формі мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. **Пацієнти та методи.** Основною метою цього одностороннього сліпого рандомізованого проспективного дослідження у паралельних групах було порівняти клінічну ефективність застосування 600 мг немікронізованого діосміну один раз на добу (група D) та комбінації 900 мг мікронізованого діосміну з 100 мг гесперидину, застосовуваної один раз на день (група D/H) протягом 6-місячного періоду лікування. У дослідження були включені дорослі пацієнти із симптомними ХЗВ нижніх кінцівок (стадії C0-C3; 20-60 мм за 100-міліметровою візуально-аналоговою шкалою оцінки болю, VAS). Первинною кінцевою точкою була зміна вираженості симптомів ХЗВ нижньої кінцівки, оцінена за VAS. **Результати.** Було проведено аналіз вираженості симптомів ХЗВ нижніх кінцівок 114 пацієнтів (середній вік – 44,4 року; жінки – 90,4%), які завершили лікування, передбачене протоколом дослідження (група D n=57; група D/H n=57). Вираженість симптомів значно зменшилася в обох групах із скоригованими середніми змінами за шкалою VAS –24,9 мм (p<0,0001) у групі D та –22,8 мм (p<0,0001) у групі D/H, що відповідає приблизно 50% зниженню вихідної вираженості симптомів. Різниця між групами становила –2,1 мм із верхнім одностороннім довірчим інтервалом 1,0 мм із рівнем достовірності (РД) 90%, із встановленою межею не меншої ефективності 20 мм. Аналіз відповідно до наміру лікування (Intent-to-treat analysis, ITA) підтверджує результати аналізу відповідно до протоколу (per-protocol analysis, PPA). Труднощі при ковтанні таблеток, оцінені за шкалою VAS після 6 міс лікування, були значно нижчими у групі D порівняно з групою D/H (9,4 мм та 54,7 мм відповідно; p<0,0001). Обидва препарати були безпечними у застосуванні. **Висновок.** Доведено, що немікронізований діосмін у дозі 600 мг має співставну ефективність із мікронізованим діосміном у дозі 900 мг у поєднанні з гесперидином 100 мг та є більш зручним у застосуванні завдяки таблеткам, що легко проковтуються.

Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок (ХЗВ) відносяться до широкого спектра патологічних змін, що виникають у нижніх кінцівках внаслідок морфологічних та функціональних порушень венозної системи, особливо недостатності клапанів поверхневих, глибоких та перфорантних вен [1]. «Хронічна венозна недостатність» часто помилково використовується як синонім ХЗВ, але вживання цього терміна слід обмежити лише пізніми стадіями захворювання [2]. ХЗВ характеризується підвищенням венозного тиску в нижніх кінцівках, що в подальшому призводить до запальних і трофічних змін шкіри та більш глибоких тканин, особливо на пізніх стадіях [3]. Симптоми ХЗВ, пов'язані із запаленням та тиском розширених вен на сусідні нерви, включають біль, відчуття набрякості, скутості та важкості в ногах [3, 4]. Ці симптоми є хронічними та прогресуючими, вони можуть суттєво погіршувати якість життя пацієнтів [5]. В економічно розвинених країнах поширеність захворювання серед населення становить 2-6,4 випадку на 1000 осіб із збільшенням частоти серед жінок та людей похилого віку [1].

Методи лікування, які застосовуються при ХЗВ, спрямовані на зменшення вираженості симптомів та запобігання ускладненням. Їх класифікують на дві категорії: інвазивні (наприклад, склеротерапія та хірургічні методи) і консервативні (наприклад, еластична компресія, фармакотерапія та місцеве лікування) [6]. Завдяки простоті застосування пацієнтам часто пропонують пероральні препарати [7]. Флеботоніки – це гетерогенна фармакотерапевтична група; більшість представників якої є або природними флавоноїдами, що добуваються з рослин, або напівсинтетичними сполуками із флавоноїдними властивостями [8]. Застосування флавоноїдів при лікуванні ХЗВ має сприятливий вплив як на макро-, так і на мікроциркуляцію, здебільшого за рахунок поліпшення венозного тону та зменшення проникності капілярів, підвищеної при ХЗВ [9, 10]. У нещодавньому Кокранівському огляді було проаналізовано результати 53 рандомізованих клінічних досліджень, у яких пацієнти із ХЗВ отримували флеботоніки (переважно рутин, діосмін, гідросмін та добезилат кальцію) [11]. Автори дійшли висновку, що докази помірної сили підтверджують сприятливий вплив флеботоніків порівняно із плацебо на зменшення вираженості симптомів у пацієнтів із ХЗВ, серед яких – набряки, трофічні порушення, судоми, синдром неспокійних ніг та парестезії; однак не було виявлено

різниці із плацебо при лікуванні виразок, які є пізнім наслідком ХЗВ [11].

Одним із найбільш використовуваних флеботоніків у всьому світі є діосмін. Доступні на фармацевтичному ринку лікарські засоби, що містять діосмін, мають у своєму складі або чистий напівсинтетичний немікронізований діосмін, або мікронізований. Напівсинтетичний немікронізований діосмін у дозуванні 600 мг продемонстрував венотонізуючу, судиннозахисну й протизапальну дію [12, 13]. Мікронізація дозволяє покращити всмоктування ліків у кишечнику. Однак попередні дослідження повідомляли про більш ефективне полегшення симптомів ХЗВ після місячного прийому чистого діосміну в дозуванні 600 мг на добу порівняно із прийомом 2 таблеток на добу препарату мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) (1 таблетка містить 450 мг діосміну та 50 мг гесперидину) [14-16].

Мікронізований діосмін у дозуванні 900 мг у комбінації з гесперидином у дозуванні 100 мг тепер доступний у вигляді 1 таблетки. Така форма випуску дозволяє застосовувати препарат один раз на добу замість двох. Згідно з даними власника реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, що містить МОФФ, мікронізація очищеної флавоноїдної фракції (що містить діосмін та гесперидин) дозволяє підвищити клінічну ефективність порівняно з чистим та немікронізованим діосміном. У нашому дослідженні ми перевіряли гіпотезу, що, незважаючи на різну очікувану біодоступність та дещо різні діючі речовини, немає значущої різниці у клінічній ефективності цих препаратів. У цьому дослідженні з доведення відсутності переваги препарату порівняння над досліджуваним препаратом було вперше проведено порівняння ефективності діосміну в дозуванні 600 мг та препарату МОФФ у дозуванні 1000 мг при прийомі 1 таблетки на день протягом 6-місячного періоду лікування.

Пацієнти та методи дослідження

Це одностороннє сліпе рандомізоване проспективне дослідження з доведенням відсутності переваги препарату порівняння над досліджуваним препаратом у паралельних групах було проведено у шести бразильських університетських центрах із червня 2017 по березень 2018 року.

Метою дослідження було довести, що немікронізований діосмін у дозі 600 мг має не меншу клінічну ефективність у лікуванні дорослих пацієнтів із симптомними ХЗВ, ніж мікронізований діосмін у дозі

900 мг у комбінації зі 100 мг гесперидину, протягом 6-місячного терміну лікування. Іншими цілями дослідження були зручність препарату в застосуванні, загальна задоволеність лікуванням пацієнта й лікаря та безпечність препаратів.

Від кожного пацієнта була отримана письмова інформована згода. Протокол дослідження був проведений відповідно до Гельсінської декларації та принципів Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) і був затверджений місцевими незалежними комітетами з етики (Centro Universitario Serra dos Orgaos [UNIFESO]) – реєстраційний номер 1.941.780. Ідентифікаційний номер дослідження в реєстрі Clinical – Trials.gov – NCT03471910.

Критерії включення

У дослідження були включені учасники, які відповідали наступним критеріям: пацієнти обох статей >18 років; стадії C0-C3 ХЗВ нижніх кінцівок відповідно до класифікації CEAP [14] та вираженість клінічних симптомів ХЗВ (важкість та біль у ногах, відчуття втоми, набряклість та/або відчуття напруження у ногах), оцінена пацієнтом між 20 і 60 мм за 100-міліметровою шкалою VAS.

Критерії виключення

Основними критеріями виключення були наступні: компресійна терапія протягом 2 міс до початку дослідження; лікування флеботоніками за 2 міс до дослідження; відома алергія або гіперчутливість до будь-якого компонента досліджуваного препарату; відомі клінічно значущі зміни у лабораторних дослідженнях; стадії C4-C6 ХЗВ за CEAP; пацієнти із ХЗВ, які потребують хірургічного втручання або хімічної ендовенозної абляції; наявність іншої патології, крім ХЗВ, що зумовлює больовий синдром; пацієнти з перенесеним венозним тромбозом або тромбоемболічною хворобою протягом 6 міс до дослідження; порушення загального стану, несумісні з участю у дослідженні. Жінки репродуктивного віку, які не застосовували належних методів контрацепції протягом терміну дослідження, вагітні та такі, що годують грудьми, також не були включені у дослідження.

Методи дослідження

Рандомізацію пацієнтів проводили за допомогою програмного забезпечення для випадкового розподілу – послідовно для двох груп, у блоках по чотири особи, із співвідношенням 1:1.

Пацієнтів оглядали перед включенням у дослідження та через 2, 4 та 6 міс після лікування. Крім фізикального обстеження та вимірювання основних фізіологічних показників, пацієнти при кожному відвідуванні оцінювали вираженість симптомів ХЗВ найбільш ураженої ноги (важкість, біль, відчуття втоми, набряку або напруги) за допомогою 100-міліметрової VAS (із поділками від 0, що означало «відсутність симптомів ХЗВ», до 100, що означало «максимальна інтенсивність симптомів ХЗВ» (важкість, болісність, втомленість ноги, відчуття набряку або напруги). Складність проковтування досліджуваного препарату пацієнти також оцінювали за допомогою 100-міліметрової VAS (від 0, що означало «дуже легко ковтати», до 100 – «дуже важко ковтати»). Загальну задоволеність пацієнтів і дослідників ефективністю лікування оцінювали за допомогою 4-ступінчастої шкали («незадовільна», «задовільна», «добра» та «дуже добра»). Переносимість оцінювалась на основі зафіксованих записів побічних явищ та прихильності пацієнтів до лікування.

Дослідження було сліпим для пацієнтів, але лікарі могли ідентифікувати досліджуваний препарат за розміром таблетки. Лікувальні установи, які брали участь у дослідженні, отримали препарати в унікальному пакуванні без етикеток і маркування.

Прихильність до лікування (комплаєнс) оцінювали, виходячи з кількості таблеток (перепакованих у коробки по 66 таблеток), наданих кожному пацієнту, та кількості таблеток, повернутих під час кожного візиту. Таким чином, комплаєнс становив: 100 x [(66 – кількість повернутих таблеток)/тривалість лікування].

Досліджувані препарати

Відповідно до рандомізації пацієнти групи D отримували немікронізований діосмін у дозуванні 600 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою, один раз на день, вранці, Flebodia®, MAH: Laboratoire Innotech International), а пацієнти групи D/H – мікронізований діосмін 900 мг плюс гесперидин 100 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою, один раз на день, вранці, Daflon®, MAH: Laboratorios Servier do Brasil Ltda). Тривалість лікування для обох груп становила 6 міс відповідно до мінімальної тривалості лікування за бразильською інструкцією для медичного застосування досліджуваного препарату, що містить діосмін та гесперидин. Під час дослідження були заборонені деякі методи лікування: застосування інших флеботонічних препаратів, вживання харчових або дієтичних добавок із заявленим флеботонічним

ефектом, компресійна терапія з тиском понад 10 мм рт. ст. та участь в інших клінічних дослідженнях.

Розмір вибірки

Розрахунок розміру вибірки базувався на зміні вираженості симптомів ХЗВ нижніх кінцівок (за шкалою VAS) від вихідних значень до останнього значення, отриманого по завершенні лікування. При встановленні межі не меншої ефективності досліджуваного препарату на 20 мм статистична гіпотеза є нульовою гіпотезою, якщо $M_D - M_{D/H} > 20$ мм, й альтернативною гіпотезою, якщо $M_D - M_{D/H} < 20$ мм, де M_D – середня зміна вираженості симптомів за шкалою VAS у групі D, а $M_{D/H}$ – середня зміна вираженості симптомів за шкалою VAS у групі D/H. Якщо результатами дослідження нульову гіпотезу відхилено, це підтверджує не меншу клінічну ефективність діосміну 600 мг.

З метою не меншої ефективності, встановлено на позначці 20 мм, і середнім квадратичним відхиленням у 30 мм необхідна кількість досліджуваних, щоб підтвердити не меншу ефективність діосміну з рівнем достовірності (РД) 90% та одностороннім довірчим інтервалом (ДІ) 0,05, становила 39 осіб у кожній групі. При очікуванні частоти можливих відхилень у 35% (через очікувану високу частку осіб, які вибули з дослідження після процедури рандомізації) загальна кількість пацієнтів, яких слід було залучити до дослідження, становила 120 осіб.

Статистичний аналіз

Для аналізу було визначено три вибірки пацієнтів: вибірка за призначенням лікуванням (ВПЛ) – включала всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу препарату, «протокольна» вибірка (ПВ) включала пацієнтів із популяції ВПЛ, які отримали лікування відповідно до протоколу дослідження без істотних відхилень, і за безпечністю – включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу лікування. Істотним відхиленням від протоколу лікування вважалася тривалість лікування менше 4 міс. ПВ була основною популяцією для оцінки ефективності лікування [15, 16].

Вихідні характеристики були описані та порівняні між двома групами за допомогою двостороннього χ^2 -тесту для безперервних змінних (непараметричний критерій Вілкоксона, якщо відповідність даних нормальному розподілу не була верифікована) та χ^2 -критерію або точного критерію Фішера для категоріальних змінних.

Первинну кінцеву точку було проаналізовано за допомогою коваріаційного

аналізу з лікуванням у якості фактора та вихідними показниками вираженості симптомів за шкалою VAS як коваріантом. Було оцінено взаємодію лікування (фактора) та коваріанта (вираженості симптомів). При встановленні межі не меншої ефективності на позначці 20 мм не менша ефективність була підтверджена, якщо односторонній верхній ДІ із РД=95% різниці $M_D - M_{D/H}$, обчисленої за допомогою коваріаційної моделі, був менше 20 мм.

Безперервні вторинні кінцеві показники, такі як вираженість симптомів ХЗВ нижніх кінцівок та труднощі при ковтанні препаратів (обидва вимірювали за VAS від 0 до 100), аналізували за змішаною моделлю з повторними розрахунками, вважаючи лікування та відвідування лікувальної установи фіксованими факторами, суб'єктів дослідження – випадковими факторами, а вихідні значення – коваріантом.

Задоволеність пацієнтів та дослідників ефективністю лікування було проаналізовано за допомогою узагальненої лінійної моделі для мультиноміальних даних, де фіксованими факторами були лікування та час, а випадковим фактором – суб'єкти дослідження. Під час кожного візиту було проведено оцінку впливу лікування на вираженість симптомів ХЗВ, зміни у стані пацієнтів відмічалися під час кожного відвідування лікувальної установи.

Відповідність даних нормальному розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро – Вілка з пороговим значенням 1%.

Дані щодо безпечності препаратів та прихильності пацієнтів до терапії відображались описово.

Результати
Розподіл пацієнтів

Загалом у шести центрах було обстежено 216 пацієнтів, із них 96 осіб не відповідали критеріям включення, їх було виключено з дослідження. Рандомізовано 120 пацієнтів: 60 пацієнтів групи D та 60 пацієнтів групи D/H (ВПЛ та вибірка за безпечністю).

Передчасно перервали участь у дослідженні 3 пацієнти групи D та 4 пацієнти групи D/H. У 6 із 7 випадків пацієнти отримували препарати менше 4 міс лікування, що було розцінено як істотне відхилення від протоколу лікування. Отже, до ПВ увійшло 57 пацієнтів групи D та 57 пацієнтів групи D/H.

Вихідні характеристики пацієнтів

Пацієнти із ПВ мали середній вік 44,4 року та середній індекс маси тіла (ІМТ) 25,9 кг/м², 90,4% із них становили жінки (табл. 1). При цьому 99,1% пацієнтів мали

стадію C1–C3 ХЗВ за класифікацією CEAP. Середнє значення вираженості симптомів ХЗВ за 100–міліметровою VAS дорівнювало 48,7 мм. Вихідні демографічні й клінічні дані в обох групах були рівнозначні, за винятком вираженості симптомів ХЗВ (47,1 мм за шкалою VAS для групи D та 50,3 мм для групи D/H; $p=0,03$, за критерієм Манна – Вітні). Крім того, більш ураженою була права нога у 40,4% пацієнтів групи D та в 57,9% пацієнтів групи D/H ($p=0,061$).

Ефективність досліджуваних препаратів

У ході аналізу за протоколом дослідження симптоми ХЗВ покращувалися від початкової до кінцевої точки в обох досліджуваних групах: середнє зменшення вираженості симптомів становило -23,8 мм у групі D та -23,9 мм у групі D/H (табл. 2). Щоб урахувати вихідний рівень вираженості симптомів за шкалою VAS, було проведено коваріантний аналіз, де ефективність лікування була прийнята за досліджуваний ефект, а вихідний рівень інтенсивності VAS – за коваріант. Не було взаємодії між вихідним рівнем інтенсивності симптомів та ефективністю лікування ($p=0,38$). Середні значення зменшення вираженості симптомів ХЗВ, скориговані аналізом, становили -24,9 мм ($p<0,0001$) у групі D та -22,8 мм ($p<0,0001$) у групі D/H. Верхня межа 90% ДІ скоригованої різниці між групами D та D/H становила +1,0 мм. Оскільки межу не меншої ефективності було встановлено на позначці 20 мм, не менша ефективність (верхня межа одностороннього 90% ДІ знаходиться у межах не меншої ефективності) була продемонстрована на РД 5%. Цей результат означає, що з 95% ймовірністю різниця у зменшенні



вираженості симптомів ХЗВ за шкалою VAS від вихідних значень при лікуванні 600 мг немікронізованим діосміном (група D) та мікронізованим діосміном 900 мг у комбінації з гесперидином 100 мг становить щонайбільше 1 мм.

Не менша ефективність була підтверджена в аналізі до наміру лікування з верхньою межею 90% ДІ скоригованої різниці між групами D та D/H у +1,5 мм. Скориговані середні значення вираженості симптомів ХЗВ (за шкалою VAS) значно знизилася після 2 міс лікування у групі D порівняно із групою D/H (середньоквадратичне відхилення [SE]): 31,0 (1,2) проти 35,7 (1,2) мм ($p=0,007$) відповідно (рис. 1). Після 4 міс лікування симптоми ХЗВ також були менш інтенсивними у групі D порівняно з групою D/H, але статистичної значущості досягнуто не було: 26,3 (1,2) проти 29,7 (1,2) мм ($p=0,059$). Після 6 міс лікування вираженість симптомів в обох групах була рівнозначною.

Продовження на стор. 28.

