



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

**МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ**

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Результати з реальної клінічної практики
використання режимів лікування,
на софосбувірі, у пацієнтів з хронічним гепатитом С**

**Проспективна оцінка застосування вакуум-асистованої терапії
у хворих на абдомінальний сепсис**

**Гнойно-септичеські ускладнення тяжелих некротизуючих
форм острого панкреатита**

**Малоінвазивні технології у лікуванні холедохолітазу
ускладненого холангітом та біліарним сепсисом**

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ, ЛЕКЦІЇ

**Роль поліморфізмів генів у індивідуальній зміні
ліпідного профілю у пацієнтів з ІХС
під впливом статинотерапії**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

*Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.*

ISSN 2072-9367

№ 3 (42), 2019

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Регістраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
06.03.2015 № 261
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 6 від 25.09.2019 р.

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 р.

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні технології», 2019
www.zmapo-journal.com.ua



СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Н. С. (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Владіміров О.О. (Лондон, Великобританія)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Імшенецька Т. О. (Мінськ, Білорусь)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Гусаков О. Д. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Русин В.І. (Ужгород)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Усенко О. Ю. (Київ)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)	Фомін П. Д. (Київ)
Кошля В. І. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Лаврик А.С. (Київ)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Лазоришинець В. В. (Київ)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)
Лашкул З. В. (Запоріжжя)	
Леонов В. П. (Томск, Росія)	

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Каширін В. О.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Результати з реальної клінічної практики використання режимів лікування, заснованих на софосбувірі, у пацієнтів з хронічним гепатитом С
Живиця Д. Г., Живиця Л. В., Шинкаренко В. Л., Царьова О. В., Сіянова Л. Ю., Глазунова Г. В.
- 10 Регіональні особливості захворюваності на венеричні захворювання в Запорізькій області за 2012–2017 роки
Лашкул З. В., Балашов Д. Г.
- 18 Корекція цукрового діабету II типу, зміни с-пептидемії та інсулінемії після виконання ілеодуоденопластики
Подпрятков С. Є., Подпрятков С. С., Старчак Н. М., Антонова А. В., Сацюк І. В., Корчак В. П.
- 26 Малоінвазивні технології у лікуванні холедохолітіазу ускладненого холангітом та біліарним сепсисом
Дейкало І. М., Осадчук Д. В., Карел О. І., Ганджалас М. Б.
- 32 Проспективна оцінка застосування вакуум-асистованої терапії у хворих на абдомінальний сепсис
Білянський Л. С., Пристая Є. В., Тишко Р. О., Дубенко Є. М., Мірошниченко Є. Ю.
- 37 Гнойно-септические осложнения тяжелых некротизирующих форм острого панкреатита
Велигоцкий Н. Н., Арутюнов С. Э., Клименко М. В., Алексанян К. А.
- 41 Антибиотикопрофилактика гнойно-септических осложнений при операциях по поводу осложненных форм желчнокаменной болезни на фоне цирроза печени
Химич С. Д., Муравьев Ф. Т.
- 46 Особливості хірургічної тактики при гострому холангіті в залежності від механізму його розвитку
Вовк В. А.
- 50 Мікробіологічні аспекти ранової інфекції у потерпілих внаслідок бойових дій та її комплексне лікування з застосуванням вакуум-терапії
Желіба М. Д., Верба А. В., Богуш Г. Л., Марцінковський І. П., Кондратюк В. М., Ковальчук В. П., Фомін О. О., Фоміна Н. С.
- 56 Предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда на госпітальному етапі лікування
Сиволап В. Д., Капшитар Н. І.
- 64 Вплив системної запальної реакції на перебіг панкреонекрозу
Бойко В. В., Лихман В. М., Шевченко О. М., Меркулов А. О., Поліков Г. О., Мірошниченко Д. О.

69 Клінічні випадки

- 69 Компьютерная томография органов брюшной полости: диагностические возможности при атрезии влагалища
Семенцов А. С., Шаповал О. С., Скринченко С. В., Козырь О. А.

72 Огляди літератури, лекції

- 72 Роль поліморфізмів генів у індивідуальній зміні ліпідного профілю у пацієнтів з ішемічною хворобою серця під впливом статинотерапії
Фуштей І. М., Сідь Є. В., Литвиненко В. В.
- 78 Проблемы лечения пневмонии, вызванной PSEUDOMONAS AERUGINOSA
Моченький В. А., Савченко О. А., Подсевахина С. Л., Ткаченко О. В.
- 84 Парезы и параличи гортани (Обзор литературы)
Каширин В. А., Гусаков А. Д.