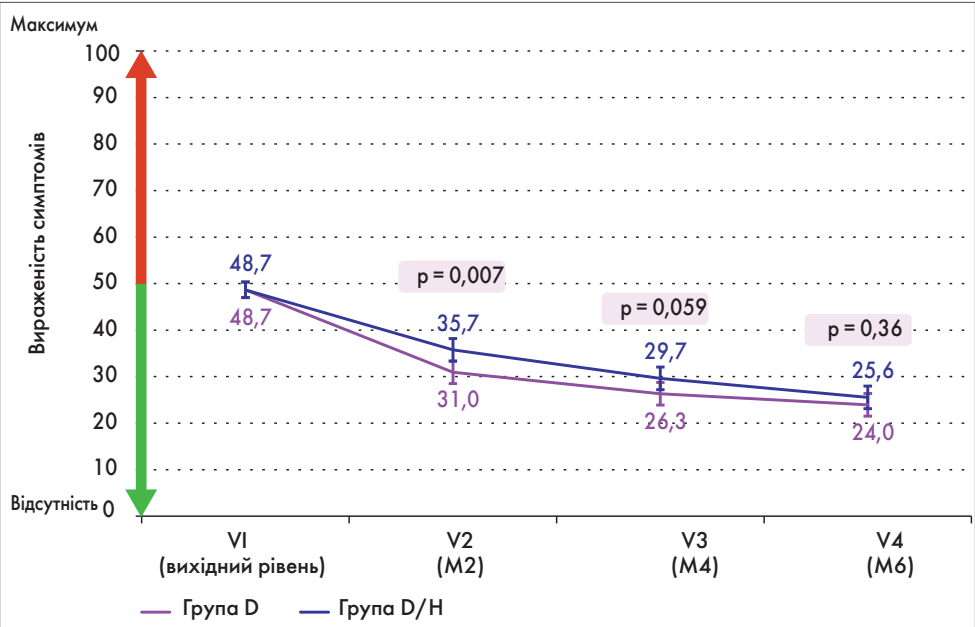


Рис. 1. Динаміка симптомів ХЗВ у пацієнтів під час лікування досліджуваними препаратами, оцінена за допомогою VAS (результати подані у вигляді скоригованих середніх значень $\pm$ середнє квадратичне відхилення)

Таблиця 1. Характеристика вихідних даних пацієнтів ПВ			
Характеристика	Група D (n=57)	Група D/H (n=57)	Загалом (n=114)
Вік, років (середнє стандартне відхилення)	43,2 (11,2)	45,6 (10,3)	44,4 (10,8)
Жіноча стать, n (%)	52 (91,2)	51 (89,5)	103 (90,4)
Етнічна приналежність, n (%): азіати представники європеїдної раси афро-американці мулати	1 (1,8) 32 (56,1) 9 (15,8) 15 (26,3)	0 27 (47,4) 9 (15,8) 21 (36,8)	1 (0,9) 59 (51,8) 18 (15,8) 36 (31,6)
ІМТ (кг/м ²), середнє стандартне відхилення	25,7 (3,4)	26,0 (3,6)	25,9 (3,5)
Найбільш уражена нога, n (%): права ліва	23 (40,4) 34 (59,6)	33 (57,9) 24 (42,1)	56 (49,1) 58 (50,9)
Класифікація CEAP, n (%): C0 C1 C2 C3	0 21 (36,8) 25 (43,9) 11 (19,3)	1 (1,8) 20 (35,1) 21 (36,8) 15 (26,3)	1 (0,9) 41 (36,0) 46 (40,4) 26 (22,8)
Медичний анамнез, n (%): захворювання ЛОР-органів легеневі та серцево-судинні захворювання захворювання травної системи захворювання нервової системи	7 (12,3) 7 (12,3) 10 (17,5) 4 (7,0)	3 (5,3) 10 (17,5) 6 (10,5) 7 (12,3)	10 (8,8) 17 (14,9) 16 (14,0) 11 (9,6)

ФЛЕБОДІА 600 мг. Склад: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає 600 мг діосміну безводного чистого; **Фармакотерапевтична група.** Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТХ C05C A03. **Показання.** Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності: важкість у ногах, біль, трофічні розлади. Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні реакції.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, які рідко призводять до припинення лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лімфовенозна недостатність: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Середня тривалість лікування становить 2 місяці. **Гострий геморой:** 2–3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузї, Франція / Innothera Chouzy, France. **РП** № UA/8590/01/01 Наказ МОЗ України 01.08.18 № 1422. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ МОЗ України 22.07.2019 № 1655.

Доведена співставна ефективність немікронізованого діосміну в дозі 600 мг і комбінації мікронізованого діосміну в дозі 900 мг із гесперидином у дозі 100 мг при хронічних захворюваннях вен нижніх кінцівок

Продовження. Початок на стор. 26.

Зручність препаратів у застосуванні

Труднощі при ковтанні досліджуваних препаратів оцінювали за допомогою шкали VAS. Значно менше труднощів у ковтанні виникало у групі D порівняно з групою D/H на всіх етапах проміжного контролю (рис. 2). Таким чином, через 6 міс після лікування скориговані за середньоквадратичним відхиленням середні показники вираженості дискомфорту при ковтанні за шкалою VAS становили 9,4 мм у групі D та 54,7 мм у групі D/H ($p < 0,0001$).

Задоволеність дослідників ефективністю лікування

Загальна задоволеність була рівнозначною для обох досліджуваних препаратів. Загалом задоволеність лікуванням було оцінено як «дуже добре» переважною більшістю дослідників: 79,0% у групі D та 76,8% у групі D/H через 6 міс після лікування ($p = 0,55$).

Загальна задоволеність пацієнтів лікуванням була вищою у групі D порівняно з групою D/H через 2 міс лікування: задоволеність лікуванням оцінили як «дуже/дуже добре» 77,2% пацієнтів групи D та 50,9% групи D/H ($p = 0,04$). При оцінці загальної задоволеності через 4 та 6 міс лікування результати було рівнозначними в обох групах.

Безпечність

Не було повідомлень про жодні серйозні несприятливі явища. Повідомлялося про одну тяжку діарею у групі D. Щонайменше про одне несприятливе явище, яке могло бути пов'язане з досліджуваними препаратами, повідомлялося щодо 21 (35,0%) пацієнта групи D та 16 (26,7%) пацієнтів групи D/H. Найчастішими (>5%) несприятливими явищами, пов'язаними з лікуванням, були нудота (13,3 і 20,0% у групі D та D/H відповідно), диспепсія (16,7 і 6,7%), діарея (8,3 і 5,0%), головний біль (6,7 і 6,7%) та запаморочення (6,7 і 3,3%).

Виявилося 2 пацієнти у групі D та 1 пацієнт у групі D/H, які внаслідок виникнення принаймні одного несприятливого явища були змушені припинити лікування. Цими несприятливими явищами були серцебиття ($n = 1$), біль у животі ($n = 1$), діарея ($n = 1$) та диспепсія ($n = 1$) у групі D та запаморочення ($n = 1$) і зниження ваги ($n = 1$) у групі

D/H (зважаючи на те, що в одного пацієнта могло виникнути декілька несприятливих явищ).

Прихильність до лікування

Середня прихильність серед ВПЛ/вибірки за безпечністю становила 98,4% (міжквартильний діапазон, 96,8–100) при кожному відвідуванні пацієнтом лікувальної установи. Лише у двох пацієнтів після 2 міс лікування комплаєнс становив <80% (вони були виключені з ПВ). Середня загальна прихильність до лікування склала 98,9% в обох групах для ВПЛ та ПВ.

Обговорення результатів

Вибірка, включена до нашого дослідження, здебільшого складалася з жінок (90,4%), пацієнти були відносно молодими (середній вік – 44,4 року), з ІМТ 25,9 кг/м². Відповідно до критеріїв включення пацієнти мали стадії C0–C3 ХЗВ (класифікація CEAP) із збалансованим співвідношенням між класами, тобто у пацієнтів не було шкірних трофічних розладів і виразок. За 100-міліметровою шкалою VAS пацієнти оцінювали вихідну вираженість симптомів у 48,7 мм.

Через 6 міс лікування було продемонстровано не меншу клінічну ефективність немікронізованого діосміну у дозуванні 600 мг порівняно з мікронізованим діосміном у дозуванні 900 мг у комбінації з гесперидином 100 мг. Під час 6-місячного спостереження вираженість симптомів ХЗВ постійно зменшувалася, а вираженість симптомів за шкалою VAS на 6-му місяці зменшилися приблизно на половину від вихідних значень. На 2-му місяці лікування у групі D середнє зменшення інтенсивності симптомів було більш вираженим, ніж у групі D/H. Однак ця різниця не була клінічно значущою, і під час наступних відвідувань пацієнтами лікувальної установи середня вираженість симптомів ХЗВ була рівнозначною в обох групах.

Цей висновок відповідає результатам попередніх досліджень, що порівнюють терапевтичну ефективність немікронізованого діосміну у добовій дозі 600 мг та мікронізованого діосміну у дозі 900 мг у комбінації з гесперидином 100 мг. Полегшення симптомів ХЗВ, оцінені пацієнтами за шкалою VAS, як правило, було вираженим та швидким в обох групах

після лікування [14, 15, 17]. Однак ці дослідження мали пошуковий дизайн; тривалість лікування в них була коротшою (28 днів), а дозування, вибірки пацієнтів, ступінь тяжкості ХЗВ, кількість таблеток (2 таблетки по 500 мг МОФФ) часто відрізнялися – тому їхніх даних було недостатньо для формулювання певного висновку щодо відносної ефективності обох препаратів діосміну.

Більша зручність вживання досліджуваного препарату у групі D порівняно з групою D/H, ймовірно, пов'язана з великим розміром таблетки мікронізованого діосміну 900 мг у комбінації зі 100 мг гесперидину, яку відповідно до рекомендацій виробника не слід розламувати, відділяти від оболонки або розжовувати. У щоденній клінічній практиці можливе розчинення таблетки у склянці води, однак у такому випадку виникає ризик отримати недостатню дозу препарату. Зручність застосування ліків є проблемою при тривалому лікуванні хронічних захворювань, таких як ХЗВ [18]. Легкість ковтання пероральних препаратів є важливим компонентом формування прихильності до лікування, тому будь-яка стратегія, яка збільшує зручність прийому ліків, покращує комплаєнс [19].

Загальна задоволеність дослідників ефективністю лікування була однаковою високою в обох досліджуваних групах упродовж усього періоду спостереження. Тим не менше спостерігалася тенденція до зниження рівня загальної задоволеності дослідників на 2-му місяці лікування у групі D/H порівняно із групою D; водночас загальна задоволеність пацієнтів була значно нижчою у групі D/H («дуже/дуже добре» для 50,9% пацієнтів проти 77,2% у групі D; $p = 0,04$). Цей нижчий ступінь задоволеності лікуванням при першому відвідуванні після початку терапії може бути пов'язаний із труднощами при ковтанні препарату, про які повідомляли учасники групи D/H. Крім того, у групі D/H було зареєстровано значно нижчу ефективність порівняно з групою D на цьому етапі. Можна припустити, що менша прихильність до лікування зумовила нижчу ефективність досліджуваного препарату через труднощі у його застосуванні. Однак дані щодо прихильності до лікування не підтверджують цю гіпотезу, оскільки комплаєнс залишався високим протягом усього періоду дослідження, у т.ч. через 2 міс після початку лікування. Врешті, ми не можемо виключити, що труднощі при ковтанні негативно вплинули на суб'єктивну оцінку пацієнтами симптомів ХЗВ. Дійсно, є афективний вимір болю, особливо в пацієнтів із хронічним болем, який може модулюватися негативним або позитивним настроєм [20].

Жодних серйозних несприятливих явищ не спостерігалось ані в одній, ані в іншій групі, що відповідає відомим профілям безпечності обох тестованих препаратів. Хімічні структури діосміну та гесперидину дуже схожі. Хоча існує певна різниця у вираженості системного впливу мікронізованого й чистого діосміну, безпечність цих препаратів рівнозначна. У групі D було зафіксовано лише один випадок тяжкої діареї. Відповідно до характеристик досліджуваного препарату чистого немікронізованого діосміну (Flebodia®) повідомляється про можливість виникнення незначних проблем із травленням, що рідко призводять до припинення лікування. Щодо

характеристик препарату мікронізованого діосміну у комбінації з гесперидином, що досліджувався (Daflon®), також повідомляється про незначні проблеми із травленням як про можливі побічні явища. У великому французькому дослідженні Cazaubon et al., у якому брали участь 1442 пацієнти, що отримували 600 мг немікронізованого діосміну 1 раз на добу (питна суспензія або таблетка), лише у 22 осіб виникали несприятливі явища; 6 пацієнтів (0,4%) були змушені вийти з дослідження [21]. Більш висока частота побічних явищ, про яку повідомлялося в нашому дослідженні, може бути пов'язана з 6-місячною тривалістю лікування (у дослідженні Cazaubon et al. лікування тривало 1 міс).

Головними перевагами нашого дослідження є прямий порівняльний дизайн, сліпий розподіл пацієнтів за групами, 6-місячна тривалість дослідження, велика кількість пацієнтів та оцінка результатів терапії в контексті не меншої ефективності. Дійсно, визначення не меншої ефективності має високі вимоги до термінів спостереження за пацієнтами та дотримання протоколу лікування. Лише у 6 зі 120 пацієнтів відзначалися істотні відхилення від протоколу лікування, тому результати РРА та ІТА були подібними, забезпечивши таким чином надійність висновків.

Однак наше дослідження має й деякі обмеження. Так, воно було сліпим для пацієнтів, але не для дослідників. Але слід зазначити, що упередженість, пов'язана з відсутністю подвійного осліплення, ймовірно мала обмежений характер, оскільки первинну кінцеву точку оцінювали пацієнти, яким не були відомі назви лікарських засобів. Ще одним обмеженням дослідження є відсутність вибірки пацієнтів, що отримували плацебо. Утім це є прийнятним для дослідження не меншої ефективності, якщо попередні дослідження вже довели, що ефект досліджуваного препарату значно перевищує ефект плацебо. У випадку флєботоніків визнано, що останній значною мірою впливає на їхню ефективність при ХЗВ [30]. Однак метою цього дослідження було не встановити «специфічний» ефект випробуваного флєботоніка, а порівняти два препарати за загальним клінічним ефектом, враховуючи їхню переносимість.

Висновки

Отже, у дослідженні було продемонстровано, що клінічно немікронізований діосмін у дозі 600 мг має співставну ефективність із мікронізованим діосміном у дозі 900 мг у комбінації з гесперидином і, крім того, має кращу переносимість. Тривалість дослідження (6 міс) відповідала мінімальній тривалості лікування досліджуваним препаратом мікронізованого діосміну в дозі 900 мг у поєднанні з гесперидином 100 мг у пацієнтів із ХЗВ, рекомендованій у Бразилії. Ці результати свідчать про те, що унікальна доза 600 мг чистого немікронізованого діосміну є не менш ефективною, ніж доза 900 мг мікронізованого діосміну, що може покращити біодоступність та ефективність діосміну. Крім того, споживання ліків було простішим при прийомі 1 таблетки діосміну 600 мг, що, ймовірно, може покращити прихильність до лікування, формування якої викликає складність при ХЗВ, як і при інших хронічних станах.

Для підтвердження наявних результатів й уточнення взаємозв'язку між добовою дозою діосміну, поглиненою кількістю його активних метаболітів та сприйняттям пацієнтів клінічних результатів можуть знадобитися додаткові дослідження у великих популяціях пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Катерина Чернишова

За матеріалами: M. Steinbruch, C. Nunes et al. Is Nonmicronized Diosmin 600 mg as Effective as Micronized Diosmin 900 mg plus Hesperidin 100 mg on Chronic Venous Disease Symptoms? Results of a Noninferiority Study / International journal of vascular medicine 2020(1):1-9, March 2020.

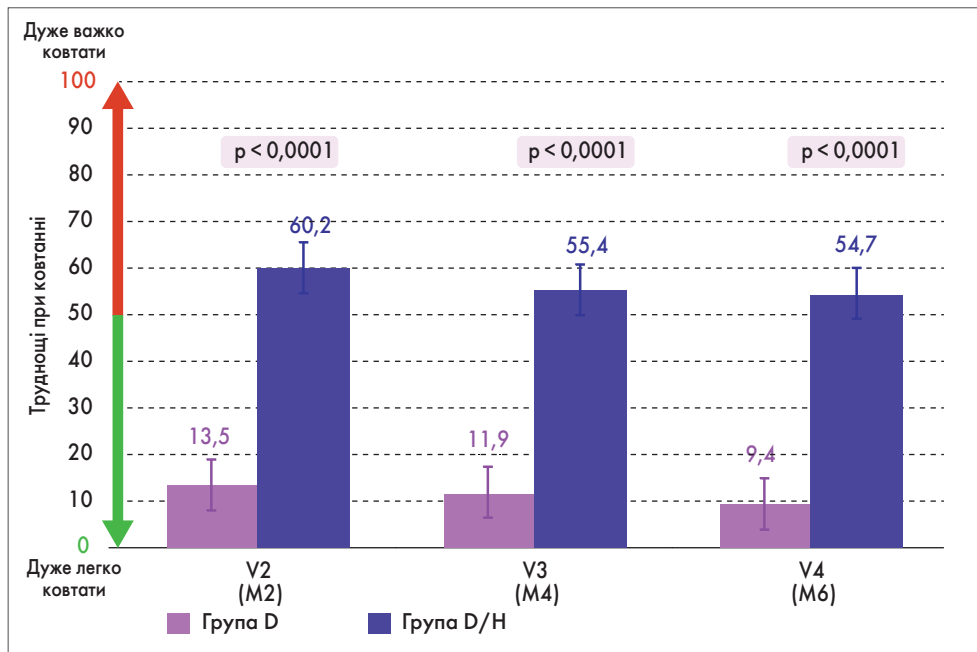


Рис. 2. Труднощі при ковтанні, оцінені за VAS (результати подані у вигляді скоригованих середніх значень ± середнє квадратичне відхилення)

І.І. Лісний, д. мед. н., завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, м. Київ

Вплив нестероїдних протизапальних препаратів на показники імунної відповіді при онкохірургічних операціях

Прогрес в імунології в останні десятиліття зумовив великий інтерес дослідників до вивчення взаємин між імунологією та гомеостазом. Такий взаємозв'язок є особливо актуальним в онкологічних пацієнтів, які підлягають оперативному лікуванню. Багатьма дослідженнями було показано, що у хворих після травми або хірургічного втручання виявляється депресія імунної системи, особливо її клітинної ланки. Хірургічна травма і стрес, викликаний операцією, є одними з головних причин імуносупресії, однак при цьому не враховується фактор анестезії та післяопераційного знеболення.

Впливу періопераційного знеболення на деякі показники клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки, яким було виконано нефректомію або резекцію нирки, а також вибору оптимального анальгетика в даній клінічній ситуації була присвячена розмова із завідувачем науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, доктором медичних наук Іваном Івановичем Лісним.

Основною причиною смерті при онкологічній патології є розвиток метастазів або рецидив після основного лікування. При цьому одним із вирішальних чинників виступає імунний статус хворого. Охарактеризуйте, будь ласка, стан імунітету онкопацієнтів.

— Відомо, що імунна система онкологічних хворих знаходиться в стані супресії внаслідок основного захворювання, психологічного стресу, хіміо- і променевої терапії, а також безпосередньо хірургічного втручання. Видалення первинної пухлини неминує веде до дисемінації пухлинних клітин по кровоносних і лімфатичних судинах. Тяжка дерегуляція функцій імунної системи може призводити до виникнення післяопераційних ускладнень, у т. ч. порушення загоєння рани і розвитку інфекцій.

Періопераційні фактори, такі як хірургічна травма, біль, анестезія, гіпоксія, гіпотензія, гіпотермія, гіперглікемія та гемотрансфузія, чинять істотну негативну дію на імунну систему прооперованих хворих. Вони впливають в першу чергу на клітинну імунну відповідь, пригнічуючи активність натуральних кілерних клітин (НК-клітин) і цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ), які є важливими ефекторами в протипухлинному імунітеті. Ці фактори можуть сприяти пригніченню міграції лімфоцитів, викликаючи апоптоз клітин імунної системи, а також індукувати супресорні імунні клітини, такі як CD4⁺ регуляторні Т-клітини, пухлиноасоційовані макрофаги (TAMs) і супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSCs), які сприяють виникненню рецидиву й метастазуванню пухлини після операції.

Вплив анальгетиків на розвиток імуносупресії в періопераційному періоді у хворих онкологічного профілю є об'єктом активних дискусій. Якою є ваша позиція з цього приводу?

— Багато опіоїдних анальгетиків, у т.ч. морфін, можуть забезпечувати хорошу анальгезію, але при цьому мають низку побічних ефектів, включаючи імуносупресію. Збереження функції одного з основних ефекторів протипухлинного захисту — НК-клітин — при використанні анальгетиків може мати принципове значення в періопераційному знеболенні в онкологічних хворих. Виражене пригнічення функціональної активності НК-клітин в періопераційному періоді може значно порушувати механізми протипухлинного захисту. У ході досліджень

було виявлено значну кореляційну залежність між активністю НК-клітин в післяопераційному періоді та прогнозом розвитку метастазів. Так, вченими було показано, що у тварин із пухлиною при використанні фентанілу значно погіршувалася функція НК-клітин і збільшувалася кількість метастазів у легенях порівняно із застосуванням кетаміну й клонідину. Схожі результати, що свідчать про негативний вплив опіоїдних анальгетиків на функції НК-клітин, були отримані при порівнянні ефективності застосування морфіну та трамадолу у хворих на рак тіла матки.

Чи існує альтернатива опіоїдам у періопераційному знеболенні онкологічних хворих?

— Останнім часом як альтернатива опіоїдним анальгетикам привертають увагу нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Їх застосування може знижувати ризик розвитку пухлини за рахунок гальмування активності циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) — ензиму, який відповідає за синтез різних простагландинів. Встановлено, що простагландини, зокрема простагландин E2, відіграють ключову роль у прискоренні проліферації пухлинної тканини, а також залучені до розвитку пухлиноасоційованої імуносупресії. Низкою досліджень доведено, що НПЗП також мають здатність посилювати апоптоз пухлинних клітин і гальмувати ангіогенез.

Дослідження на тваринах переконливо показали, що інгібітори ЦОГ проявляють антиметастатичний і антипроліферативний ефекти, знижують лімфоангіогенез та міграцію ракових клітин, індукують зупинку розвитку клітинного циклу і запобігають включенню стромальних клітин, необхідних для росту пухлини. У численних моделях на мишах було продемонстровано, що інгібітори ЦОГ-2 послаблюють місцевий і метастатичний ріст ракової пухлини, викликаний стимуляцією хірургічної травми. Цікаво, що тотальна внутрішньовенна анестезія із пропофолом показала менш виражений імунодепресивний ефект порівняно з інгаляційними анестетиками — вірогідно, внаслідок того, що у пропофолу виявлені ЦОГ-інгібіторні властивості.

Які представники групи НПЗП є пріоритетними для післяопераційного знеболення в онкологічних пацієнтів із початково скомпрометованим імунним статусом?

— Відповідь на це питання була отримана в ході дослідження, проведеного науково-дослідним відділенням анестезіології та інтенсивної терапії спільно з науково-дослідним відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології, на базі науково-дослідної лабораторії експериментальної онкології Національного інституту раку впродовж 2013-2014 рр. Мета нашого дослідження полягала у вивченні впливу періопераційного знеболення із включенням двох найбільш часто використовуваних

анальгетиків — декскетпрофену (неселективний НПЗП) і парекоксибу натрію (селективний інгібітор ЦОГ-2) — на деякі показники клітинної ланки імунної системи у хворих, прооперованих із приводу раку нирки.

У дослідження було включено 42 хворих на нирково-клітинний рак, яким була виконана нефректомія або резекція нирки. Пацієнти були розподілені на дві групи. До групи декскетпрофену (n=21) було включено осіб, у яких для премедикації ввечері та вранці вводився декскетпрофен (Дексалгін, Berlin-Chemie) у дозі 50 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Для післяопераційного знеболювання продовжували застосовувати декскетпрофен у дозі 50 мг внутрішньовенно 3 рази на добу. Хірургічне втручання виконувалося в умовах загальної інгаляційної анестезії севораном за методикою низького потоку. Анестезія була доповнена епідуральною анальгезією нарропіном 0,2%.

До групи парекоксибу натрію (n=21) було включено пацієнтів, у яких для премедикації ввечері та вранці вводився парекоксиб натрію в дозі 40 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Анестезія була проведена за вищеописаною методикою. Для післяопераційного знеболювання продовжували застосовувати парекоксиб натрію в дозі 40 мг внутрішньовенно 2 рази на добу.

За основними клінічними критеріями, обсягом операції, гендерною та віковою ознаками групи учасників були репрезентативними.

Наші дослідження були спрямовані на вивчення впливу періопераційного знеболювання декскетпрофеном і парекоксибом натрію на стан клітинної ланки імунної системи у хворих на рак нирки. Зокрема, оцінювали вплив препаратів на кількісні показники субпопуляційного складу та цитотоксичну активність лімфоцитів периферичної крові прооперованих хворих: CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (ЦТЛ), CD16⁺ (НК-клітини). Одним із наших завдань було встановити зміни вищезазначених показників імунної системи після введення анальгетиків, тобто ще до початку хірургічного втручання.

Чому саме ці показники імунної системи були досліджені?

— Т-клітини становлять більшу (70-80%) частку лімфоцитів периферичної крові, здійснюють і регуляторні, й ефекторні функції. CD4⁺ Т-лімфоцити (Т-хелпери) беруть участь у регуляції імунної відповіді. Цитотоксичні CD8⁺ Т-лімфоцити, у свою чергу, здатні розпізнавати антигени в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС-I) і здійснюють кілінг трансформованих клітин, будучи основними ефекторами специфічної протипухлинної імунної відповіді.

Натепер НК-клітини розглядають як окремий клас лімфоцитів, які є одними з основних компонентів вродженого



І.І. Лісний

клітинного імунітету. Їхня функція в імунній системі — виявляти й знищувати чужорідні або видозмінені клітини, у т. ч. пухлинні з низьким рівнем експресії молекул МНС-I на своїй поверхні, що робить їх недоступними для дії ЦТЛ.

Які результати ви отримали стосовно впливу різних представників НПЗП на стан імунної системи онкохворих?

— У нашому дослідженні було встановлено, що на фоні застосування декскетпрофену спостерігався незначний його вплив на кількість і функціональну активність НК-клітин порівняно з його використанням через добу потім. Так, після введення декскетпрофену ще до початку оперативного втручання встановлено статистично значуще підвищення активності НК-клітин перед операцією — на 19%. У хворих цієї групи абсолютна кількість НК-клітин на 3-тю добу після операції практично не відрізнялася від початкового значення. Цитотоксична активність знизилася незначучо й становила 24,2±8,0%. На наступних етапах фіксувалося незначуще зниження цього показника — до 19,4±10%. При порівнянні змін імунологічних параметрів у групі парекоксибу між етапами дослідження не було виявлено статистично значущих відмінностей. Подібні зміни спостерігалися й при дослідженні CD8⁺, CD20⁺, CD16⁺ лімфоцитів у периферичній крові. З перерахованих маркерів у хворих у групі парекоксибу натрію виявлено чітку тенденцію, що проявлялася в підвищенні цих маркерів безпосередньо перед операцією на 12-34%. Такий ефект зберігався до закінчення операції. Після введення парекоксибу натрію виявлено зменшення кількості CD4⁺ і зниження цитотоксичної активності лімфоцитів у периферичній крові.

Таким чином, при порівнянні впливу двох видів анальгетиків для післяопераційного знеболювання після резекції нирки — декскетпрофену (Дексалгін) та парекоксибу натрію — на деякі показники, що характеризують стан імунної системи, було встановлено, що обидва ці препарати проявляють імунозберігаючий ефект у періопераційному періоді. Однак при введенні Дексалгіну післяопераційна імуносупресія носила менш виражений характер, ніж при використанні парекоксибу, що проявлялося більшою кількістю НК-клітин і більш високим рівнем їх цитотоксичної активності.

З огляду на те, що клітинна ланка імунної системи відіграє важливу роль у реалізації протипухлинної імунної відповіді, забезпечуючи загальну протипухлинну резистентність організму, видається доцільним використання Дексалгіну як альтернативи опіоїдним анальгетикам при мультимодальному підході до періопераційного знеболювання в онкохірургічних хворих.

Підготувала Марина Малей

История деятельности и роль профессора Н.Л. Володося в развитии отечественной и мировой сердечно-сосудистой хирургии

Продолжение. Начало в № 3, 2019 г.

Мировое признание Н.Л. Володося автором метода эндоваскулярного протезирования аорты

Вопрос признания профессора Н.Л. Володося основоположником стент-графтинга на сегодняшний день окончательно снят и с точки зрения здравого смысла уже не может являться предметом для серьезных дискуссий. Мы не ставили себе целью в очередной раз доказать уже очевидный для всех факт. Но, как реальные участники всех описываемых здесь событий, хотели бы дополнить эту тему фактическим материалом по ряду важных причин. Во-первых, многих членов команды профессора Н.Л. Володося, которые внесли немалый вклад в работу, как и его самого, уже нет в живых. Поэтому в ряде появившихся в последнее время публикаций мы уже можем видеть существенное искажение тогдашних реальных событий. Во-вторых, сама история признания роли Н.Л. Володося и его коллег в создании и развитии метода является достаточно поучительной, особенно для тех, кто сам уже занимается либо планирует заниматься действительно инновационными разработками.

Рассуждая о приоритетах в разработке и внедрении в клиническую практику любого лечебного метода, необходимо учитывать, что существует как минимум два их направления. Первое — это фактические разработки и внедрение. Второе — это коммерческое использование разработок, их коммерциализация. Как правило эти два процесса тесно связаны. Тем не менее при определенных обстоятельствах разработка и внедрение нового метода может так и остаться для его авторов либо сугубо академической, либо исследовательской программой. На сегодняшний день современная медицина во всем мире является индустриально зависимой. Без мощной индустриальной поддержки невозможно своевременно донести новые разработки до массового конечного потребителя. Переход от исследовательской части к коммерциализации нового метода и соответствующих устройств на самом деле является довольно сложным процессом, требующим специальных знаний и строгого соблюдения наработанных правил и процедур. Оглядываясь назад и сравнивая реализацию аналогичных харьковскому проектов западных коллег, можно отметить их исходную ориентацию на последующую коммерциализацию, где обязательным условием является своевременное оформление соответствующих патентов. При недоработках на этом этапе у авторов метода в дальнейшем закономерно возникают сложности при попытках их коммерческого использования.

В случае с профессором Н.Л. Володосем и его коллегами можно говорить о ряде формальных недоработок, которые стали основанием для последующих интерпретаций фактических результатов их работ в области стент-графтинга. Во-первых, это неидеальное оформление соответствующих патентов. Первая заявка на новое изобретение была подана 22.05.1984 г., зарегистрирована в Государственном

реестре изобретений СССР 15.11.1985 г. и опубликована 15.03.1986 г. — SU1712402. В заявке изобретение описано как «Протез кровеносного сосуда», а зигзагообразная цилиндрическая пружина — как его компонент (фиксирующий элемент). На этапе оформления заявки профессору Н.Л. Володосю коллеги и патентоведы настоятельно рекомендовали подать отдельную заявку на фиксирующий элемент как на самостоятельное устройство. К сожалению, такие рекомендации им были отклонены. Впоследствии из этой ситуации был вынесен урок, и все новые варианты фиксирующих элементов оформлялись отдельно.

Второй проблемой явилось отсутствие международных патентов на разработки Н.Л. Володося. Образовавшаяся пустота на международном патентном поле дала возможность фирме Cook, Incorporated, Bloomington, Ind. 01.10.1984 г. оформить заявку на «Чрескожный эндоваскулярный стент и метод его введения», где автором был указан Cesare Gianturco. Патент на это изобретение был выдан фирме Cook и окончательно утратил свое действие 01.10.2004 г. Так как стент Gianturco имел очевидные сходства с предложенным ранее харьковской группой, а фирма Cook на то время являлась одной из немногих, если не единственной, западной компанией, которая многие годы осуществляла поставки в бывший Советский Союз собственных изделий для сосудистой хирургии, это дало основание некоторым производителям стент-графтов оспорить в судебном порядке право фирмы Cook на обладание соответствующим патентом. Последний известный нам судебный процесс по данному вопросу между компаниями Boston Scientific, Marlborough, Mass. и Cook Incorporated, Bloomington, Ind. состоялся в 2001 г. в г. Мюнхене, Германия. Адвокатам, представлявшим интересы компании Cook, в очередной раз удалось доказать в суде, что Z-стент был разработан С. Gianturco независимо от работ профессора Н.Л. Володося и его коллег. А поскольку на то время патент харьковских авторов еще не был официально опубликован, это дало право фирме Cook в рамках существующего законодательства оформить свой собственный патент. При этом приоритет харьковских изобретателей ни в том случае, ни позже сомнению не подвергался.

На сегодняшний день единственной возможной официальной версией для разработчиков и производителей стент-графтов, если их разработки повторяют таковые, ранее выполненные харьковской группой, является заявление о том, что они выполнили их независимо от профессора Н.Л. Володося и его коллег. Но в данной плоскости споры о приоритетах решаются сугубо в судебном порядке. Дискуссии же по этому вопросу на страницах медицинской литературы не имеют практического значения, так как первенство Н.Л. Володося в историческом плане не подвергается сомнению никем.

Вторым направлением в закреплении собственного приоритета в разработке инновационных устройств медицинского назначения и новых лечебных методов стандартно является грамотно осуществленная

программа публикаций своих результатов. Крайне важно с самого начала иметь их в ведущих отраслевых периодических изданиях. Подача заявок на соответствующие патенты обязательно должна предварять подобные публикации. На это обстоятельство впоследствии профессору Н.Л. Володосю указывали его западные коллеги, так как в современном огромном потоке информации большинству из них очень трудно выискать описание новых устройств и методов, особенно если они не существовали ранее. Несмотря на то что Николай Леонтьевич с самого начала делал многочисленные сообщения по разработкам им и коллегами новым устройствам и оперативным вмешательствам, по своей форме они носили преимущественно локальный характер (в пределах Советского Союза) — доклады на конференциях и съездах, выпуск соответствующих методических рекомендаций и пр. Первая полноценная статья, посвященная новому методу, появилась в 1986 г. в журнале «Вестник хирургии им. И.И. Грекова» и называлась «Самофиксирующийся синтетический протез для эндопротезирования сосудов». В статье был описан первый опыт клинического применения самофиксирующегося синтетического протеза для лечения стеноза подвздошной артерии. На сегодняшний день признан приоритет профессора Н.Л. Володося в эндоваскулярном протезировании аневризм аорты. Но вопрос его приоритета в эндоваскулярном лечении стенозирующих заболеваний артерий с использованием комбинации стента и того или иного варианта сосудистого протеза остается открытым. Это направление в работе харьковской группы вообще мало описано, что планируется исправить в ближайшее время.

Тем не менее, несмотря на некоторые очевидные недоработки со стороны харьковской группы по продвижению своих идей и работ в международной профессиональной среде, постепенно новый метод начал получать признание не только среди технических специалистов, но и среди коллег-хирургов и врачей других специальностей. На начальных этапах работы по созданию и внедрению в клиническую практику новых устройств в харьковской врачебной среде поддержку и практическую помощь профессору Н.Л. Володосю оказывали прежде всего люди, прошедшие вместе с ним школу академика А.А. Шалимова. Им естественным образом было присуще чувство инноваций, они хорошо понимали, что медицину необходимо развивать именно таким путем, каким, несмотря на все трудности, шли Н.Л. Володось и его сотрудники.

Свою, отведенную им природой, историческую роль сыграли и люди, которые по своей сути не могли воспринимать что-то действительно новое и создавали всевозможные препятствия в работе профессору Н.Л. Володосю и его коллегам. Подобные ситуации являются типичными во множестве случаев и своих проявлений. Такая же судьба постигла и Чарльза Доттера, который пытался объяснить своим американским коллегам суть собственных разработок и перспективы их клинического использования. В исторических материалах, посвященных его жизни,

описан случай, хорошо характеризующий подобные ситуации. Сосудистый хирург направил к Ч. Доттеру, который работал радиологом, своего пациента для проведения ангиографического обследования для выбора варианта реконструктивной операции на артериях нижней конечности. Ч. Доттер не только провел необходимое обследование, но и выполнил дилатацию стенозированного участка артерии по своей методике. При этом процедура прошла без осложнений и сопровождалась положительным клиническим эффектом. В восторге от полученного результата Ч. Доттер написал присланному к нему пациенту хирургу письмо, в котором отметил, что данный случай демонстрирует реальную возможность с помощью предлагаемого им малоинвазивного метода получать результаты, сопоставимые с таковыми при классической хирургии. На свое письмо он получил категорический ответ: «Занимайтесь своим делом и не лезьте туда, куда Вас не просят!».

Однако, если бы развитие мировой радиологии определяли только такие специалисты, как упомянутый хирург, ее не существовало бы еще долгие годы. А Ч. Доттера в 1978 г. не номинировали бы на Нобелевскую премию по медицине. Необходимо отметить, что и в западном мире становление стент-графтинга как клинического метода на начальном этапе осуществлялось благодаря усилиям энтузиастов и встречало непонимание и активное сопротивление со стороны коллег. Данный факт описан в различных работах американских и европейских специалистов.

Благодаря тому, что в профессиональной среде на уровне Советского Союза профессор Н.Л. Володось уже имел заслуженный авторитет, его новые разработки встретили понимание среди коллег в различных сосудистых центрах бывшего СССР. При этом некоторые врачи, признавая первенство за Н.Л. Володосем, вдохновлялись его примером и предпринимали усилия для разработки собственных подобных устройств, так как серийно на то время они еще не производились. Многие из тех проектов закончились неудачей, поскольку разработчики, по-видимому, не учли важность экспериментальной и технической составляющих при создании эндоваскулярных устройств, вследствие чего те оказались нежизнеспособными при их клиническом использовании.

Академик Анатолий Владимирович Покровский, уже тогда имевший непрекаемый авторитет среди коллег, всегда поддерживал профессора Н.Л. Володося в его начинаниях и достаточно часто упоминал его работы по разным направлениям сосудистой хирургии в своих выступлениях и публикациях. В совместной с профессором С.П. Глянцевым работе «Избранные страницы истории сосудистой хирургии в России», опубликованной в 2014 г., академик А.В. Покровский описывает профессора Н.Л. Володося как первого в мире хирурга, разработавшего и выполнившего эндопротезирование аорты, и его вклад в развитие мировой сосудистой хирургии, ставя его в один ряд с такими личностями, как Н.И. Пирогов, Н.В. Экк,

А.А. Ясиновский, С.С. Брюхоненко и другими не менее заслуженными врачами.