Contents

4 Original research

- 4 Real-life results of sofosbuvir based therapy for patients with hepatitis C
Zhivitsa D. G., Zhivitsa L. V., Shynkarenko V. L., Tsaryova O. V., Siyanova L. Yu., Glazunov G. V.
- 10 The sexually transmitted diseases in Zaporizhzhia region, features in regional disease at 2012–2017
Lashkul Z. V., Balashov D. G.
- 18 Diabetes mellitus type 2 correction, changes in c-peptidemia and insulinemia in connection with ileoduodenoplasty
Podpryatov S. E., Podpryatov S. S., Starchak N. M., Antonova A. V., Satsyuk I. V., Korchak V. P.
- 26 Minimally-invasive technologies in the treatment of choledocholithiasis complicated by cholangitis and biliary sepsis
Deikalo I. M., Osadchuk D. V., Karel O. I., Ganjalas M. B.
- 32 Prospective Evaluation of Vacuum-Assisted therapy in patient with abdominal sepsis
Bilianskyi L. S., Prystaia Y. V., Tyshko R. O., Dubenko Y. M., Myroshnichenko Y. Y.
- 37 Pyo-septic complications of severe necrotizing forms of acute pancreatitis
Veligotsky N. N., Arutyunov S. E., Klymenko M. V., Aleksanyan K. A.
- 41 Antibiotic prophylaxis of purulent and septic complications during surgical treatment of complicated gallstone disease on background of liver cirrhosis
Khimich S. D., Muravyev F. T.
- 46 Features of surgical tactics in acute cholangitis depending from the mechanism of its development
Vovk V. A.
- 50 Microbiological aspects of limbs wound infection and its complex treatment with the use of vacuum-therapy in persons injured in war actions
Zheliba M. D., Verba A. V., Bohush H. L., Martsynkovskyy I. P., Kondratyuk V. M., Kovalchuk V. P., Fomin A. A., Fomina N. S.
- 56 Predictors of the adverse course at hospital stage of Q-myocardial infarction treatment
Syvolap V. D., Kapshytar N. I.
- 64 Influence of systemic inflammatory reactions on the course of pancreoecrosis
Boyko V. V., Lichman V. N., Shevchenko A. N., Merkulov A. A., Polikov H. O., Myroshnychenko D. O.

69 Clinical cases

- 69 Computer tomography of the abdominal cavity: opportunities diagnostic in vaginal atresia
Sementsov A. S., Shapoval O. S., Skrinchenko S. V., Kozir O. A.

72 Reviews of literature, lectures

- 72 The role of gene polymorphisms in individually changing of the lipid profile among patients with coronary artery disease under the influence of the statin therapy
Fushthey I. M., Sid E. V., Litvinenko V. V.
- 78 Problems of the treatment of pneumonia caused by pseudomonas aeruginosa
Mochonyi V. A., Savchenko O. A., Podsevakhina S. L., Tkachenko O. V.
- 84 Laryngeal paresis and paralysis (Review)
Kashirin V. A., Gusakov A. D.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.1](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.1)Д. Г. Живиця¹, Л. В. Живиця¹, В. Л. Шинкаренко², О. В. Царьова², Л. Ю. Сіянова², Г. В. Глазунова²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна²Комунальна установа «Обласна інфекційна клінічна лікарня»

Запоріжжя, Україна

D. G. Zhivitsa¹, L. V. Zhivitsa¹, V. L. Shynkarenko², O. V. Tsaryova², L. Yu. Siyanova², G. V. Glazunov²¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²Kommunal Institution «Regional Infectious Clinical Hospital»

Zaporizhzhya, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТИ З РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ВИКОРИСТАННЯ РЕЖИМІВ ЛІКУВАННЯ, ЗАСНОВАНИХ НА СОФОСБУВІРІ, У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С

Real-life results of sofosbuvir based therapy for patients with hepatitis C

Реферат

Мета роботи. Режими на основі софосбувіру (СОФ) для лікування пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС), значно покращили показники стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) в останніх випробуваннях. Існують лише обмежені дані щодо ефективності та безпеки в реальній клінічній практиці. Ми проаналізували результати режимів лікування, заснованих на СОФ, у пацієнтів з хронічним гепатитом С в умовах реальної клінічної практики.

Матеріали та методи. У цьому ретроспективному дослідженні проаналізовано 205 пацієнтів з хронічною ВГС інфекцією. Відповідно до національних рекомендацій пацієнти отримували лікування: СОФ + пегільований інтерферон альфа-2b + рибавірин протягом 12 тижнів; СОФ + рибавірин протягом 12–24 тижнів.

Результати. Серед 3 пацієнтів з генотипом 1a ВГС рівень СВВ12 був 100%, серед 100 пацієнтів з генотипом 1b ВГС рівень СВВ12 становив 92%, серед 11 пацієнтів з генотипом 2 ВГС рівень СВВ12 становив 90,9%, а серед 91 пацієнта з генотипом 3a ВГС рівень СВВ12 становив 96,7%. Лікування було безпечним, більшість побічних ефектів і лабораторні відхилення (анемія, нейтропенія), виявлені під час цього дослідження, були пов'язані з пегільованим інтерфероном або рибавірином.

Висновок. У реальній клінічній практиці

Abstract

Purpose of the study. The sofosbuvir (SOF) based regimes for the treatment of patients infected with hepatitis C virus (HCV) has improved rates of sustained virological response (SVR) considerably in recent trials. There is only limited data concerning the efficacy and safety in a real-life cohort. We analyzed the treatment outcome of SOF based regimes for chronic hepatitis C patients in a real life setting.

Materials and methods. This retrospective study analyzed 205 patients with chronic HCV infection. The following treatments were given according national guidelines: SOF + pegylated interferon alpha-2b + ribavirin for 12 weeks; SOF + ribavirin for 12–24 weeks.

Results. Among 3 patients with genotype 1a HCV the SVR12 rate was 100%, among 100 patients with genotype 1b HCV the SVR12 rate was 92%, among 11 patients with genotype 2 HCV the SVR12 rate was 90.9% and among 91 patients with genotype 3a HCV the SVR 12 rate was 96.7%. Treatment was safe, most of the side effects and laboratory abnormalities (anemia, neutropenia) found during this study were associated with pegylated interferon or ribavirin.

Conclusion. In real life setting treatment regimens for chronic hepatitis C patients with SOF based regimens are highly effective and safe, including patients with cirrhosis and treatment

режимі лікування засновані на СОФ у хворих на хронічний гепатит С є високоефективними та безпечними, включаючи пацієнтів з цирозом та пацієнтів з досвідом лікування.

Ключові слова: гепатит С, генотип, софосбувір, рибавірин, пегільований інтерферон.

experienced patients

Keywords: hepatitis C, genotype, sofosbuvir, ribavirin, pegylated interferon.

ВСТУП

За сучасними оцінками на хронічний гепатит С у світі страждає приблизно 71 мільйон осіб [1, 2]. Пацієнти з хронічним гепатитом С мають підвищений ризик розвитку декомпенсованого цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми, що значно погіршує загальний прогноз і підвищує ризик смерті [3–5]. В Україні, за різними оцінками кількість хворих на хронічний гепатит С може досягати 1,3 млн. пацієнтів [6].

Серед нових препаратів прямої дії найбільш потужну противірусну активність щодо всіх генотипів вірусу гепатиту С (ВГС) має софосбувір (СОФ), який є першим інгібітором полімерази NS5B ВГС. У пацієнтів на хронічний гепатит С софосбувір має високі показники стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) і кращий профіль безпечності, ніж схеми на основі інтерферону, при значно коротших строках лікування [7]. Ефективність режимів лікування на основі СОФ була продемонстрована в різних клінічних дослідженнях II і III фази [8, 9].

Однак, внаслідок жорстких критеріїв включення–виключення і недостатньому представленні складних для лікування пацієнтів, таких як пацієнти з цирозом або пацієнти з попереднім досвідом лікування, ці дані можуть відрізнятися в реальному житті. В той же час, підтвердження результатів клінічних дослідженнях II і III фази у різноманітних популяціях хворих з різною супутньою патологією або конституційними особливостями може дати додаткові дані для покращення лікування майбутніх пацієнтів [10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність і безпечність режимів лікування на основі софосбувіру в комбінації з рибавірином (РИБ) або з рибавірином і пегільованим інтерфероном (ПЕГ ІНФ) у хворих на хронічний гепатит С в умовах реальної клінічної практики в Україні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми проаналізували клінічні та лабораторні дані 205 пацієнтів з хронічним гепатитом С у віці 18 років або старше, які проходили лікування в клініці кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Запорізька

медична академія післядипломної освіти МОЗ України» на базі обласної інфекційної клінічної лікарні (Запоріжжя, Україна).

Пацієнти отримували лікування комбінацією софосбувіру, рибавірину і пегільованого інтерферону або софосбувіру і рибавірину протягом 12 або 24 тижнів, залежно від генотипу, досвіду попереднього лікування, наявності цирозу печінки або протипоказань.

Софосбувір пацієнти приймали в дозі 400 мг один раз на день, доза рибавірину базувалася на масі тіла (1000 мг на добу при масі до 75 кг і 1200 мг на добу при масі більше 75 кг) у всіх пацієнтів. Пегільований інтерферон альфа-2b застосовували у дозі 1,5 мкг на кг один раз на тиждень.

Сироватковий рівень ВГС РНК і стандартні лабораторні тести проводили регулярно на початковому етапі, 4, 12 і 24 тижнях лікування, в додаткові моменти часу при необхідності, а також через 12 тижнів після завершення лікування.

Оцінку ступеня фіброзу печінки (за METAVIR) проводили з використанням комбінації двох неінвазивних методів. Найчастіше використовували ультразвукову SWE-еластографію чи транз'єнтну еластографію (Fibro Scan) і FibroTest.

Статистичний аналіз проводився з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.1. Для описання неперервних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (RQ). Для порівняння двох незалежних груп використовували U критерій Манна-Уїтні, а двох залежних груп – критерій Вілкоксона. Категоріальні ознаки представлені як абсолютні та відносні числа, для їх порівняння використовували тест χ^2 . Розходження вважалися статистично значимими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В дослідження були включені 205 хворих на хронічний гепатит С. Середній вік пацієнтів склав 45 років (від 21 до 73 років), чоловіків було 129 (62,9%), жінок – 76 (37,1%). Переважали пацієнти молодого і середнього віку (69,3%), хворі старших вікових груп (51–73 років) склали 30,7%. Базові характеристики досліджуваної когорти наведені в таблиці 1.

Характеристика пацієнтів, які були включені в дослідження, до початку протівірусного лікування, n (%)

Вік, середній (min–max)	45 (21–73)
Чоловіча стать	129 (62,9)
ВГС генотип	
1a	3 (1,5)
1b	100 (48,8)
2	11 (5,4)
3a	91 (44,4)
Вміст ВГС РНК у плазмі, log ₁₀ МО/мл	5,8 (5,3–6,2)
Ступінь фіброзу METAVIR	
F0–F1	24 (11,7)
F2	79 (38,5)
F3	70 (34,2)
F4	32 (15,6)
Попередній досвід лікування ВГС	23 (11,2)
Гемоглобін, Me (RQ), г/л	146 (130–160)
Тромбоцити, Me (RQ), 10 ⁹ /л	168 (135–220)
Лейкоцити, Me (RQ), 10 ⁹ /л	4,2 (3,4–5,3)
Нейтрофіли, Me (RQ), 10 ⁹ /л	2,4 (1,9–3,0)
ШКФ, Me (RQ), мл/хв	85,5 (78,7–97,9)

У 3 (1,5%) пацієнтів був виявлений ВГС генотип 1a, у 100 (48,8%) – ВГС генотип 1b, у 11 (5,4%) – ВГС генотип 2 і у 91 (44,4%) пацієнта ВГС генотип 3a (рис. 1).