Свою диссертацию на соискание докторской степени, которая содержала материалы по эндопротезированию аорты и подвздошных артерий, Н.Л. Володось успешно защитил в 1987 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в Москве. А в 2015 г. он был награжден премией имени А.Н. Бакулева «За первое в мировой практике создание и использование в клинике стент-графта при лечении аневризмы аорты», которой искренне гордился.

В отличие от Советского Союза, за его пределами формальное признание заслуг профессора Н.Л. Володось пришло к нему значительно позже. И для этого был ряд объективных причин. Основной причиной было практически полное отсутствие полноценных публикаций в ведущих мировых, как правило, англоязычных, профильных изданиях. За время своей активной работы по созданию новых эндоваскулярных устройств, разработке и выполнению новых оперативных вмешательств он не опубликовал ни одной подобной статьи. Единственная статья, которая с большой натяжкой соответствовала мировым стандартам, была опубликована харьковской группой в журнале *Seminars in Interventional Radiology* в 1998 г. Профессор Н.Л. Володось очень долго искренне удивлялся тому факту, что во время зарубежных форумов, где он неоднократно делал свои доклады по поводу впервые в мире разработанных и выполненных им операций, к нему иногда подходили ведущие специалисты в области эндоваскулярных процедур, кратко и стандартно благодарили за интересные сообщения, но впоследствии не упоминали их в своих публикациях. При этом многие из них и раньше знали о работах харьковской группы, а некоторые приемы использовали в своей практике.

Одним из первых специалистов мирового уровня, который оценил реальное значение работ Н.Л. Володось, был американский профессор Frank J. Veith. В США, во время одного из первых форумов, который посетил с докладом Николай Леонтьевич, Frank J. Veith сам подошел к нему и искренне и неформально поздравил с успехом. В последующем между ними установились добрые отношения, которые поддерживались долгие годы.

Dr. Frank J. Criado, один из основателей и президент Международного общества эндоваскулярных специалистов (the International Society of Endovascular Specialists, ISES), обучавшийся сосудистой хирургии у M. DeBakey и S. Crawford и сам достигший немалых высот в сосудистой и эндоваскулярной хирургии, неоднократно публично сообщал о том, что профессор Н.Л. Володось был первым, кто разработал и применил эндоваскулярный протез в клинике, искренне сожалел о том, что отсутствие публикаций в англоязычной медицинской литературе не позволило западным коллегам своевременно узнать о разработках и опыте харьковской группы.

В Англии и за ее пределами всемирно известный сосудистый хирург Sir Peter RF Bell, который лично не был знаком с Н.Л. Володосем, но который в течение нескольких лет обеспечивал проведение совместных с С.Н. Володосем экспериментальных исследований, постоянно информировал своих коллег о приоритете харьковской группы в области стент-графтинга. И таких примеров было очень много.

Нельзя не упомянуть и тех коллег, которые по разным причинам выехали из стран бывшего СССР и продолжили свою врачебную деятельность за рубежом. Многие из них с гордостью рассказывали своим новым коллегам

о разработках Н.Л. Володось. Таким образом, практически с самого начала работ по созданию стент-графтов харьковской группой информация о ней в той или иной степени распространялась в профессиональной среде во всем мире.

Известный американский бизнесмен Howard J. Leonhardt в 1986 г. основал компанию World Medical Manufacturing Corporation, на базе которой создал проект по разработке нового стент-графта. В начале 1990-х годов были созданы базовые устройства, получившие коммерческое название TALENT. Впоследствии устройства были доработаны, выведены на рынок, и сам проект был в конечном итоге приобретен медицинским гигантом Medtronic. На сегодняшний день стент-графты TALENT заслуженно считаются одной из лучших разработок среди коммерческих эндоваскулярных протезов. На протяжении периода реализации упомянутого проекта компанией World Medical Manufacturing Corporation и до ее выхода из него профессор Н.Л. Володось являлся одним из официальных консультантов компании по приглашению Howard J. Leonhardt. На официальном сайте компании подчеркивался тот факт, что Н.Л. Володось являлся тем специалистом, который первым в мире разработал и внедрил в клиническую практику метод стент-графтинга. Сам по себе проект является блестящим, можно даже сказать, хрестоматийным примером коммерциализации инновационных идей.

В 1989 г., еще до появления в западных изданиях первых работ, посвященных клиническому применению стент-графтов, Харьков посетили представители компании Johnson & Johnson. Их целью было ознакомление с разработками профессора Н.Л. Володось и его коллег. Познакомившись с результатами работ харьковской группы, они предложили Н.Л. Володосю переехать для продолжения работ в США, где планировали создать для этих целей специальную лабораторию. Поразмыслив, Николай Леонтьевич принял для себя решение отказаться от этого предложения. Основной причиной его решения послужило то обстоятельство, что работа в США предполагала отказ от врачебной деятельности. Встречное же предложение участвовать в разработках устройств в Украине было отклонено уже компанией Johnson & Johnson.

Этот эпизод хорошо иллюстрирует два факта. Во-первых, Н.Л. Володось сам себя видел прежде всего хирургом, врачом. В дальнейшем, оставшись работать в Харькове, он выполнил еще ряд сложных вариантов эндопротезирования аорты впервые в мире, что было бы невозможно в случае его переезда в США. В то же время эндопротезирование аорты было лишь одним из ряда клинических направлений, над которыми он и его коллектив также очень серьезно работали. Во-вторых, в западном мире, если и не в широкой профессиональной среде, то среди специалистов различного профиля, причастных к разработке эндоваскулярных устройств, уже тогда достаточно хорошо знали о работах харьковской группы.

Тем не менее можно предположить: тот факт, что профессор Н.Л. Володось не предпринимал никаких общепринятых в западном мире попыток продвигать себя с помощью публикаций и прочих компонентов данного процесса, давал основания для сомнений в его желании получить это формальное признание. Иными словами, он не делал явной и привычной для западных коллег заявки на это. Впоследствии феномен того, что профессор Н.Л. Володось не был с самого начала официально

признан пионером стент-графтинга, был объяснен наличием так называемого «железного занавеса», долгие годы разделявшего социалистический лагерь и западные страны на два мира, как в политическом, военном, экономическом плане, так и ментально. И хотя медицина традиционно относится к наименее политизированным областям деятельности человечества, стент-графтинг оказался среди тех направлений в хирургии, которые на каком-то этапе развивались параллельно в этих двух мирах. Тем более что в западных странах экспериментальные работы по разработке новых эндоваскулярных устройств для лечения аневризм аорты имели свою историю.

Так, описанное в 1977 г. M. Hasan Choudhury устройство вдохновило и других исследователей на разработку подобных моделей. В 1983 г. американский хирург Harrison M. Lazarus подал заявку на свое изобретение «Intraluminal graft device, system and method», которая включала описание оригинального эндоваскулярного протеза, системы для его доставки в просвет сосуда и метода его предполагаемого клинического использования. Как и в устройстве, предложенном M. Hasan Choudhury, механизмом прикрепления трубчатого эндоваскулярного протеза к стенке аорты оставались расположенные на его обоих концах крючки. В апреле 1986 г. Alexander Balko и соавт. опубликовали в журнале *Journal of Surgical Research* свою экспериментальную работу по установке сосудистого эндопротеза, состоявшего из нитинолового стента и полиуретановой трубки, в искусственно созданные у трех овец аневризмы брюшной аорты. Авторы таким образом продемонстрировали в эксперименте принципиальную возможность осуществления подобного вида лечения. В 1987 г. David Lawrence и соавт. опубликовали в журнале *Radiology* экспериментальные данные по имплантации в брюшной и грудной отделы неизмененных аорт у девяти собак стент-графтов, состоящих из Z-стентов и трубчатых дакроновых протезов. Последующее гистологическое исследование через 7-35 недель подтвердило хорошую биосовместимость устройств. В 1989 г. David Mirich и соавт. опубликовали данные экспериментальных имплантаций в искусственно созданные у шести собак аневризмы аорты стент-графтов, состоящих из Z-стентов, покрытых трубчатым протезом из лавсановой сетки. Несмотря на хорошие результаты, в связи с тем что лавсановая сетка не была разрешена для внутрисосудистого применения у человека, на этом разработка данного варианта стент-графта была прекращена.

Первое клиническое применение стент-графта для лечения аневризмы брюшной аорты в западной медицинской литературе было описано аргентинским хирургом Juan C. Parodi и соавт. в ноябре 1991 г. в журнале *Annals of Vascular Surgery*. Этой публикации предшествовало сообщение в 1990 г. Julio Palmaz о результатах экспериментальной работы по изучению нового стент-графта, состоящего из политетрафлонэтиленового трубчатого протеза и баллон-расширяемого стента его собственной конструкции. Первоначально, в 1985 г., данный стент был впервые предложен автором как коронарный. Позже он был изготовлен в больших размерах для его использования в аорте в качестве фиксирующего элемента.

Хотелось бы отметить, что к тому времени профессором Н.Л. Володосем уже были выполнены многочисленные оперативные вмешательства с использованием оригинального эндоваскулярного протеза в различных сегментах сосудистого русла. Начиная с 1985 г. им регулярно делались доклады на различных научных

конференциях, часть из которых были международными, выпускались печатные методические материалы по эндопротезированию аорты. Диссертация на соискание степени доктора наук, которую Н.Л. Володось успешно защитил в 1987 г., содержала описание как соответствующих экспериментальных работ, так и клинических случаев с применением сосудистых эндопротезов. Были и публикации в ведущих медицинских периодических изданиях СССР, посвященные клиническому применению сосудистых эндопротезов при различных видах поражения артериальной системы человека. А патенты харьковской группы уже не только были подтверждены, но и опубликованы, что автоматически делает невозможным игнорирование данного факта другими исследователями при оформлении ими патентов на собственные подобные устройства. И, тем не менее, долгие годы данные факты по разным причинам, включая описанные выше, в западном медицинском сообществе многими игнорировались.

Профессор Н.Л. Володось не был единственным в мире специалистом среди тех, которые на разных этапах работали над идеей эндоваскулярного протезирования аорты. И тем более значительными являются его достижения. Несмотря на соревнование с лучшими на то время технологиями во всем мире, он первым смог преобразовать столь привлекательную идею в полноценный практический метод. При этом все предложенные и использованные им устройства были оригинальными. Н.Л. Володось ввел в мировую клиническую практику всемирно известный Z-стент, также обеспечив разработку технологии его изготовления и значительное улучшение функциональных параметров. Впервые в мире применил в клинике разработанный им же самодетектирующийся сосудистый эндопротез, представляющий собой комбинацию саморасправляющегося стента и сосудистого протеза, притом что ни одной конструкции подобного типа до этого не существовало, в том числе и в виде экспериментальных моделей. Введение в мировую клиническую практику данного принципа создания эндоваскулярных устройств позволило другим авторам использовать его в своих разработках для различных областей медицины — эзофагеальные и эндотрахеальные стент-графты, шунты для диализа, искусственные клапаны сердца для их чрескатетерной установки и пр.

Н.Л. Володось разработал и первым осуществил многие варианты использования стент-графтов для лечения разнообразных видов сосудистой патологии. Только объективные факторы, такие как отсутствие пациентов с подходящей анатомией, естественные ограничения используемых на то время диагностических методов и т.д., помешали ему осуществить еще большее число инновационных процедур. Но, если сравнивать результаты работ харьковской группы в период ее активной деятельности с другими, не было ни одного специалиста в мире, кто бы по совокупности инновационных решений и по спектру решаемых задач в области стент-графтинга мог на то время встать в один ряд с профессором Н.Л. Володосем и его коллегами.

И все же необходимо признать, что, с учетом описанных факторов, Н.Л. Володось и его коллеги самостоятельно никогда бы не добились официального мирового признания. И здесь невозможно не упомянуть об определяющей роли в этом процессе профессора Krassi Ivancev, который, по его собственному выражению, не побоялся покинуть свою «зону комфорта», для того

Продолжение на стр. 32.

В.И. Троян, к. мед. н., А.В. Чинилин, В.А. Прасол, д. мед. н., профессор, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

История деятельности и роль профессора Н.Л. Володоса в развитии отечественной и мировой сердечно-сосудистой хирургии

Продолжение. Начало на стр. 30.

чтобы попытаться восстановить историческую справедливость и хотя бы в конце жизни отдать профессору Н.Л. Володосю и его безымянным для западного мира коллегам, которые в действительности делали свой немалый вклад в развитие мировой медицины, полагающееся им признание.

Для лучшего понимания истинной моральной высоты поступков профессора Krassi Ivancev необходимо упомянуть, что, работая в Швеции, в г. Мальмо, он многие годы был одним из основных специалистов, которые с самого начала всесторонне продвигали стент-графты фирмы Cook на мировом рынке. В процессе этого сотрудничества он и его шведские коллеги внесли свой значительный вклад в развитие метода в целом. В настоящее время профессор Krassi Ivancev работает в университетской клинике Hamburg-Eppendorf, Германия. Именно такого, и только такого калибра специалист благодаря собственному непререкаемому авторитету в области стент-графтинга мог формально представить профессора Н.Л. Володоса пионером в создании метода в мировом масштабе, сломав при этом устоявшиеся стереотипы.

Апогеем активности профессора Krassi Ivancev в этом направлении стало его выступление в апреле 2012 г. в рамках одного из самых престижных профессиональных форумов Charring Cross Symposium, ежегодно проводимого в Лондоне, Великобритания. Его доклад был посвящен ранним работам профессора

Н.Л. Володоса, которого Krassi Ivancev представил как «пионера, который начал революцию в стент-графтинге». После этого доклада профессор Roger Greenhalgh (Лондон, Великобритания), являющийся основателем и председателем симпозиума, также в своем выступлении подтвердил признание роли профессора Н.Л. Володоса в развитии стент-графтинга и предложил присутствующим делегатам стоя аплодировать, если они считают, что работы Н.Л. Володоса достойны такого признания. После чего аудитория аплодировала стоя. Это и был переломный момент в вопросе официального признания профессора Н.Л. Володоса действительным основоположником метода.

Последовавшие за этим публикации некоторых ведущих специалистов явились подтверждением свершившегося события, хотя уже и не играли определяющей роли. Таким образом, выступление профессора Krassi Ivancev послужило мощным катализатором в процессе официального признания общеизвестного на то время факта, что, в свою очередь, открыло возможность многим хирургам и радиологам высказывать уважение профессору Н.Л. Володосю наряду с заслугами профессора J.C. Parodi.

Николая Леонтьевича Володоса избрали почетным членом нескольких международных и национальных профессиональных обществ, включая Европейское общество сосудистых хирургов, Международное общество эндоваскулярных специалистов и др. Его стали приглашать в качестве почетного гостя на ведущие

профессиональные форумы, проходящие по всему миру. Его именем названа почетная лекция, читаемая ведущими мировыми специалистами во время проведения ежегодного съезда Европейского общества сосудистых хирургов (European Society for Vascular Surgery). Западные коллеги выступили с инициативой выдвижения профессора Н.Л. Володоса на Нобелевскую премию. Давний друг и коллега Н.Л. Володоса профессор В.И. Смержевский, бывший в то время украинским консулом в Европейском обществе сосудистых хирургов, при поддержке некоторых отечественных коллег обеспечил соблюдение всех необходимых формальностей в рамках Украины, чтобы запустить этот процесс. Благодаря этим людям у нас есть шанс на бесконфликтной основе гордиться тем, что весь мир признает тот факт, что истинное рождение нового метода, повлекшее за собой быстрый прогресс и в некоторых других направлениях мировой сердечно-сосудистой хирургии, произошло в Украине.

«Зона комфорта» и наследие профессора Н.Л. Володоса

Профессор Krassi Ivancev, которого с Н.Л. Володосом на протяжении многих лет связывали дружеские отношения, в 2013 г. написал о том, что, по его мнению, Николай Леонтьевич относится к той категории людей, которые не боятся покинуть «зону комфорта», имея в виду, что ради своей работы он мог пожертвовать многим из того, что традиционно считается достижением и благополучием — богатство,

слава и прочее. Позволим себе сказать, что как раз работа и была для профессора Н.Л. Володоса его «зоной комфорта». Ведь именно благодаря своей работе он смог достичь главных, по его собственной шкале ценностей, целей. Благодаря своему таланту и упорному труду он смог из паренька, родившегося в небогатой крестьянской семье, познавшей многие трудности, пройти долгий и непростой путь и стать всемирно известным врачом. Это не только позволило ему встретить на своем жизненном пути многих действительно выдающихся людей, внесших, как и он сам, вклад в развитие мировой медицины, но и использовать все свои достижения для реализации главной миссии врача — помогать людям.

Всей своей жизнью Н.Л. Володос показал, каким должен быть настоящий врач, установив для многих из нас очень высокие и четкие ориентиры по реализации себя в профессии. И нет ни одного человека, который бы стеснялся сказать, что он работал с профессором Н.Л. Володосом и был его учеником, точно так же, как в свое время Николай Леонтьевич гордился своими учителями. Работа под руководством либо в сотрудничестве с Н.Л. Володосом над поставленными им перед собой и другими непростыми задачами позволила многим его коллегам и ученикам раскрыть лучшие черты своего характера и таланты.

Он не родился врачом, не рос в потомственной медицинской семье. Он им стал, и сделал себя сам, своим трудом, характером, умением преодолевать трудности. Сохранив преданность своим принципам добра и идее служения людям, личным примером в очередной раз подняв престиж врачебной профессии, сделал значительный вклад в признание достижений украинской медицины во всем мире.

31

Наш сайт



Наша сторінка Facebook





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







А.А. Мельник, к. б. н., г. Киев

Нарушения системы гемостаза при сепсисе

Сепсис – это угрожающая жизни дисфункция внутренних органов, которая возникает при нарушении регуляции ответа организма на инфекцию и вызывает повреждение собственных тканей, что может привести к серьезному ухудшению состояния или смерти [1]. Согласно статистике, заболеваемость сепсисом составляет 270 случаев на 100 тыс. человек в год с уровнем смертности 26% [2]. В США ежегодно регистрируется приблизительно 750 тыс. случаев данной патологии, из которых 225 тыс. являются смертельными. На пациентов с этим заболеванием расходуется около 24 млрд долларов в год. Ежегодно от сепсиса страдают 3 млн новорожденных и 1,2 млн детей [3]. Каждая десятая смерть, связанная с беременностью и родами, происходит по причине материнского сепсиса [4, 5].

Признаки и симптомы у сепсиса могут быть различными, так как данное клиническое состояние вызывается множеством возбудителей и меняет свой характер на всех этапах. К основным симптомам сепсиса относятся: повышение или понижение температуры тела, озноб, учащенное сердцебиение, ослабление пульса, низкое давление крови, олигурия, синюшность или мраморность кожи, похолодание конечностей, сильные боли или дискомфорт в теле [6–8]. Возникновение подозрения на сепсис является первым шагом к его распознаванию и диагностике.