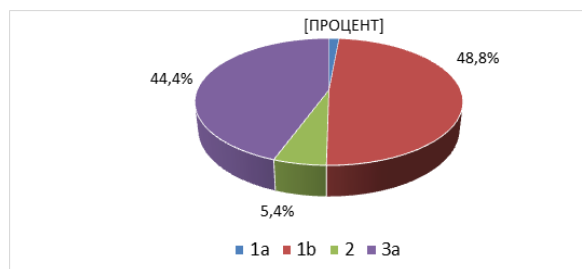


Рис. 1. Розподіл хворих, за генотипом ВГС

Серед пацієнтів включених в дослідження мінімальний ступінь фіброзу (F0–1) реєструвався у 24 (11,7%) пацієнтів, при цьому серед жінок таких хворих було 15%, порівняно з 10% серед чоловіків. Середній (F2) і тяжкий (F3) фіброз виявля-

ний у 79 (38,5%) і 70 (34,2%) пацієнтів, відповідно, при порівняннях частках серед осіб різної статі. Пацієнтів з цирозом печінки (F4) було 32 (15,6%), при цьому серед чоловіків у 2,5 рази більше, ніж серед жінок – 20% і 8%, відповідно (рис. 2).

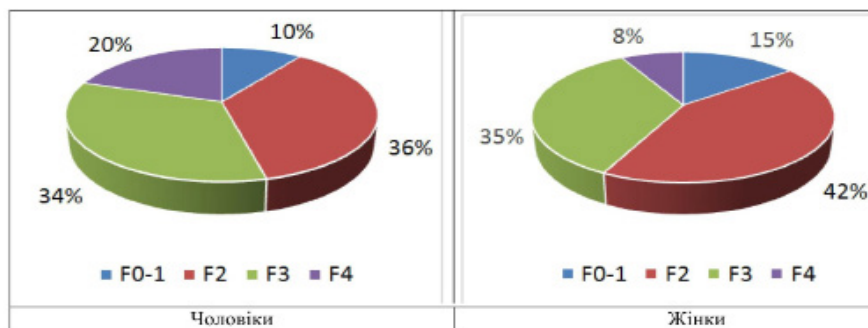


Рис. 2. Розподіл хворих, за ступенем фіброзу печінки залежно від статі

З усіх пацієнтів 23 (11,2%) мали попередній досвід лікування пегільованим інтерфероном і рибавирином.

Серед режимів протівірусного лікування залежно від генотипу ВГС у 150 (73,2%) пацієнтів застосовувалася комбінація СОФ+ПЕГ ІНФ+РИБ 12 тижнів, а у 55 (26,8%) – СОФ + РИБ протягом 12–24 тижнів (табл. 2). Так, у всіх пацієнтів з 1а

і 1b генотипом ВГС використовувався режим терапії СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ протягом 12 тижнів. У пацієнтів з 2 генотипом ВГС – виключно 12-тижневий режим СОФ + РИБ. При 3а генотипі ВГС у 47 (22,9%) осіб застосовувався режим СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ протягом 12 тижнів, а у 44 (21,5%) осіб – СОФ+РИБ протягом 24 тижнів.

Таблиця 2

Режим і тривалість лікування у пацієнтів з різними генотипами ВГС

Режим лікування	Генотип ВГС			
	1а	1b	2	3а
СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ				
12 тижнів	3 (1,5%)	100 (48,8%)		47 (22,9%)
СОФ + РИБ				
12 тижнів	0		11 (5,4%)	
24 тижнів				44 (21,5%)

Ефективність лікування пацієнтів представлена на рисунках 3, 4. Кількість пацієнтів, які досягли стійкої вірусологічної відповіді (СВВ12) залежно від генотипу склала: при 1а генотипі ВГС – 100%, при 1b генотипі ВГС – 92%, при 2 генотипі ВГС – 90,9% і при 3а генотипі ВГС – 96,7%. Попередній досвід лікування не впливав на показники СВВ12 при всіх генотипах.

Наявність цирозу печінки дещо знижувала ефективність лікування, зокрема при 1b і 3а генотипах відсоток пацієнтів зі СВВ12 був

менше і склав 88,9% і 92,9%, порівняно з 92% і 96,7% у загальній групі, відповідно. При 1а і 2 генотипах цієї залежності виявлено не було. На наш погляд це пов'язано з малою кількістю пацієнтів у цих групах.

Загалом у 12 пацієнтів в нашому дослідженні спостерігався рецидив і загальна ефективність лікування склала 94,1% (193/205). При цьому серед пацієнтів з цирозом печінки з усіма генотипами рівень СВВ12 був 90,6% (29/32), а серед пацієнтів з попереднім досвідом лікування – 95,7% (22/23).

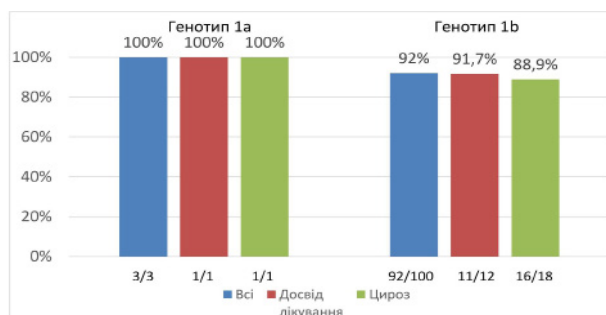


Рис. 3. Ефективність лікування (СВВ12) пацієнтів з 1а і 1b генотипами ВГС: загалом, з досвідом попереднього лікування і наявністю цирозу печінки

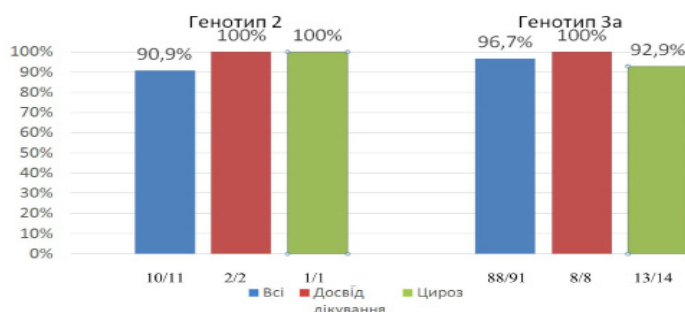


Рис. 4. Ефективність лікування (СВВ12) пацієнтів з 2 і 3а генотипами ВГС: загалом, з досвідом попереднього лікування і наявністю цирозу печінки

Більшість побічних явищ у пацієнтів на фоні лікування були легкими (клас 1–2) та клінічно керованими, переважно пов'язані із застоюванням ПЕГ ІНФ (грипоподібний синдром, втома, головний біль, нудота). Серйозні побічні явища не були зареєстровані. Загалом режим лікування СОФ+РИБ переносився краще порівняно зі схемою, яка включала ПЕГ ІНФ.

Гематологічні порушення були відмічені у 83,7% пацієнтів протягом лікування, і якщо на початку терапії частка хворих з нормальними показниками гемограми були 34,2%, то при завершенні 12 тижнів лікування це показник знизився до 16,3%.

Анемія на початку лікування реєструвалася у 13,5% пацієнтів, при цьому у жінок в 2 рази частіше ніж у чоловіків, а середній показник гемоглобіну склав 146 (130–160) г/л. На 4 тижні лікування у 30,7%, а на 8 тижні – у 42% пацієнтів визначалася анемія легкого ступеня, середній показник гемоглобіну склав 130 (115–142) г/л і 121 (115–132) г/л, відповідно. Надалі до 12 тижня терапії кількість пацієнтів з анемією зменшилася до 35,5% при цьому середній рівень гемоглобіну склав 125 (115–134) г/л. Надалі частка пацієнтів з анемією серед тих, хто лікувався 24 тижні вже на збільшувалася.

Тромбоцитопенію на початку лікування мали 36,9% пацієнтів. Через 4 тижні лікування кількість пацієнтів з тромбоцитопенією залишалася на тому самому рівні (36,7%), а через 8 тижнів знижений вміст тромбоцитів мали вже 47,3% хворих, при цьому середній показник залишався нормальним – 152 (126–195) $\times 10^9$ /л. При завершенні 12 тижневого курсу лікування тромбоцитопенію реєстрували у 38,3% пацієнтів.

Лейкопенія мала місце у 34% пацієнтів до початку лікування. При цьому 26% пацієнтів мали стартову нейтропенію. На фоні лікування ПЕГ ІНФ частка пацієнтів з лейкопенією на 4 тижні складала 49,5%, а на 8 тижні – 65,3%, при цьому частка пацієнтів з тяжкою нейтропенією, яка потребувала корекції дози ПЕГ ІНФ досягла 11,8%. При завершенні 12 тижнів лікування лейкопенія реєструвалася у 60,8%, а тяжка нейтропенія у 9,2% пацієнтів.

В нашому дослідженні ми оцінили ефективність режимів лікування на основі софосбувіру в реальній клінічній практиці. Поява СОФ, нового нуклеотидного інгібітора полімерази NS5B ВГС, була значним проривом у лікуванні хронічного гепатиту С. Софосбувір став основою більшості терапевтичних режимів, він характеризується високою антивірусною активністю, пангенотипним впливом і високим бар'єром до резистентності [7, 11, 12].

Слід зауважити, що в нашій когорті тяжкий фіброз (F3) чи цироз печінки (F4) мали 49,8% пацієнтів, які є групою пріоритетного початку лікування.

В історичному аспекті пацієнти з 1 генотипом ВГС важко піддаються лікуванню і рівень СВВ12 у них зазвичай нижче, порівняно з іншими генотипами [9, 11, 12]. У дослідженні NEUTRINO, де пацієнти без досвіду лікування з 1 генотипом ВГС отримували СОФ+ПЕГ ІНФ + РИБ 12 тижнів, загальний показник СВВ12 становив 90%, а у пацієнтів з цирозом – 80% [11]. У нашому дослідженні серед 3 пацієнтів з 1а генотипом рівень СВВ12 склав 100%, а в групі пацієнтів з 1b генотипом частка СВВ12 становила 92%, а серед пацієнтів з цирозом – 88,9%, що виявилось вище, порівняно з рандомізованим клінічним дослідженням.