Сепсис часто связан с изменениями системы гемостаза, начиная от субклинической активации свертывания крови (гиперкоагуляция), которая может способствовать развитию локализованной венозной тромбоземболии, до острого ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), который характеризуется распространением микрососудистого тромбоза. Это приводит к истощению тромбоцитов и белков свертывания, вызывая кровотечение. Ключевым событием, лежащим в основе этого опасного для жизни осложнения, является чрезвычайно сильная воспалительная реакция хозяина в ответ на инфекционный агент, приводящая к сверхэкспрессии медиаторов воспаления [9].

Система гемостаза и воспаление – это тесно взаимосвязанные патофизиологические процессы, которые в значительной мере влияют друг на друга [10, 11]. Такое тесное взаимодействие этих систем объясняется попыткой организма восстановить нормальное функционирование тканей после повреждения вследствие травмы или воздействия инфекционных патогенов. Местная активация системы гемостаза является неотъемлемой частью защиты хозяина как от инфекционных, так и от неинфекционных агентов. В зависимости от действия провоспалительных медиаторов при воспалении система гемостаза сдвигается в сторону прокоагулянтного состояния, чтобы активировать процесс свертывания и ингибировать антикоагулянтную и фибринолитическую активность.

Патогенез тромбообразования при сепсисе Повышение прокоагулянтной регуляции

При сепсисе происходит повсеместная активация гемостаза, которая индуцирована патоген-связанными молекулярными структурами, такими как липополисахарид (ЛПС) и экзотоксины. Так, генерация тромбина определяется уже через несколько часов на моделях у здоровых людей при инфузии фактора некроза опухоли (TNF) и эндотоксина [12, 13]. Кроме того, повреждение эндотелия наблюдалось спустя 15 мин после инфузии ЛПС у животных [14]. Ключевым моментом этого прокоагулянтного состояния является взаимодействие между тканевым фактором (TF) и высвобождением воспалительных цитокинов. TF отвечает за связывание и активацию фактора VII (FVII) на поверхности клеток, образуя комплекс фермент-кофактор, что приводит к усиленному продуцированию фактора Ха (FXa). Продолжаются споры по поводу первичного источника TF, так как не только эндотелиальные клетки и мононуклеарные фагоциты (моноциты и макрофаги) могут экспрессировать TF, но и клетки легкого, почек и астроциты мозга [15]. Уровень провоспалительных цитокинов – TNF, интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6) – повышается после экспрессии TF, и они играют главную роль в подавлении действия природных антикоагулянтов и повреждении эндотелия [16]. Фактор активации тромбоцитов (PAF) высвобождается непосредственно после воспаления, и активированные тромбоциты способствуют ускорению тромбоза. Экспрессия Р-селектина приводит к увеличению экспрессии TF и адгезии тромбоцитов к лейкоцитам и эндотелию [18]. Прилипшие к лейкоцитам и эндотелию тромбоциты служат поверхностью для генерации тромбина.

Нарушение антикоагулянтной активности

При сепсисе происходит нарушение трех эндогенных антикоагулянтов, что способствует коагулопатии на ранней стадии воспаления. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) является ранним регулятором коагуляции, который активируется TF и взаимодействием с FVIIa. TFPI, ранее известный как ингибитор внешнего пути, действует для предотвращения коагуляции в два этапа. Во-первых, TFPI связывает и ингибирует FXa. Во-вторых, комплекс TFPI-FXa связывается с TF-FVIIa и ингибирует его, тем самым предотвращая раннюю амплификацию коагуляции. При сепсисе происходит потребление и деградация TFPI, что приводит к прокоагулянтному состоянию [19]. Потребление TFPI происходит быстро из-за его относительно небольшой концентрации в плазме (~1,0–2,5 нмоль/л). В эндотелиальных клетках сосудов

наблюдается снижение экспрессии TFPI за счет регуляции плазмينا. Этот эффект был продемонстрирован у бабуинов, которым вводили *E. coli* и наблюдали снижение TFPI с одновременным увеличением тканевого активатора плазминогена [20]. Активированный белок С (APC) является мощным антикоагулянтом, который обладает профибринолитическими и противовоспалительными свойствами. При сепсисе нарушение функционирования APC способствует ранней гиперкоагуляции. APC активируется тромбином, связанным с тромбомодулином, а рецептор эндотелиального APC и кофактор протеина S усиливают эту активацию в несколько раз. APC протеолитически расщепляет фактор V (FV) и FVII, необходимые для продуцирования тромбина. Синтез APC нарушается под действием нейтрофильной эластазы. Происходит также резкое снижение экспрессии тромбомодулина под действием воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF. В результате происходит подавление эндотелиального рецептора при сепсисе, ограничивая тем самым активацию APC [21]. Антитромбин (AT), или сериновая протеаза, является природным антагонистом тромбина. При сепсисе синтез AT подавляется, и его потребление существенно увеличивается из-за продолжающегося образования тромбина. Кроме того, происходит снижение мембраносвязанных гепариноподобных гликозаминогликанов на поверхности эндотелия из-за действия провоспалительных цитокинов. Это снижение еще более ограничивает биологическую активность антитромбина.

Резистентность к фибринолизу

У здоровых добровольцев инфузия эндотоксина вызывала предсказуемые и быстрые изменения в системе свертывания. Во-первых, в течение 120 мин был отмечен рост маркеров воспаления (TNF, IL-6) с одновременным повышением активаторов плазминогена, указывающих на активацию эндотелия. Во-вторых, снижение уровня APC из-за ограничения доступности тромбомодулина также может играть роль в снижении фибринолиза. При сепсисе опосредованное TF-продуцирование тромбина приводит к образованию плотных сгустков, устойчивых к фибринолизу. Считается, что это

опосредуется как активируемым тромбином ингибитором фибринолиза (TAFI), так и секрецией полифосфатов тромбоцитами, что делает TAFI менее эффективным [22]. Кроме того, секреция нейтрофильной эластазы снижает фибринолитические протеазы, способствующие сохранению сгустка. Продуцирование такого плотного агрегированного сгустка может быть механизмом защиты от секретируемых бактериями протеаз, которые нарушают его целостность. У пациентов с менингококковой инфекцией уровни TAFI заметно повышены, коррелируют с тяжестью заболевания и связаны с более высокой смертностью.

Повреждение эндотелия

Эндотелий сосудов является важным регулятором гемостаза и местом клеточного взаимодействия иммунных клеток. Эндотелиальные клетки опосредуют про- и противовоспалительные механизмы, регулируют фибринолиз, вазомоторный тонус и обладают способностью передавать сигналы иммунным клеткам. Таким образом, эндотелий выступает в качестве важного барьера для защиты хозяина при бактериальной инвазии. Поверхностный слой эндотелиальных клеток представляет собой отрицательно заряженный микротонкий слой гликозаминогликанов и гликопротеинов, называемый гликокаликсом. В лучшем случае эндотелий может сбалансировать про- и антикоагулянтные механизмы после травмы и тем самым противодействовать образованию тромбина. Однако, когда местное повреждение становится системным, как при сепсисе, баланс смещается в сторону прокоагулянтного состояния [23]. Повышенная проницаемость сосудов, вторичная по отношению к воспалению, является отличительной особенностью сепсиса и в значительной мере обуславливает дисфункцию органов и нарушение коагуляции. Поскольку воспаление и коагуляция тесно связаны, терапевтические методы, направленные на защиту эндотелия, могут помочь при этом патологическом состоянии [24–27]. Ранний сдвиг в сторону прокоагулянтного состояния опосредуется провоспалительными маркерами, которые приводят к снижению экспрессии мембраносвязанных белков, таких как тромбомодулин [28]. Повреждение эндотелия вызывает снижение экспрессии эндотелиальных рецепторов APC. Эндотелиальный клеточный апоптоз, возникающий в результате действия ЛПС или эндотоксинов, вызывает высвобождение внутриклеточного гистона, что усугубляет воспаление и индуцирует тромбоз. Разрушение эндотелия при сепсисе приводит к быстрой адгезии тромбоцитов. Это может спровоцировать микрососудистый

Продолжение на стр. 34.

Таблица 1. Патоген-индуцированная модуляция свертывания крови			
Бактерия	Белок	Цель	Результат
Инициация коагуляции			
Все бактерии	PolyP	FXII→FXIIa	Контактная фаза активации
<i>S. aureus</i>	Коагулаза	FII→FIIa	Непротеолитическая активация
	Фон Виллебранда-связывающий белок (vWbp)	vWbp (эндотелий)	Прикрепление <i>S. aureus</i> к эндотелию
		FII → FIIa	Непротеолитическая активация
		vWbp-FIIa→FXIII	Стабилизация сгустка
	Фактор слипания A (C1fA) и фибронектин-связывающий белок A (FnbpA)	Фибриноген	<i>S. aureus</i> – связывание тромбоцитов и образование сгустка
	Staphopains A и B (ScpA, ScpB)	Высокомолекулярный кининоген → биологически активный брадикинин	Проницаемость сосудов
Стрептококки группы G	Фибриноген-связывающий белок (FOG) и протеин G (PG)	FXII → FXIIa	Контактная фаза комплексной сборки и активация (FXI) на поверхности бактерий
<i>B. anthracis</i>	Цинк-металлопротеиназа InhA1	FX → FXa/FII → FIIa	Отложение фибрина
		Ингибирование ADAMTS13	Адгезия тромбоцитов
Расщепление фибринового сгустка			
<i>B. burgdorferi</i>	Белки внешней поверхности (OspA и OspC) и Erp белки (ErpA, ErpC, ErpP)	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
<i>H. influenzae</i>	Поверхностный белок E (PE)	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
<i>Streptococcus spp.</i>	Альфа-енолаза	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
<i>B. anthracis</i>	Альфа-енолаза	Плазмин(оген)	Активация плазминогена tPA/uPA
<i>S. pyogenes</i>	Плазминоген-связывающий M-подобный белок (PAM) и стрептокиназа (SK)	Плазминоген	Прямая неферментативная активация
<i>S. agalactiae</i>	Skizzle (SkzL)	tPA/uPA	Усиленная активация плазминогена
<i>Y. pestis</i>	Omptin Pla	Плазминоген	Прямая активация
		PAI-1/TAFI/α2-AP	Инактивация серпинов
<i>S. enterica</i>	Omptin PgtE	PAI-1/α2-AP	Инактивация серпинов
Инактивация фибринолиза			
Стрептококки группы A	Коллаген-подобные белки (SclA и SclB)	TAFI и FIIa	TAFI → TAFIa
Ингибирование коагуляции			
Стрептококки группы A	Стрептококковый ингибитор комплемента	Высокомолекулярный кининоген	Ингибирование высокомолекулярным кининогеном контактной фазы активации
<i>S. aureus</i>	Стафилококковый суперантиген-подобный белок 10 (SSLP-10)	FII	Ингибирование связывания и активации тромбоцитов

А.А. Мельник, к. б. н., г. Киев

Нарушения системы гемостаза при сепсисе

Продолжение. Начало на стр. 33.

тромбоз. Разрушение эндотелиальных клеток способствует ранней коагулопатии при сепсисе (рис. 1).

Патофизиология системы гемостаза при сепсисе Тромбоз как защитный механизм при сепсисе

Наше понимание тромбоза и воспаления при сепсисе развивалось на протяжении десятилетий путем исследований на животных и людях. Ключевая ошибка в неправильном представлении этого процесса состояла в том, что ранние исследования проводились на животных. Обычно на моделях мышей применяют внутривенное введение эндотоксина или ЛПС либо даже живых бактерий, таких как *E. coli*. Эти модели имели тенденцию к переоценке провоспалительного ответа у хозяина [29, 30]. В этих исследованиях рассматривалось воспаление только в качестве медиатора сепсиса, что не соответствовало клиническим условиям. Так, был отмечен более высокий уровень смертности среди пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии, которые имели высокую склонность к кровотечению [30]. Эта стратегия игнорировала защитный механизм компартиментализации, который включает острую фазу провоспалительного ответа с целью изолировать бактерии или вторгшиеся организмы. Белки острой фазы (фибриноген, FV) возрастают при остром сепсисе, усиливая гиперкоагуляционный ответ [31] с одновременным снижением двух мощных природных антикоагулянтов (APC, антитромбин), и выступают как негативные белки острой фазы в этом раннем механизме защиты. Таким образом, современная модель сепсиса рассматривается как про- и противовоспалительная, или MARS (mixed anti-inflammatory response syndrome — синдром смешанного противовоспалительного ответа).

Полифосфаты

Высокомолекулярные неорганические полифосфаты (ПолиФ) представляют собой линейные полимеры ортофосфорной кислоты, в которых фосфорные остатки соединены между собой фосфоангидридными связями. Количество фосфатных остатков в молекулах полифосфатов, присутствующих в живых клетках, может изменяться от 3 до 1000. Эти соединения являются для живых клеток не только резервом фосфора, но и энергии. ПолиФ имеются практически у всех групп организмов. В наибольшем количестве они накапливаются в клетках микроорганизмов, в частности в некоторых бактериях. Период полураспада ПолиФ очень короткий ввиду их расщепления под действием фосфатаз [32]. Среднего размера ПолиФ₆₀₋₈₀ высвобождаются при активации тромбоцитов и тучных клеток. Они способны индуцировать активацию фактора XII (FXII) лишь в случае их большой концентрации [33]. В присутствии фибрин-полимеров, ассоциированных с ПолиФ₆₀₋₈₀, α-FXIIa может превратить связанный с фибрином плазминоген в плазмин, в результате чего внутренняя фибринолитическая активность преодолевает антифибринолитические свойства [34]. Примечательно, что активированные тромбоциты могут удерживать ПолиФ₆₀₋₈₀ на их поверхности в виде нерастворимых сферических наночастиц с двухвалентными ионами металлов (Ca²⁺, Zn²⁺). Эти наночастицы обеспечивают более высокий размер и способны выступать в роли триггера для контактной активации [35]. Бактериями и дрожжами высвобождается также крупный нерастворимый ПолиФ₁₅₀₋₂₀₀, который способен поддерживать активацию FXIIa и участвовать в генерировании тромбина независимо от FXI. ПолиФ может связывать фибрин-мономер, что приводит к образованию сгустков с пониженной жесткостью и повышенной деформированностью [36]. Кроме того, ПолиФ₁₅₀₋₂₀₀ включается в фибриновую сетку, тем самым ингибируя фибринолиз.

Патоген-индуцированная модуляция свертывания крови

Многие бактерии могут вызывать свертывание крови по зависимо от ПолиФ пути. Для этого они используют специфические методы для индуцирования тромбина и образования фибрина [37-44] (табл. 1).

Нейтрофильные внеклеточные ловушки

Недавно был описан новый механизм антимикробного действия нейтрофилов. Оказалось, что нейтрофильные гранулоциты после активации выбрасывают во внеклеточное пространство сетеподобные структуры, в состав которых входят ДНК, гистоны, а также различные белки и ферменты гранул, такие как эластаза и миелопероксидаза. Эти структуры были названы нейтрофильными внеклеточными ловушками (neutrophil extracellular traps, NETs или НВЛ). Вначале цель данного явления была не ясна. Тем не менее сразу было высказано предположение, что сетеподобные структуры изолируют и уничтожают грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибковые патогены [45-47]. НВЛ играют важную роль в защите хозяина не только при врожденном иммунитете, но и через прокоагулянтные механизмы:

- отрицательно заряженная ДНК представляет собой активированную поверхность для сборки факторов свертывания, в том числе контактной фазы;
- ферментативное ингибирование TFPI и тромбомодулина с помощью эластазы нейтрофилов;
- прямая активация тромбоцитов гистонами [48].

Последние данные подтверждают прямую активацию ДНК и гистонов в большей мере, чем непосредственно самих НВЛ [49].

Высокие уровни циркулирующих гистонов были обнаружены при септическом шоке. Инфузия гистонов индуцирует внутрисосудистую коагуляцию с развитием тромбоцитопении и увеличением D-димера. У экспериментальных моделей антигистоновые антитела предотвращали повреждения легких и сердца. C-реактивный белок может связываться с гистонами и снижать гистон-индуцируемое повреждение эндотелиальных клеток [50].

Медиаторы воспаления

Главным механизмом, ответственным за нарушение гемостаза у септических больных, считается неконтролируемое действие воспалительных медиаторов.

Цитокины

Эндотоксины ЛПС являются компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий, которые ответственны за многие случаи сепсиса. Внедрение эндотоксина в системную циркуляцию вызывает выработку провоспалительных цитокинов. Последующее повреждение ткани усугубляется вследствие образования свободных радикалов, генерируемых активированными лейкоцитами. Этот дисбаланс в нормальном гемостазе приводит к образованию тромбов в сосудах малого и среднего калибра и к потере сосудистого тонуса.

Фактор некроза опухоли

TNF синтезируется в макрофагах и появляется одним из первых цитокинов в кровообращении. Играет важную роль в инициировании воспалительного цитокинового каскада и повреждении ткани. TNF оказывает влияние на моноциты, нейтрофилы и эндотелий сосудов, вызывая продуцирование провоспалительных цитокинов (1b, 6 и 8). Кроме того, стимулирует выработку молекул адгезии, таких как молекула межклеточной адгезии-1, E-селектин.

Механизмы активации тромбоцитов при сепсисе

В интактной системе кроообращения тромбоциты циркулируют с высокой скоростью сдвига и находятся в неактивном состоянии благодаря простациклину и оксиду азота, выделяемым эндотелиальными клетками. При сепсисе воспаление вызывает коагуляцию и приводит к чрезмерному образованию тромбина, который является важным агонистом тромбоцитов. Тромбин действует на тромбоциты в первую очередь за счет необратимого связывания с клеточными PAR-рецепторами (protease-activated receptors), присутствующими на мембране тромбоцитов. При отщеплении N-концевого фрагмента у этих рецепторов происходит их активация. Рецептор PAR1 считается главным, высокоаффинным рецептором тромбина, в то время как PAR4 способствует активации тромбоцитов, главным образом в условиях ингибирования PAR1 [51]. Кроме того, патогенез сепсиса характеризуется активацией эндотелия, которая приводит к экспрессии на эндотелиальных клетках субэндотелиального коллагена, vWF и тканевого фактора. Коллаген и vWF могут связываться с рецепторами тромбоцитов GPVI и GPIIb/IIIa-GPIX-GPV, а тканевой фактор дополнительно инициирует внешний путь коагуляции, приводя к продуцированию больших количеств тромбина [52].