Загальний показник СВВ12 у пацієнтів з 2 генотипом ВГС несподівано виявився нижчим (90,9%), ніж очікувалося. Скоріше за все це пов'язано з невеликою кількістю пацієнтів у цій підгрупі. На відміну від наших даних, в попередніх дослідженнях комбінація СОФ + РИБ давала дуже високий показник СВВ12 [13, 14]. У дослідженні 3 фази FISSION із залученням пацієнтів з 2 генотипом ВГС, які отримували СОФ + РИБ 12 тижнів загальний показник СВВ12 склав 95%, а у пацієнтів з цирозом печінки – 83% [11].

Навпаки, у пацієнтів нашої когорти, інфікованих 3 генотипом ВГС, рівень СВВ12 виявився вище, ніж в клінічних дослідженнях 2–3 фази. В дослідженні VALENCE, яке було проведено для пацієнтів з 3 генотипом ВГС, загальний рівень СВВ12 після 24 тижнів режиму СОФ + РИБ виявився 77–93%, а у підгрупі пацієнтів з цирозом печінки і досвідом лікування – лише 12% [8, 11, 13]. При потрійному режимі (СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ) протягом 12 тижнів у дослідженні LONESTAR-2 СВВ12 була досягнута у 83% пацієнтів з цирозом печінки і досвідом лікування [14]. Результати отримані у нашій когорті показали загальний показник СВВ12 у 96,7%, а у пацієнтів з цирозом печінки – 92,9%, незважаючи на те, що практично половина хворих отримували подвійний режим лікування, без інтерферону.

Відповідно до профілю безпеки інтерферону, побічні явища та лабораторні відхилення були найбільш поширеними в групі пацієнтів, які отримували режим СОФ + ПЕГ ІНФ + РИБ. Як свідчать наші дані при використанні безінтерферонових режимів лікування профіль несприятливих подій істотно поліпшувався. На даний час саме безінтерферонові режими лікування пацієнтів з ВГС на основі софосбувіру та інших препаратів прямої противірусної дії набувають стандарту терапії в більшості країн.

ВИСНОВКИ

За результатами нашого дослідження з реальної клінічної практики встановлено,

що режими лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С при використанні схем на основі софосбувіру є високоефективними і

безпечними, в тому числі у пацієнтів з циррозом печінки і попереднім досвідом лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (5): 325–336. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
2. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (3): 161–176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
3. El-Serag H, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2016; 64 (1): 130–137. DOI: 10.1002/hep.28535.
4. Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al. HCV Research, UK Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2016; 64 (6):1224–1231. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.029.
5. Nahon P, Bourcier V, Layese R et al. ANRS CO12 CirVir Group Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology.* 2017; 152 (1):142–156. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
6. Hural AL, Maryevskyy VF, Serheeva TA et al. Kharakterystyka i tendentsiya rozvytku epidemichnogo protsesu hepacytu C v Ukrayini. *Profilyaktychna medytsyna.* 2011; 1 (13): 9–17.
7. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (1): 34–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1208953.
8. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (20): 1867–1877. DOI: 10.1056/NEJMoa1214854.
9. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2013; 381 (9883): 2100–2107. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60247-0.
10. Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Mei M, El-Serag HB. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J Hepatol.* 2012; 56 (2): 320–325. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.032.
11. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine.* 2013; 368 (20): 1878–1887. DOI: 10.1056/NEJMoa1214853.
12. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA.* 2014; 312 (4): 353–361. DOI: 10.1001/jama.2014.7734.
13. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *The New England Journal of Medicine.* 2014; 370 (21): 1993–2001. DOI: 10.1056/NEJMoa1316145.
14. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (5): 401–408. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70033-1.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.2](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.2)З. В. Лашкул¹, Д. Г. Балашов²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна²Комунальна установа «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер»
Запоріжжя, УкраїнаZ. V. Lashkul¹, D. G. Balashov²¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine²Municipal institution «Zaporizhia Regional Dermatovenerologic Clinical Dispensary»
Zaporizhzhia, Ukraine

РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАННОСТІ НА ВЕНЕРИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В ЗАПОРІЗЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2012–2017 РОКИ

The sexually transmitted diseases in Zaporizhzhia region, features in regional disease at 2012–2017

Резюме

Мета роботи. Вивчити регіональні особливості захворюваності на венеричні захворювання в Україні та Запорізькій області за 2012–2017 роки.

Матеріали та методи. Використано дані державної і галузевої статистики в Україні та Запорізькій області 2012–2017 роки, а також методи епідеміологічного аналізу, статистичного і графічного зображення.

Результати. За досліджуваний період, як в Україні, так і в Запорізькій області намітилася тенденція щодо зменшення захворюваності класичними венеричними захворюваннями, в той же час встановлено регіональні розбіжності між показниками захворюваності на сифіліс та гонорею по Україні та Запорізькій області.

Висновки. Отримані результати потребують внесення змін до регіональних та державних програм профілактики венеричних захворювань, орієнтуючись на вікові, гендерні та регіональні особливості їх реєстрації.

Ключові слова: сифіліс, гонорея, захворюваність, регіональні, вікові та гендерні особливості.

Abstract

Purpose of the study. The regional peculiarities of STDs in Ukraine and Zaporizhzhia region at 2012–2017 were study.

Materials and methods. The data of state and industry statistics in Ukraine and Zaporizhzhya region (2012–2017) and also statistical methods of epidemiological analysis and graphic images are used.

Results. For the period under investigation, both in Ukraine and in Zaporizhzhia region there was a tendency to reduce the incidence of classical sexually transmitted diseases, at the same time; the researchers established regional differences between the indicators of syphilis and gonorrhoea in Ukraine and Zaporizhzhia region.