При бактериальной инфекции активируется также система комплемента. Эта активация приводит к образованию белков, которые способствуют лизису и опсонизации микроорганизмов. Происходит регуляция воспалительной реакции, при которой имеет место связь между врожденным и адаптивным иммунным ответом. Было показано, что C1q дополнительно может активировать тромбоциты через рецептор C1qR. Активация через FcγRIIa зависит от иммуноглобулинов G (IgG) и GPIIb/IIIa. Тромбоцитарный фактор 4 (PF4) связывается с бактериями и уменьшает время задержки агрегации. Циркулирующие патогены и высвобождающиеся патоген-ассоциированные молекулярные структуры, такие

Таблица 2. Лабораторные коагуляционные тесты при сепсисе		
	Сепсис	Септический шок
Стадия инициирования		
TF	↑	↑
FVII	↓	↓
Стадия амплификации		
Тромбин – антитромбин	↑	↑
Фрагменты протромбина 1 и 2	↑	↑
Фибринолиз		
D-димер	↑	↑
Тканевой активатор плазминогена	↑	↑
Плазминоген	↓	↓
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑	↑
Альфа-2-антиплазмин	Норма	Норма
Ингибитор пути TF (плазма)	↑	Нет данных
Плазмин – антиплазмин комплекс	↑	↑
Природные антикоагулянты		
Активированный протеин С	↓	↓
Антитромбин	↓	↓
Протеин S	Норма	↓

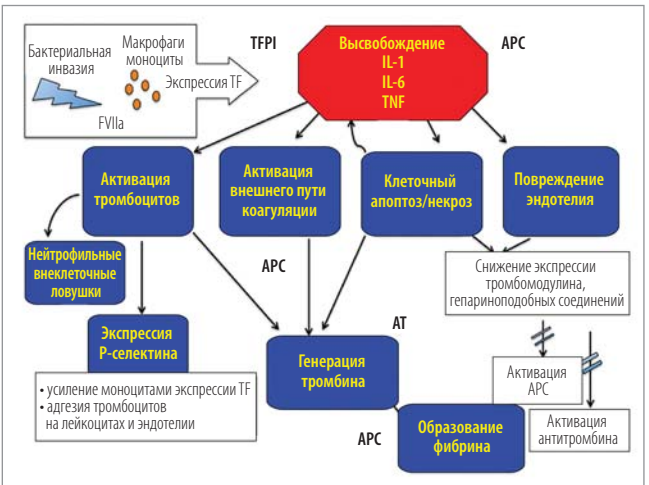


Рис. 1. Пути активации коагуляции при сепсисе

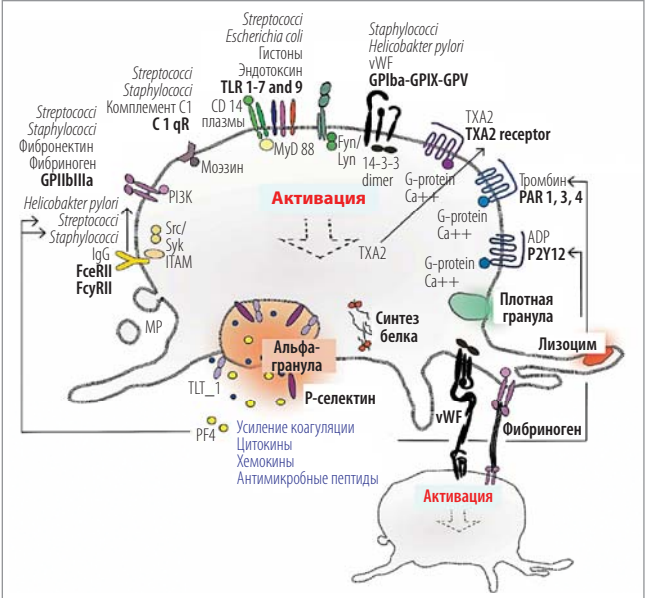


Рис. 2. Механизм активации и реакции тромбоцитов при сепсисе

как гистоны, участвуют в активации тромбоцитов во время сепсиса через сигнализацию TLR. Активированный GPIIb/IIIa опосредует активацию тромбоцитов благодаря своей способности связывать растворимый фибриноген. Активация тромбоцитов усиливается через коагуляционный каскад, высвобождение TXA2 и ADP, приводит к изменению их формы, образованию агрегатов, выделению биологически активных веществ из гранул (рис. 2).

Лабораторные тесты

Какой-либо один лабораторный тест не способен диагностировать и стратифицировать сепсис-индуцированную коагулопатию. Такие классические лабораторные тесты, как протромбиновое время, активированное частичное протромбиновое время и определение концентрации фибриногена, имеют существенное ограничение, заключающееся в том, что при их использовании невозможно оценить вклад тромбоцитов. В качестве диагностических тестов при сепсисе используют лабораторные тесты, представленные в табл. 2.

Однако следует отметить, что многие из этих тестов относятся к категории «анализы только для исследований». Это означает, что они выполняются только в специализированных лабораториях и не относятся к рутинным исследованиям. Более того, как и в случае выполнения классических тестов, здесь не учитываются такие важные факторы, как эндотелиальное взаимодействие, кислородное напряжение, давление крови, то есть те важные параметры, характерные для системы свертывания в условиях *in vivo*. Поэтому в последнее время в отделениях реанимации и интенсивной терапии для характеристики коагулопатии при сепсисе все чаще используются такие методы, как тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) [53-57].

Выводы

В основе сепсиса лежит формирование реакции генерализованного воспаления, которое инициировано инфекционным агентом. Причина органно-системных расстройств заключается в неконтролируемом выбросе эндогенных медиаторов воспаления и недостаточностью механизмов, ограничивающих вызванное ими повреждение. Сепсис и его осложнения представляют собой нарастающую по своей тяжести последовательность клинических и патофизиологических фаз: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН). Нарушения в системе гемостаза являются одним из главных патогенетических звеньев развития органной патологии при сепсисе. Система гемостаза реагирует на сепсис активацией свертывания крови, снижением активности природных антикоагулянтов и фибринолитической активности плазмы, что создает условия для микротромбирования и играет важную роль в формировании СПОН. С помощью традиционных тестов, таких как протромбиновое время, активированное частичное протромбиновое время, определение концентрации фибриногена, эту активацию свертывания крови при сепсисе у большинства больных выявить невозможно. Для этих целей используют методы ТЭГ или ROTEM.

Список литературы находится в редакции.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології Волинської обласної клінічної лікарні, голова «Товариства лікарів-пульмонологів та фтизіатрів Волинської області ім. М. Марунчака», член European Respiratory Society; **Р.С. Морочковський**, к. мед. н., директор КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», асистент кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; **С.Л. Гріфф**, к. мед. н., заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина)

Метастатичне ураження легень: клінічний випадок внутрішньопечінкової холангіокарциноми, асоційованої з цирозом та HBV- і HCV-інфекцією

Рак є загальним терміном для великої групи захворювань і посідає друге місце серед основних причин смерті у світі. Так, у 2018 р. від цього захворювання померло 9,6 млн людей, найбільше – від раку легень (1,76 млн випадків), товстої та прямої кишки (862 тис.), шлунка (783 тис.), печінки (782 тис.) та молочної залози (627 тис.) [36]. До 25% випадків раку в країнах із низьким і середнім доходом зумовлено вірусом гепатиту та вірусом папіломи людини (ВПЛ) [21]. Канцерогенні інфекції, зокрема *Helicobacter pylori*, ВПЛ, вірус гепатиту В (Hepatitis B virus – HBV), вірус гепатиту С (Hepatitis C virus – HCV) і вірус Епштейна – Барр (EBV) були названі причиною 15% випадків раку, діагностованих у 2012 р. [21].

Рак виникає внаслідок перетворення нормальних клітин на пухлинні в ході багатоступеневого процесу, який зазвичай прогресує від передракового ураження до злоякісної пухлини. Однією з визначальних особливостей раку є швидке утворення аномальних клітин, які виростають і можуть поширюватися на сусідні частини тіла та інші органи; останній процес називають метастазуванням [7, 36].

Метастатичне ураження легень

Грудна клітка – поширене місце метастазування різних видів раку з ураженням лімфатичних вузлів, кісток, легень, плеври, м'язів, серця та перикарду, проте іноді важко відрізнити первинний рак легень від метастазів інших пухлин [7]. Метастази в легені виникають у 20-30% випадків усіх злоякісних новоутворень і зазвичай зумовлені гематогенним поширенням пухлинних клітин, рідше – лімфогенним метастазуванням (карцинома шлунка, рак підшлункової та молочної залози), і спочатку можуть не спричинювати симптомів [35]. Метастазування в легені є летальною детермінантою при багатьох ракових захворюваннях [9] та основною причиною смерті хворих на рак [18].

Різні типи пухлин метастазують із різною частотою (табл. 1). Класифікація метастатичних уражень базується на характері їх росту. Візуалізація за допомогою рентгенологічного обстеження грудної клітки виявляє наступні зміни:

Таблиця 1. Поширеність легеневих метастазів залежно від виду первинної пухлини (Dahner, 2002)	
Частота метастазування в легені первинних пухлин деяких локалізацій, %	
Молочна залоза	22
Нирки	11
Голова та шия	10
Колоректальна ділянка	9
Матка	6
Підшлункова залоза	5
Яєчники	5
Передміхурова залоза	4
Шлунок	4
Частота, з якою первинні пухлини метастазують у легені, %	
Пухлини нирок	75
Остеосаркома	75
Хоріокарцинома	75
Щитоподібна залоза	65
Меланома	60
Молочна залоза	55
Передміхурова залоза	40
Пухлини голови та шиї	30
Стравохід	20

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, № 8 (121), 2019 р.

міліарне ураження, ізольовані (солітарні) легеневі вузли, крупні вузлові утворення, легеневий карциноматозний лімфангіт, пневмонічна та перибронхіальна картина, метастатичне ураження плеври, карциноматоз плеври, ендобронхіальне поширення [35].

Ендобронхіальні метастази є нечастою ознакою за винятком первинних пухлин голови та шиї, молочної залози та нирок (табл. 2) [7].

Незважаючи на достатньо вивчену проблему метастатичного ураження при різних типах пухлин, метастази в легені внаслідок раку жовчовивідних шляхів є вкрай рідкісними, а особливості та прогноз для пацієнта – недостатньо відомі [12]; також мало повідомлень про легеневі метастази від холангіокарциноми (ХК) [31]. За даними одного з досліджень (n=981), найпоширенішим місцем метастазів унаслідок ХК була печінка (57,9), далі – легені, кістки та мозок [33]. В одному з інших досліджень у пацієнтів, яким провели хірургічну резекцію ХК (n=681), було показано, що 407 пацієнтів зазнали рецидиву захворювання, у 46 (11,3%) з яких розвинулися легеневі метастази. З цих 46 пацієнтів перенесли резекцію легень 9, в інших 37 резекцію не проводили. Виживаність після операції при первинному раку та після рецидиву була значно кращою в першій групі, ніж у другій (після первинного раку: 66,7% проти 0% за 5 років, p<0,001; після рецидиву: 40,0% проти 8,7% за 3 роки, p=0,003) [31].

Епідеміологія внутрішньопечінкової ХК

Внутрішньопечінкова ХК (ВХК) є доволі рідкісною онкологічною патологією жовчних проток, частота якої становить приблизно 3% від усіх випадків злоякісних новоутворень травного тракту, 8-10% – ХК і 10-20% – усіх первинних пухлин печінки [23].

Анатомічно можна виділити внутрішньопечінкові, перигілярні та дистальні типи, що відрізняються не лише своїм розташуванням, а й етіологією, походженням, патогенезом і лікуванням [2, 23].

Нещодавно запропонована класифікація ХК поділила ці пухлини на звичайні, жовчно-протокові, внутрішньопро-токові новоутворення та рідкісні варіанти (комбінована гепатоцелюлярна ХК, недиференційована ХК, плоскоклітинний/аденосквамозний тип). Загальноприйнятий поділ ХК розглядає малий протоковий, або периферійний, і великий протоковий, або перигілярний, тип [23].

Відповідно до критеріїв класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ХК можуть бути

Таблиця 2. Ендобронхіальні метастази: частота за основною локалізацією (Seo et al., 2001)	
Первинна пухлина	Метастази, n (%)
Голова та шия	71 (31)
Молочна залоза	32 (14)
Нирки	31 (13)
Товста кишка / пряма кишка	25 (11)
Меланома	18 (8)
Саркома	10 (4)
Щитоподібна залоза	9 (4)
Сечовий міхур	6 (3)
Яєчники	5 (2)
Передміхурова залоза	4 (2)
Стравохід	3 (1)
Яєчка	3 (1)
Підшлункова залоза	3 (1)
Наднирники	2 (1)
Шлунок	2 (1)
Інше	3 (1)



О.К. Яковенко



Р.С. Морочковський



С.Л. Гріфф

аденокарциномами або муцинозними карциномами. Проведені дослідження показали, що трансформовані гепатоцити, гепатобласти можуть спричинити широкий спектр пухлин печінки, починаючи від ХК до гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Отримані дані свідчать, що не лише холангіоцити, а й інші типи клітин трансформуються у ХК [23]. З незрозумілих причин в останні десятиліття спостерігається зростання захворюваності на ВХК у Північній Америці, Європі, Азії, Японії та Австралії [19]. Захворюваність на ВХК у США за останні 30 років зросла на 165% і становить 0,95 випадку на 100 тис. населення [3, 8]. Ризик захворюваності зростає з віком. Середній вік діагнозу ВХК становить 50-65 років і є рідкісним у хворих до 40 років, за винятком пацієнтів із первинним склерозуючим холангітом [6, 23].

У світі зазначається велика різниця в захворюваності на ВХК із переважанням її у країнах Східної Азії порівняно з розвинутими країнами. Показник коливається в широких межах – від 113 випадків на 100 тис. осіб у Тайланді до 0,1 випадку на 100 тис. в Австралії [8, 23]. Така географічна специфічність поширення ВХК може бути зумовлена як факторами ризику цієї патології, так і певною генетичною схильністю до захворювання. У Сполучених Штатах латиноамериканці та азіати мають найвищий рівень захворюваності (2,8 та 3,3 випадку на 100 тис. населення відповідно), тоді як афроамериканці – найнижчий (2,1 випадку на 100 тис. населення). Афроамериканці також мають нижчу смертність порівняно з білими (1,4 випадку проти 1,7 на 100 тис. населення) [23].

Патологія виникає частіше в жінок; за іншими даними, чоловіки мають дещо вищу захворюваність і смертність від цього виду раку, ніж жінки [23]. Смертність, зумовлена ВХК, становить до 20% від усіх летальних випадків, пов'язаних зі злоякісними новоутвореннями гепатобілярної зони [23].

Фактори ризику розвитку ВХК

Підтвердженими факторами ризику виникнення ВХК є вплив хімічних речовин, таких як торотраст, азбест і радон. Нещодавно ВООЗ віднесла речовини 1,2-дихлорпропану (1,2-DCP) і дихлорметану (DCM), що їх використовували в поліграфії, до канцерогенів, які, імовірно, можуть спричинювати ХК [8]. Куріння, уживання алкоголю асоціюються з підвищеним ризиком виникнення ВХК, хоча доказової бази бракує [23]. Хронічні ураження паразитами *Opisthorchis viverrini* та *Clonorchis sinensis* також асоціюють із виникненням ВХК у 8-10% пацієнтів. Жовчно-кам'яна хвороба, вроджена патологія біліарної системи (хвороба Каролі та фіброзно-кістозна хвороба печінки) є факторами ризику ВХК у 15% хворих старшого віку. Первинний склерозуючий холангіт у 5-10% пацієнтів є причиною виникнення ВХК у найближчі роки з моменту встановлення діагнозу [8].

Нещодавні дослідження в Європі та Азії показали, що цироз, HBV- та HCV-інфекція були основними факторами ризику виникнення ВХК [2, 8, 11, 22, 23, 26, 27, 34]. В японському дослідженні ВХК розвинулась у 2,3% пацієнтів із цирозом та HCV, що було вище, ніж у контрольній групі [14]. Корейськими вченими виявлено зв'язок між HBV та ВХК; встановлено, що цироз є важливим фактором ризику розвитку пухлини. Італійське дослідження також продемонструвало зв'язок між вірусними гепатитами та ВХК. У хворих на ВХК виявляли HCV та HBV у 23,1% та 11,5% відповідно порівняно з 6,1% та 5,5% у контрольній групі [6].

Продовження на стор. 36.

О.К. Яковенко, к. мед. н., завідувач відділення пульмонології Волинської обласної клінічної лікарні, голова «Товариства лікарів-пульмонологів та фтизіатрів Волинської області ім. М. Марунчака», член European Respiratory Society;
Р.С. Морочковський, к. мед. н., директор КП «Волинська обласна інфекційна лікарня», асистент кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького;
С.Л. Гріфф, к. мед. н., заступник директора Інституту патології HELIOS Kliniken Berlin (м. Берлін, Німеччина)

Метастатичне ураження легень: клінічний випадок внутрішньопечінкової холангіокарциноми, асоційованої з цирозом та HBV- і HCV-інфекцією

Продовження. Початок на стор. 35.

У дослідженні, проведеному у США, виявлено нуклеїнові кислоти HCV або HBV у 27% зразках ВХК, що підтверджує зв'язок цих вірусів із канцерогенезом [20]. Водночас американськими дослідниками продемонстровано вищий ризик ВХК у пацієнтів із HCV-інфекцією, ніж з HBV-інфекцією [29]. Проте в більшості китайських досліджень зазначається саме роль HBV у виникненні ВХК [11, 17, 27, 34].

Також було зауважено, що виявлення HBV, на відміну від HCV-інфекції, може свідчити про більш сприятливий прогноз із меншою швидкістю метастазування в лімфатичні вузли в пацієнтів із ВХК [6, 27]. У пацієнтів із HBV-асоційованою ВХК відзначали значно кращу виживаність, ніж у пацієнтів без хронічної HBV-інфекції.

Клініко-патологічні особливості захворювання в цієї групи хворих значно відрізняються від таких у пацієнтів з ВХК без HBV. Пухлини, асоційовані з HBV, характеризуються масоутворюючим ростом і мають сприятливий прогноз [30]. Зараження HBV-інфекцією корелює з молодшим віком пацієнтів, високими рівнями аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові та альфа-фетопротеїну (АФП), нижчим рівнем сироваткового вуглеводного антигену 19-9 (CA19-9), ніж у хворих без HBV-інфекції. Більше того, високий рівень вірусемії HBV сприяв агресивнішому перебігу ВХК [26, 28, 30, 32]. Проте в одному з досліджень зазначено, що виживаність пацієнтів із ВХК з HBsAg і без нього не залежала від серології HBV [1]. Пацієнти з HBsAg/HBcAb+ також мали ризик її виникнення [34]. Інтегративна форма HBV була виявлена в 40% зразків пухлинної тканини і включала HBx та HBV-генетичні послідовності генів. Отримані результати свідчать про розвиток ВХК навіть у випадках з окультною інфекцією [22].

Клінічні прояви ВХК

Як уже зазначалось, клінічні ознаки ХК залежать від локалізації пухлини. Характерним є тривалий безсимптомний перебіг хвороби. На момент встановлення діагнозу у 85,7% хворих вже є метастатичне ураження печінки й лімфатичних вузлів. Характерними скаргами при ВХК є неспецифічні симптоми, такі як біль у животі, кахексія, нездужання, стомлюваність і нічна пітливість. Надалі виникають свербіж шкіри, жовтяниця, гарячка, асцит.

Діагностика

Методи візуалізації, у тому числі комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), значуще допомагають у проведенні діагностики. Обидва методи мають аналогічну ефективність в оцінці розмірів пухлини та виявленні супутніх уражень, однак КТВРЗ може бути кращою для виявлення позапечінкових метастазів, ураження судин і визначення можливості проведення резекції печінки. Використання контрасту покращує чутливість МРТ для виявлення ВХК, оскільки ці пухлини зазвичай характеризуються прогресивним поглинанням контрастної речовини під час венозної фази.

Визначення онкомаркера CA19-9 у сироватці крові може допомогти в діагностиці, але його чутливість при ВХК становить лише 62% і специфічність – 63%. Рівень CA19-9 ≥ 1000 ОД/мл пов'язують із метастазуванням ВХК, тому цей аналіз може бути використаний і для визначення прогресування захворювання [5, 10, 23]. У пацієнтів із HBV-асоційованою ВХК, як правило, зазначають нижчий рівень CA19-9 [17]. Підвищення рівня АФП у сироватці крові спостерігали приблизно у 20% пацієнтів із ВХК, і частіше на тлі інфікування HBV. Однак рівень АФП у сироватці крові $> 10\,000$ нг/мл було зазначено лише в кількох пацієнтів із ВХК [17, 26]. При багатовимірному аналізі було встановлено, що рівень АФП ~ 20 нг/мл, разом із чоловічою статтю, Т-стадією, множинними пухлинами, пов'язаний із поганим прогностичним перебігом ВХК [4, 10].

Для остаточного діагнозу ВХК необхідне проведення біопсії печінки з наступним гістологічним дослідженням [23].

Лікування

Терапією вибору при ВХК є хірургічна резекція, після якої середній термін життя без захворювання становить 26 місяців. Приблизно 60% пацієнтів виживають протягом 5 років після резекції. Частота рецидивів сягає 60-65% [23]. Збільшення частоти ускладнень і зниження виживаності після резекції печінки в пацієнтів із ВХК пов'язують із реактивацією HBV. Антивірусна терапія перед резекцією

Клінічний випадок

Пацієнтка В., 1996 р. н., інвалід із дитинства III групи внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, поступила в приймальне відділення Волинської обласної клінічної лікарні (ВОКЛ) зі скаргами на кашель, виділення харкотиння з домішками крові, задишку, біль у грудній клітці, виражену загальну слабкість.

З анамнезу захворювання відомо, що хвора з 10.02.2019 р. лікувалась у центральній районній лікарні зі скаргами на підвищення температури тіла до $37,7^{\circ}\text{C}$, задишку в спокої, сухий кашель. Після погіршення стану хворої 18.02.2019 р. направлена до ВОКЛ. Пацієнтка з 2007 р. перебуває на обліку в педіатра та дитячого гастроентеролога з приводу захворювання печінки «криптогенний гепатит». Тривалий час отримувала пероральні глюкокортикостероїди. У 2009 р. був встановлений діагноз «Цироз печінки». Щорічно проходила курси стаціонарного лікування в гастроентерологічному відділенні ВОКЛ.

Беручи до уваги результати комплексного обстеження, був встановлений діагноз: «Криптогенний цироз печінки, клінічна стадія В (за Чайлдом – P-ю) з портальною гіпертензією II ступеня, варикозним розширенням вен стравоходу I ступеня, гепатолієнальним синдромом із гіперспленізмом (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), гепатоцелюлярною недостатністю II ступеня, хронічним панкреатитом

з рецидивним перебігом, диспептично-більовою формою в стадії загострення з порушенням екскреторної функції підшлункової залози, зниження живлення I ступеня».

Об'єктивне обстеження

Загальний стан хворої при поступленні тяжкий унаслідок інтоксикаційного синдрому, дихальної недостатності, симптомів гіперспленізму. Вага під час госпіталізації – 58 кг, зріст – 170 см, індекс маси тіла – 20,1. Свідомість ясна. Спостерігалася блідість шкіри обличчя з жовтушним відтінком. Грудна клітка правильної форми, під час перкусії в нижніх відділах легень зазначалося притуплення легеневого звуку. Дихання при аускультатії везикулярне, ослаблене в задньо-нижніх відділах, супроводжується поодинокими інспіраторними хрипами, переважно справа. Частота дихання – 32 за 1 хв, SpO_2 при диханні кімнатним повітрям становила 86%, на тлі інсуфляції зволоженого кисню – 94%. Тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень – 115 за 1 хв, артеріальний тиск – 135/70 мм рт. ст. Живіт правильної форми, не боліючий при поверхневій пальпації. Печінка збільшена, виступає з-під реберної дуги на 4 см. Селезінка виступає на 3 см. Щитоподібна залоза, суглоби не змінені.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 87 г/л, еритроцити – $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, КРП – 0,87, гематокрит – 0,3, лейкоцити – $12,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити – $64 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити – 64%, сегментоядерні – 90%, лімфоцити – 4%, моноцити – 5%, ШОЕ – 20 мм/год. Гіпохромія, анізопойкілоцитоз, токсична зернистість лейкоцитів.

Біохімічне дослідження крові (при поступленні): АЛАТ – 360,3 МО/л, АсАТ – 235,9 МО/л, ГГТ – 323, лужна фосфатаза – 158, загальний білірубін – 178,4 мкмоль/л, прямий білірубін – 138,5 мкмоль/л, загальний білок – 57,1 г/л, альбумін – 28,2 г/л, креатинін – 74 мкмоль/л, сечовина – 87 мкмоль/л. Електроліти: кальцій – 1,3 моль/л, натрій – 134 моль/л, калій – 6,1 моль/л. Глюкоза крові натще – 6,09 моль/л, при багаторазовому визначенні показники коливалися в діапазоні 7,6-12,7 моль/л, глікований гемоглобін – 4,5%, 6,09%.

Коагулограма (03.03.2019): протромбіновий індекс – 40%, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – 2,92, АЧТЧ (активованій частковий тромбіновий час) – 210, фібриноген – 1,13 г/л.

Загальний аналіз сечі: простежувалася прогресуюча протеїнурія на мінімальному рівні (0,079-0,133 г/л).

Імунологічні обстеження: HBsAg – позитивний результат, анти-HbcAg (сумарні) – позитивний результат, анти-HBe – позитивний результат, анти-HCV (сумарні антитіла) – позитивний результат.

ПЛР-дослідження крові: ДНК HBV не виявлена, РНК HCV не виявлена, експрес-тест на ВІЛ 1/2 – негативний результат.

Антинуклеарні антитіла (АНА) $< 1:100$, антимітохондріальні антитіла (АМА) $< 1:100$, антитіла сумарні до мікросом печінки та нирок $< 1:100$, антитіла IgG до мікросом печінки та нирок < 2 од/мл, антитіла до гладенької мускулатури $< 1:100$, антитіла до розчинного антигену печінки $< 0,024$, антитіла IgG до цитозольного антигену печінки типу 1 – 0,11; рівень у сироватці загального IgM – 5,08 г/л, IgG – 12,04 г/л (норма 7,0-16,0 г/л), IgE – 69,06 (норма до 100 г/л), С3-компонент комплекменту – 0,47 г/л (норма 0,9-1,8 г/л), С4-2-компонент комплекменту – 0,1 г/л (норма 0,1-0,4 г/л), АФП крові – 1,57 г/л (норма до 7,0 г/л), α_2 -макроглобулін – 1,57 г/л, гаптоглобін $< 0,001$ г/л, аполіпопротеїн А-1 – 0,83 г/л.

Імунограма: Т-лімфоцити (CD3+CD19) – 68,9% (норма 54-89%), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+CD8) – 40% (норма 26-58%), Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4, CD8+) – 19,1% (норма 21-35%), імунорегуляторний індекс – 2,1 (норма 1,2-2,3), цитотоксичні клітини (CD3+CD56+) – 7,4% (норма 3-8%), NK-клітини (CD3-, CD56+) – 4,6% (норма 5-15%), В-лімфоцити (CD3, CD19+) – 20,2% (норма 5-14%), моноцити/макрофаги (CD14) – 10,1% (норма 6-13%), загальний лейкоцитарний антиген (CD45) – 99,4% (норма 95-100%), циркулюючі імунні комплекси (середні) – 92 (норма 60-90), циркулюючі імунні комплекси (дрібні) – 169 (норма 130-160).

Аналіз мокротиння від 21.02.2019 р.: запах відсутній, колір сірий із домішками крові, лейкоцити – 8-30 у полі зору,

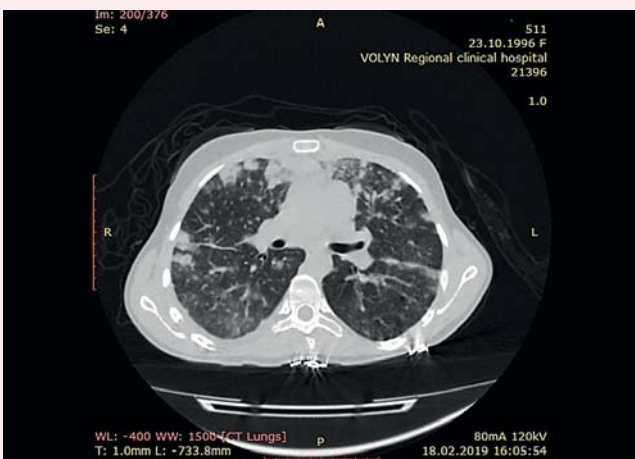


Рис. 1. КТВРЗ легень. Метастатичне ураження легень, полісегментарні вузлові утворення

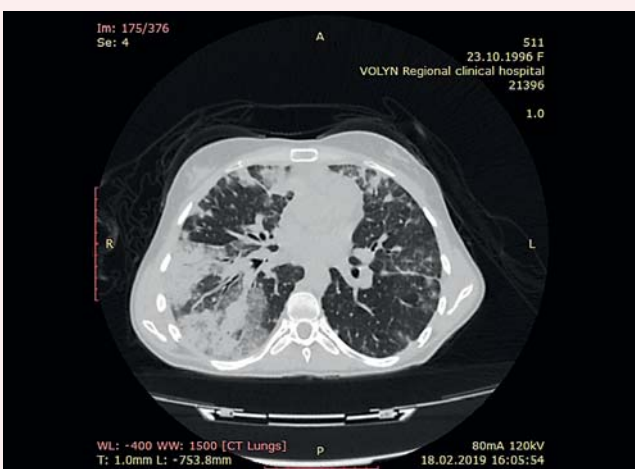


Рис. 2. КТВРЗ легень. Метастатичне ураження легень, пневмонічна та перибронхіальна картина



Рис. 3. КТВРЗ печінки. Пухлина лівої частки печінки

еритроцити — на все поле зору, місцями епітелій — значна кількість, альвеолярні клітини — поодинокі, кислотостійкі палички (КСП) не виявлені. *Результати від 25.02.2019 р.:* колір сірий, в'язкий слиз без крові, лейкоцити — 2-4 в полі зору (у слизу 12-150 у полі зору), епітелій плоский — значна кількість, виявлені КСП (?), грибова флора в значній кількості.

КТВРЗ грудної клітки (рис. 1, 2): в обох легенях виявлені множинні вогнища неоднорідної інфільтративної щільності зливного характеру, розміщені в периферійних відділах і ділянці легеневого поля з тотальним ураженням нижньої частки справа (окрім частини сегмента S6), у проекції сегмента S5 середньої частки паракардіально — м'яко-тканинне вогнище розміром 25×44 мм; патологічних змін у плевральних порожнинах немає.

КТВРЗ черевної порожнини (рис. 3): у печінці — об'ємне додаткове патологічне ураження лівої частки розміром 64×75 мм.

Фіброbronхоскопію не проводили в зв'язку з тяжкою дихальною недостатністю.

Фіброезофагодуоденоскопія (архівні дані): у нижній третині стравоходу поодинокі варикозно розширені вени синюшного кольору до 3 мм у діаметрі, слизова над ними не змінена.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: печінка збільшена за рахунок лівої частки, печінковий край закруглений, контур нерівний, грубо горбистий; у лівій частці візуалізовано утворення неправильної форми розміром 88×73 мм, ехогенність знижена; ворітна вена діаметром 14 мм, у проекції воріт печінки та очеревини — множинні варикси; вільної рідини в черевній порожнині не виявлено; жовчний міхур не збільшений; селезінка збільшена, довжиною 16,8 мм, у проекції воріт візуалізовані множинні варикси.

19.02.2019 р. проведено пункційну біопсію утвору лівої частки печінки. *Патогістологічне заключення прижиттєвої пункційної біопсії печінки:* у біоптаті переважно поля некротичної тканини (можливо, пухлинної), в одній із ділянок виявлено життєздатну

тканину — низькодиференційована (G3) скірозна аденокарцинома (холангіокарцинома).

На період тяжкого стану пацієнтка знаходилася на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії № 1 ВОКЛ; 20.02.2019 р. була переведена до пульмонологічного відділення ВОКЛ. У клінічній картині зазначалися загальна слабкість, задишка при мінімальному фізичному навантаженні, кашель із виділенням мокротиння, яке періодично мало геморагічний характер. Від 26.02.2019 р. спостерігалось поступове погіршення загального стану до тяжкого, наростали ознаки респіраторної недостатності та біль у грудях і животі.

Отримане лікування: постійна киснева терапія через носовий катетер, антибактеріальна терапія (меропенем, цефоперазон/сульбактам, бісептол), ітраконазол, стоматидин, пантопразол, дексаметазон, етамзилат, фуросемід, верошпірон, лактулоза, налбуфін та інфузії альбуміну. Незважаючи на проведену терапію, на тлі наростання проявів респіраторної недостатності пацієнтка померла, після чого було проведено патологоанатомічне дослідження.

Консиліумом лікарів у складі пульмолога, фтизіатра, інфекціоніста, гастроентеролога, торакального хірурга, онколога був встановлений заключний діагноз: «**Аденокарцинома лівої частки печінки (холангіокарцинома?) T2NXM1, G3, ст. 4. Цироз печінки, клінічна стадія В (за Чайлдом — П'ю) з портальною гіпертензією 2-го ступеня, варикозним розширенням вен стравоходу I ст. Хронічний вірусний гепатит В + С. Позагоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, група IV, тяжкий перебіг. Метастатичне ураження легень? Дихальна недостатність II ст. Ракова інтоксикація. Набутий імунodefіцит (ятрогенний?). Вторинна анемія. Тромбоцитопенія**».

Патологоанатомічний діагноз: «**Рак печінки (гістологічно холангіокарцинома) з реактивним гепатитом і переходом у цироз печінки (рис. 5-9), ускладнений раковою інтоксикацією з метастазами в парієтальну плевру, легені та діафрагму (рис. 4, 10), перикард, ворота печінки та селезінки; асцит; хронічний ерозивний дуоденіт**».



Рис. 4. Метастатичне ураження легень і діафрагми

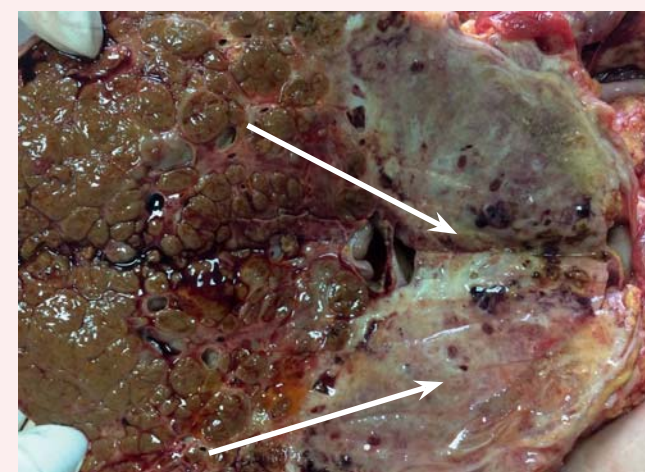


Рис. 5. ХК лівої частки печінки



Рис. 6. Циротичні вузли правої частки печінки

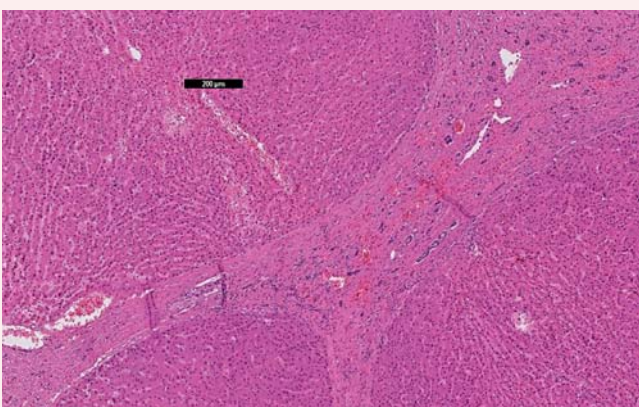


Рис. 7. Мікропрепарат тканини печінки: гематоксилін-еозин, картина цирозу з портопортальними містками та проліфератами жовчних проток

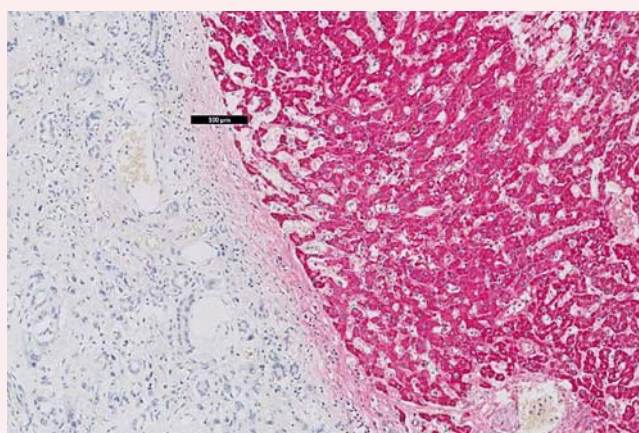


Рис. 8. Мікропрепарат тканини печінки. Імуністохімія за допомогою гепатоцелюлярного маркера: позитивне зафарбовування печінкової тканини (праворуч), негативна реакція пухлини (ліворуч)

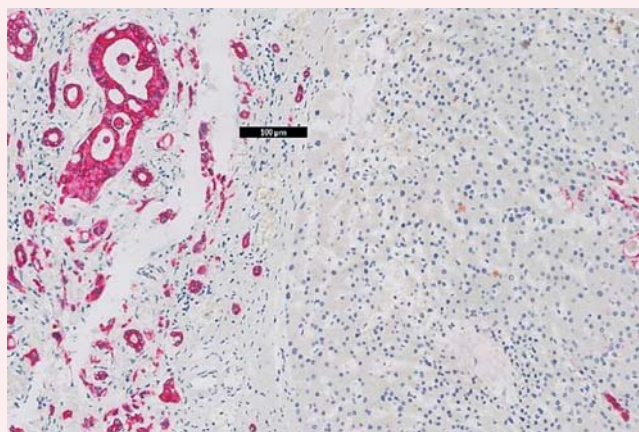


Рис. 9. Мікропрепарат тканини печінки. Зворотна реакція з цитокератином CK7: негативне зафарбовування печінкової тканини (праворуч), позитивна реакція пухлини (ліворуч)

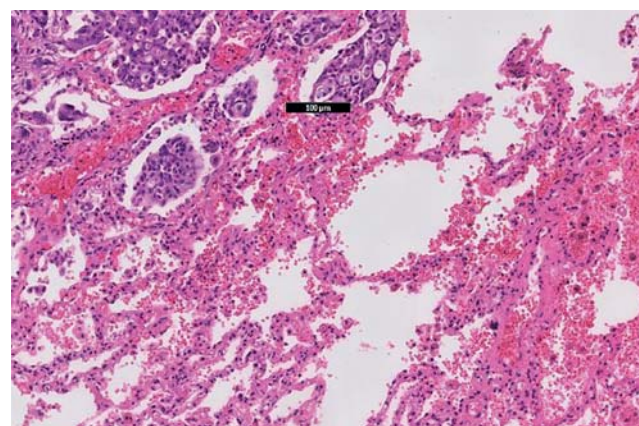


Рис. 10. Мікропрепарат легеневої тканини: метастатичне ураження легень

печінки зменшувала ризик післяопераційної реактивації вірусу [16]. Водночас терапія аналогами нуклеозидів (t) хронічної HBV-інфекції значною мірою пов'язана зі зниженням ризику виникнення ВХК [15].