Under investigation period, both in Ukraine and in Zaporizhzhia region, there was a tendency to reduce the incidence of classical sexually transmitted diseases; at the same time are established differences between the indicators of morbidity of syphilis and gonorrhoea in Ukraine and Zaporizhzhia region.

Conclusions. The results require the introduction of changes to regional and state programs on the prevention of sexually transmitted diseases, focusing on age and gender and regional peculiarities of their registration.

Keywords: syphilis, gonorrhoea, morbidity, regional, age and gender characteristics.

ВСТУП

Венеричні захворювання ніколи не розглядалися тільки з медичної точки зору, їх завжди пов'язували з етичними нормами: «заразився винен сам». Сексуальна революція, радикально змінивши погляди на статеве життя, призвела до значного зростання таких хворих – у світі їх близько 1 мільярда. Іншими словами, захворюваннями, що передаються статевим шляхом, страждає кожен п'ятий житель землі.

Інфекції, які передаються статевим шляхом у т.ч. венеричні хвороби – актуальна проблема охорони здоров'я України. За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні щороку реєструють близько 400 000 нових випадків сифілісу, гонореї, хламідіозу, герпесу, сечостатевого мікоплазмозу, генітального кандидозу та трихомонозу.

Це пов'язано зі збільшенням кількості прихованих форм згаданих інфекцій і з тим, що окремі групи населення не отримують належної дерматовенерологічної допомоги [1–4].

Не сприймаючи встановлені суспільні норми поведінки, представники уразливих груп населення здебільшого негативно ставляться до лікування інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) у медичних закладах і досить часто ухиляються від нього. З об'єктивних причин ефективність диспансерної роботи серед такого контингенту вкрай низька. Згідно зі світовим досвідом, у такій ситуації ефективними є швидкі методи діагностики й одноразові схеми лікування в умовах амбулаторії. Можливе проведення синдромної діагностики, превентивного лікування, впровадження кейс-менеджменту.

Наказ МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» регламентує методики та стандарти діагностики, лікування і профілактики ІПСШ, проте в ньому не висвітлено особливості надання дерматологічної та про-

філактичної допомоги групам населення, уразливим до інфікування венеричними хворобами в залежності від регіональних, вікових та гендерних особливостей. Забезпечення доступу до лікування, та організація просвітницької роботи серед різних категорій населення є основним завданням організацій, які реалізують комплексні програми профілактики ІПСШ [5–8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити динаміку та особливості показників захворюваності класичними венеричними захворюваннями (сифіліс, гонорея) в Україні та Запорізькій області серед сільського та міського населення різних вікових та гендерних груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використано дані державної та галузевої статистики, за 2012–2017 роки, а також методи епідеміологічного аналізу, статистичного і графічного зображення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним завданням впровадження програм по профілактиці ІПСШ є поліпшення ранньої їх діагностики та охоплення хворих належним лікуванням.

Статистичні показники дають можливість проаналізувати рівень регіональної захворюваності в порівнянні з показниками по Україні.

Встановлено, що показники захворюваності на сифіліс за досліджуваний період (2012–2017 роки) по Україні зменшилися з 11,70 в 2012 році до 6,50 на 100 тис. населення в 2017 році. По Запорізькій області захворюваність на сифіліс за цей період залишається стабільною, але вищою за показники по Україні в 2017 році на 39% (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка захворюваності на сифіліс в Україні та Запорізькій області (на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)

Регіон	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/- %
Україна	11,70	10,10	8,60	7,50	7,60	6,50	-44,4
Запорізька область	9,80	7,80	10,30	9,20	12,00	9,02	-8,0

Тренд захворюваності на сифіліс по Україні склав -44,4%, по Запорізькій області -8,0%. Найвищі показники захворюваності на сифіліс по області зареєстровані в 2012 та 2016 роки (рис. 1).

Порівнюючи показники захворюваності на сифіліс та гонорею в Україні та Запорізькій області, звертає на себе увагу співвідношення між ними по

Україні та Запорізькій області. Співвідношення сифіліс/гонорея в 2012–2017 роки по Запорізькій області був 2:1, 2,5:1, то по Україні це співвідношення становило 1:1,6, 1:2, що більш достовірніше, та відповідає епідеміологічній характеристиці венеричних захворювань (рис. 2).

Показники захворюваності на гонорею по Запорізькій області значно нижчі ніж показники

по Україні. Так, в 2017 році, показник захворюваності на гонорею в області становить 4,10, а по Україні 11,30, тобто менше ніж в 2,7 рази, що може говорити про не виявлення контактів, та не об'єктивності статистичних даних (табл. 2).

Захворюваність на сифіліс та гонорею серед міського та сільського населення Запорізької області має також свої відмінності. Так, якщо серед міського населення співвідношення сифіліс/гонорея складає 2/1, то серед сільського населення 3/1 (табл. 3).

Порівнюючи захворюваність на сифіліс серед міського та сільського населення про За-

порізькій області встановлено, що її рівень вищий серед сільських мешканців і становить в 2017 році 10,3 на 100 тис. населення та вищий ніж серед міських жителів на 20%. В 2012 році показник захворюваності на сифіліс серед мешканців села був вищим на 25%, а в 2013 році на 46%. В 2015 році показник захворюваності на сифіліс був один з найменших серед жителів села і становив 6,4 на 100 тис. населення. В 2015 та 2016 роки показник сифілісу серед мешканців села був значно нижчий від середніх показників по Запорізькій області (рис. 3).