Дані щодо трансплантації печінки при ВХК є суперечливими, оскільки рецидиви зазначали в 70% пацієнтів упродовж 5 років після трансплантації, а середній час виживання без хвороби становив 8 міс [23]. Локальна терапія, зокрема трансартеріальна хіміоемболізація та радіочастотна абляція, викликає інтерес як варіант терапії для пацієнтів із неоперабельною ВХК. У запущеній стадії методом лікування є системна хіміотерапія [23].

Даний клінічний випадок ілюструє складність ранньої діагностики ХК та запізню діагностику HBV- та HCV-інфекцій. Клінічні прояви пухлини цієї локалізації неспецифічні, а найчастішими ранніми симптомами, коли ще можливе радикальне хірургічне втручання, є схуднення, нездужання, втома, нічна пітливість, а основним синдромом — больовий і жовтяниця. Під час нашого клінічного спостереження в пацієнтки жовтяниці була слабо виражена, у клінічній маніфестації на момент поступлення до ВОКЛ переважали неспецифічні симптоми пухлинної прогресії з метастатичним ураженням легень та інших органів на термінальній стадії захворювання на тлі імуносупресії та тяжкої анемії з тромбоцитопенією.

Висновки

Своєчасне застосування діагностичних методів (КТВРЗ, МРТ-холангіопанкреатикографія з контрастуванням, біопсія печінки, обстеження на HBV- та HCV-інфекцію) за наявності діагнозів «криптогенний гепатит» і «криптогенний цироз» дали б змогу своєчасно встановити пацієнтці точний діагноз і покращити прогноз захворювання. Окрім того, у разі підозри на метастатичне ураження легень необхідно проводити диференціальну діагностику з онкологічною патологією, дифузними захворюваннями паренхіми легень, інфекцією, легеневою емболією, лімфопроліферативною патологією за допомогою КТВРЗ грудної клітки, позитронної емісійної томографії (PET/CT) та інших методів діагностики [7, 24, 37]. У тих випадках, коли потрібне гістологічне підтвердження діагнозу (онкологічна патологія, ДЗПЛ), проводиться трансторакальна біопсія легень та плеври, а біопсія легень шляхом бронхоскопії із трансbronхіальною біопсією є процедурою вибору [38].

Література

- Ahn C.S., Hwang S., Lee Y.J., Kim K.H., Moon D.B., Ha T.Y., Song G.W., Lee S.G. Prognostic impact of hepatitis B virus infection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. ANZ J Surg. 2018 Mar;88(3):212-217. doi: 10.1111/ans.13753. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27598539.
- Aishima S., Kuroda Y., Nishihara Y., Iguchi T., Taguchi K., Taketomi A., Maehara Y., Tsuneyoshi M. Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. Am J Surg Pathol. 2007 Jul;31(7):1059-67. PMID:17592273.
- Boris Blechacz. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver. 2017 Jan;11(1):13-26. Published online 2016 Dec 8. doi: 10.5009/gnl15568. PMID: 27928095.
- Chi C.T., Chau G.Y., Lee R.C., Chen Y.Y., Lei H.J., Hou M.C., Chao Y., Huang Y.H. Radiological features and outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing surgical resection. J Formos Med Assoc. 2019 March 12. doi: S0929-6646 (18) 30861-1. doi: 10.1016/j.jfma.2019.02.012. PMID: 30876788.
- Chu K.J., Lu C.D., Dong H., Fu X.H., Zhang H.W., Yao X.P. Hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: clinicopathological and prognostic analysis of 390 cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;26(2):192-9. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283625df9. PMID: 24370644.
- Donato F., Gelatti U., Tagger A., Favret M., Ribero M.L., Callea F., Martelli C., Savio A., Trevisi P., Nardi G. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. Cancer Causes Control. 2001 Dec;12(10):959-64. PMID: 11808716.
- ERS handbook. Respiratory Medicine/2nd Edition. 2013.
- Gupta A., Dixon E. Epidemiology and risk factors: intrahepatic cholangiocarcinoma. HepatoBiliary Surg Nutr 2017;6(2):101-104. doi: 10.21037/hbsn.2017.01.02 http://dx.doi.org/10.21037/hbsn.2017.01.02. PMID: 28503557.
- Headley M.B. et al. Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung. Nature. 2016 Mar 24;531(7595):513-7. doi: 10.1038/nature16985. Epub 2016 Mar 16.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Антибіотикорезистентність: існуючі загрози

Інфекції, викликані антибіотикорезистентними патогенами. Звіт CDC 2019

У статті висвітлено положення звіту Центрів із контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) щодо існуючих потенційних загроз інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними збудниками.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, антибіотикорезистентні патогени, антибіотикотерапія.

У США щорічно реєструється понад 2,8 млн випадків інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними збудниками. Ці інфекції є причиною більш ніж 35 тис. летальних випадків щороку. У 2017 р. у США близько 223,9 тис. пацієнтів потребували госпіталізації у зв'язку з інфекцією, викликану *Clostridioides difficile*, при цьому щонайменше 12,8 тис. із них померли.

Невідкладні загрози

- У 2019 р. перелік «невідкладних» загроз був розширений додаванням до нього інфекцій, викликаних антибіотикорезистентною *Candida auris* та карбапенем-резистентною *Acinetobacter*.
- Інфекції, спричинені карбапенем-резистентними штамами *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae* та *C. difficile*, продовжують входити до переліку невідкладних загроз.

Антибіотикорезистентна *C. auris*



- *C. auris* — антибіотикорезистентний штам грибка, який може бути причиною інфекційних спалахів, особливо при довготривалому перебуванні в закладах охорони здоров'я.
- У 2018 р. зареєстровано 323 випадки цієї інфекції. Спостерігається збільшення на 318% числа її випадків порівняно з показниками за період з 2015 по 2017 р.
- 90% ізолятів нечутливі принаймні до 1 протигрибкового препарату, 30% — до 2 протигрибкових препаратів.
- Звичайні дезінфікуючі засоби можуть бути не ефективними в елімінації грибка.
- У 2018 р. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило перший тест для ідентифікації *C. auris* (Bruker Maldi Biotyper CA System).

Карбапенем-резистентна *Acinetobacter*



- Інфекція, спричинена карбапенем-резистентною *Acinetobacter*, часто

зустрічається серед госпіталізованих пацієнтів і може викликати пневмонію, а також ранові інфекції, інфекції кровотоку або сечовивідних шляхів.

- У 2017 р. зафіксовано 8,5 тис. випадків інфікування та 700 смертельних наслідків.
- Бактерія може тривалий час жити на поверхнях у закладах охорони здоров'я.
- Деякі штами мають стійкість до майже всіх антибіотиків, можливості лікування карбапенем-резистентної *Acinetobacter baumannii* є вкрай обмеженими.
- Декілька препаратів для лікування знаходяться в процесі розробки.

Перелік патогенів, що потребують спостереження

- Перелік збудників, що потребують спостереження, був доданий до звіту 2019 р.
- Резистентність патогенів із цього переліку поки незначно поширена у США, однак відзначається тенденція до її росту, якщо не здійснювати пильний контроль і не застосовувати активний підхід до боротьби з ними.
- До вищезазначених збудників належать:
 - азол-резистентна *Aspergillus fumigatus*;
 - антибіотикорезистентна *Mycoplasma genitalium*;
 - антибіотикорезистентна *Bordetella pertussis*.

Азол-резистентна *A. fumigatus*



- Може спричинити загрозові для життя інфекції у пацієнтів з імунodefіцитом.
- Симптоми подібні до інших респіраторних інфекцій.
- Декілька випадків інфекції зафіксовано у США, більша кількість випадків реєструється в інших країнах.
- Більшість лабораторій у США не виконують тестування на резистентність цих патогенів.

Антибіотикорезистентна *M. genitalium*

- Інфекції, що передаються статевим шляхом, можуть спричинити уретрити у чоловіків та цервіцити у жінок.
- Без лікування інфекції можуть призводити до запальних захворювань органів малого таза у жінок.



- Азитроміцин на сьогодні є рекомендованим препаратом для лікування, проте резистентність до нього зростає у всьому світі.
- У 2018 р. FDA схвалило перший тест для виявлення *M. genitalium* (Aptima Mycoplasma genitalium Assay).

Антибіотикорезистентна *B. pertussis*

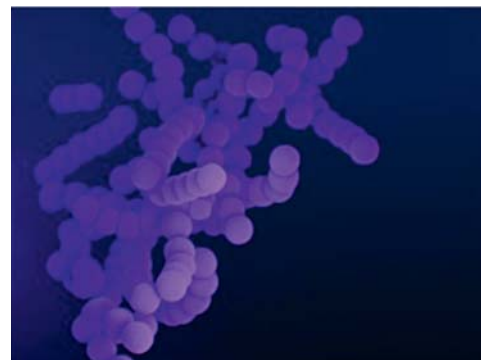


- Спричиняє кашлюк (також відомий як судомний кашель).
- Найкращий захист — це вакцинація.
- У США про випадки антибіотикорезистентності повідомлялось рідко, проте вони зареєстровані в інших країнах.
- Поточні рекомендації з лікування включають призначення азитроміцину або еритроміцину.

Серйозні загрози

- Антибіотикорезистентні штами *Campylobacter*
- Антибіотикорезистентні штами *Candida*
- Штами *Enterobacteriaceae*, що продукують β-лактамази розширеного спектра
 - Ванкоміцин-резистентні штами *Enterococcus*
 - Мультирезистентні штами *Pseudomonas aeruginosa*
 - Антибіотикорезистентна нетифоїдна *Salmonella*
 - Антибіотикорезистентна *Salmonella* серотипу Typhі
 - Антибіотикорезистентні штами *Shigella*
 - Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA)
 - Антибіотикорезистентний *Streptococcus pneumoniae*
 - Антибіотикорезистентний туберкульоз

Питання, що вимагають підвищеної уваги



- Еритроміцин-резистентний *Streptococcus* групи А
- Кліндаміцин-резистентний *Streptococcus* групи В

Рекомендації для працівників сфери охорони здоров'я

- ✓ Дотримуйтесь рекомендацій із профілактики та контролю інфекцій
- ✓ Переконайтеся, що пацієнти отримують рекомендовані вакцини
- ✓ Сповідіть приймальні відділення про хворих, які колонізовані або інфіковані антибіотикорезистентними збудниками
- ✓ Дотримуйтесь клінічних рекомендацій (протоколів лікування)
- ✓ У пацієнтів із респіраторними інфекціями, які не відповідають на антибіотикотерапію, розгляньте грибкову етіологію захворювання
- ✓ Стежте за ризиком розвитку сепсису, розпочніть антибіотикотерапію якомога раніше
- ✓ Діагностичні тести слід виконувати для корекції лікувальної тактики
- ✓ Контролюйте спалахи інфекцій, появу резистентних штамів
- ✓ Повідомте управління охорони здоров'я про випадки резистентних ізолятів

Післяопераційні легеневі ускладнення та «непропорційно висока» смертність у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2

Журнал The Lancet опублікував результати європейського дослідження, в якому вивчали частоту легеневих ускладнень та смертність від них у пацієнтів із коронавірусною інфекцією COVID-19 у перші 30 днів після хірургічного лікування. Автори порівняли отримані ними дані з результатами попередніх міжнародних досліджень і в підсумку навели предиктори 30-денної післяопераційної смертності в інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів.

Ключові слова: SARS-CoV-2, легеневі ускладнення, хірургічне лікування, післяопераційна смертність.

The Lancet опублікував результати дослідження впливу коронавірусної інфекції COVID-19 на пацієнтів, що перенесли хірургічне лікування, згідно з якими у більш ніж половини хворих із післяопераційною інфекцією SARS-CoV-2 розвинулося принаймні одне легеневе ускладнення протягом 30 днів після операції. Крім того, легеневі ускладнення були виявлені у більш ніж 80% пацієнтів, які померли в ході дослідження.

Dmitri Nepogodiev et al. (Університет Бірмінгем, Велика Британія) зазначили, що рівні легеневих ускладнень та смертності в післяопераційних хворих виявилися вищими, ніж ті, про які повідомлялося щодо пацієнтів із найвищим ризиком до часів пандемії. Навіть із урахуванням відмінностей у структурі випадків частота легеневих ускладнень і смертність від них у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, є непропорційно високими.

Це дослідження було проведене у 235 лікарнях 24 країн, переважно Європи, і включало всіх пацієнтів, які перенесли хірургічне лікування та у яких інфекція SARS-CoV-2 була підтверджена протягом 7 днів до або через 30 днів після операції. Основним первинним показником була 30-денна післяопераційна смертність, тоді як основним вторинним показником — легеневі ускладнення, визначені як пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) або непередбачувана післяопераційна штучна вентиляція легень.

Дослідження включало 1128 пацієнтів, яким було проведено оперативне лікування в період з 1 січня по 31 березня 2020 р., з яких 835 (74,0%) перенесли екстрену операцію, а 280 (24,8%) — планову, щодо 13 пацієнтів інформація про терміновість хірургічного лікування була відсутня. Інфекцію SARS-CoV-2 було діагностовано у 294 (26,1%) пацієнтів у доопераційному періоді та у 806 (71,5%) — у післяопераційному, а у 28 пацієнтів час встановлення діагнозу невідомий.

За результатами дослідження, загальний рівень 30-денної післяопераційної смертності становив 23,8% (268/1128). Автори зазначили, що смертність була непропорційно високою у всіх підгрупах, а саме 18,9% (53/280) — серед пацієнтів, які перенесли планову операцію, та 25,6% (214/835) — серед

пацієнтів, які перенесли ургентну операцію. Серед хворих, які перенесли незначні втручання, такі як апендектомія або герніопластика, 30-денна післяопераційна смертність становила 16,3% (41/251), натомість як серед пацієнтів, яким були проведені більш складні операції, наприклад ендопротезування кульшового суглоба або оперативне лікування раку товстої кишки, цей показник становив 26,9% (226/841).

За результатами дослідження також встановлено, що 51,2% (577/1128) пацієнтів мали хоча б одне легеневе ускладнення, при цьому автори вказали на те, що цей показник є «набагато вищим за базовий рівень до пандемії». Дослідники навели результати багатоцентрового проспективного дослідження POPULAR, що проводилося у 211 лікарнях 28 країн Європи у період 2014-2015 рр., які показали, що частота легеневих ускладнень становила 8%.

Також у поточному дослідженні серед пацієнтів, у яких розвинулися легеневі ускладнення, спостерігався більш високий рівень 30-денної післяопераційної смертності порівняно з пацієнтами без легеневих ускладнень (38,0% проти 8,7%, $p < 0,0001$). Легеневі ускладнення були виявлені у 81,7% (219/268) померлих пацієнтів, а найбільш частою причиною смерті був ГРДС (63,0%).

Автори також повідомили, що серед пацієнтів із SARS-CoV-2 спостерігалася вища смертність, ніж у підгрупі з найвищим ризиком, за даними Національного аудиту Великої Британії з екстреної лапаротомії (National Emergency Laparotomy Audit, NELA). «За даними звіту NELA, за 2019 рік рівень 30-денної післяопераційної смертності становив 16,9% у пацієнтів із високим передопераційним ризиком смерті, 16,8% — у пацієнтів із непередбаченою потребою в реанімаційних заходах та 23,4% — у кволих пацієнтів старше 70 років», — зазначають автори.

Крім того, автори повідомили, що встановлений ними рівень смертності був вищим і за ті рівні, про які повідомлялося раніше в міжнародних дослідженнях, включаючи одне, що охоплювало 58 країн, за результатами якого 30-денна післяопераційна смертність становила 14,9% у підгрупі пацієнтів із високим ризиком, які підлягали екстреній

серединній лапаротомії. «Показники смертності у хворих із SARS-CoV-2 з післяопераційними легеневими ускладненнями наближаються до таких у найбільш тяжких пацієнтів із COVID-19, які поступили до реанімації», — додали автори.

Дослідження також встановило, що рівень 30-денної післяопераційної смертності вищий:

- у чоловіків порівняно із жінками (28,4% [172/605] проти 18,2% [94/517], $p < 0,0001$);
- у пацієнтів віком ≥ 70 років порівняно з пацієнтами віком < 70 років (33,7% [188/558] проти 13,9% [79/567], $p < 0,0001$);
- після екстреного хірургічного втручання (25,6% [214/835]) проти планового (18,9% [53/280]; $p = 0,02$).

У скоригованих аналізах предикторами 30-денної післяопераційної смертності були:

- чоловіча стать (відношення шансів — 1,75 [95% довірчий інтервал 1,28-2,40], $p < 0,0001$);
- вік ≥ 70 років (2,30 [1,65-3,22], $p < 0,0001$);
- клас 3-5 за класифікацією Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA) (2,35 [1,57-3,53], $p < 0,0001$);
- діагноз зловиякісного захворювання проти доброякісного або акушерського (1,55 [1,01-2,39], $p = 0,046$);
- екстрене хірургічне втручання (1,67 [1,06-2,63], $p = 0,026$);
- складні операції (1,52 [1,01-2,31], $p = 0,047$).

«Показання для хірургічного лікування під час пандемії COVID-19 мають бути більш обмеженими, ніж у звичайній практиці, особливо для чоловіків віком 70 років і старше», — зазначають автори. Вони також рекомендують розглянути можливість відкладення оперативного втручання при некритичних станах і віддавати перевагу консервативному лікуванню, щоб мати змогу відтермінувати або взагалі уникнути хірургічного лікування під час спалахів SARS-CoV-2.

Підготувала **Марія Грицуля**

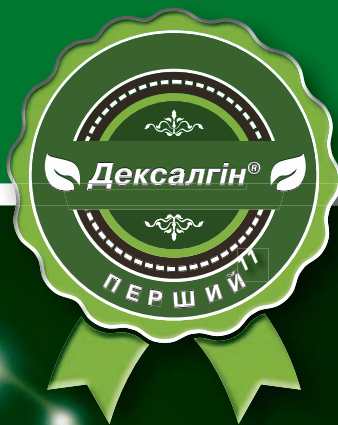
За матеріалами: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31182-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31182-X/fulltext)

Симптоматичне лікування гострого болю

1, 2, 3, *

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{4, 5} та ЕФЕКТИВНА^{6, 7, 8, 9, 10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані явища препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати щонайменше за 30 хв до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 №1212. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу; 1 однокликовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза, яку застосовують дорослим, становить 25 мг з інтервалом 8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна зменшити за рахунок застосування найменшої ефективної дози впродовж мінімального часу, необхідного для покращення стану. Перед застосуванням розчиніть весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Препарат Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С. А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 30.05.2019 №1212. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», ТОВ «Моріон», 2003-2016, Year 2003-2016, M01A market). ^{**} Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ^{**} Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 №1212, Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