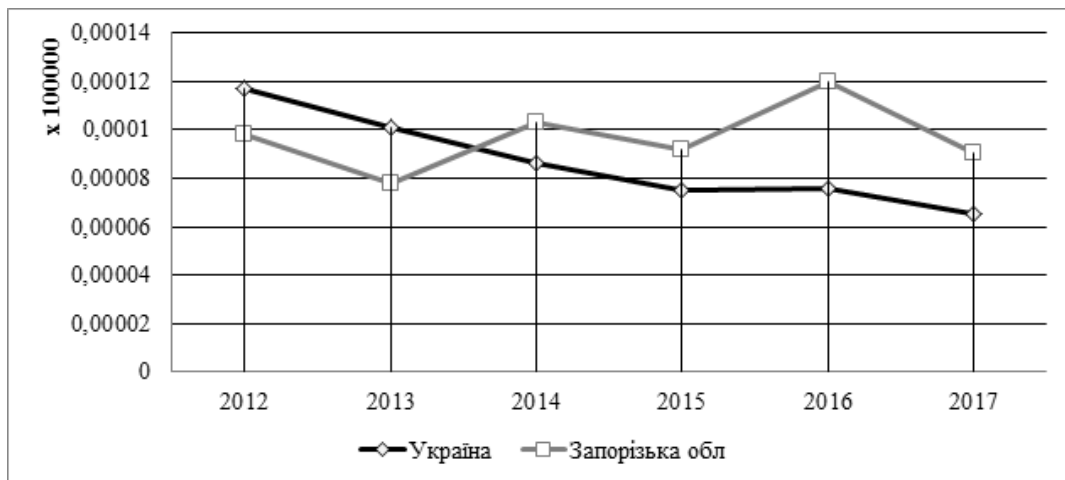


Рис. 1. Динаміка захворюваності на сифіліс в Україні та Запорізькій області на 100 тис. населення (2012–2017 роки)

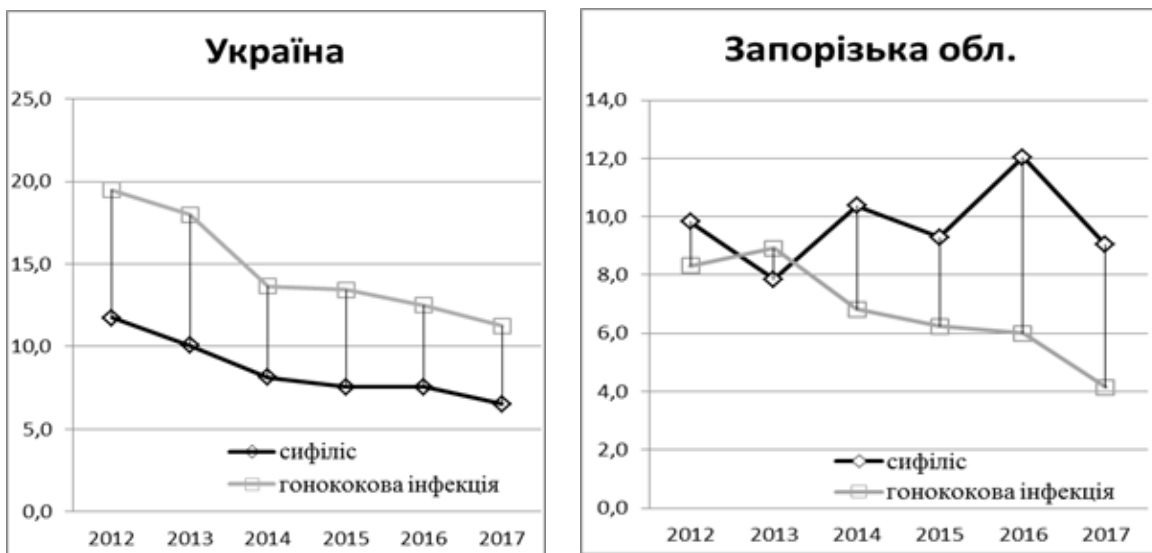


Рис. 2. Співвідношення між сифілісом та гонореєю по Україні та Запорізькій області (2012–2017 роки)

Таблиця 2

Динаміка захворюваності на гонорею в Україні та Запорізькій області (на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)

Регіон	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/- %
Україна	19,50	18,00	14,40	13,40	12,50	11,30	-42,1
Запорізька область	8,30	8,90	6,80	5,90	5,90	4,10	-50,6

**Динаміка захворюваності на сифіліс та гонококову інфекцію в Запорізькій області, місто,
село загалом обидві статті
(на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)**

Місцевість	Захворюваність	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/-%
Запорізька область	Сифіліс	9,8	7,8	10,4	9,3	12,0	9,0	-8,16
	Гонококова інфекція	8,3	8,9	6,8	6,2	6,0	4,1	-50,60
Міське населення	Сифіліс	9,1	6,8	10,8	10,2	12,7	8,7	-4,40
	Гонококова інфекція	8,9	10,1	7,4	6,6	7,0	4,5	-49,44
Сільське населення	Сифіліс	12,3	11,4	8,8	6,4	9,9	10,3	-16,26
	Гонококова інфекція	6,5	5,1	4,9	4,9	2,7	3,0	-53,85



Рис. 3. Динаміка захворюваності на сифіліс серед міських та сільських мешканців Запорізької області (2012 – 2017 роки)

Аналізуючи захворюваність на гонококову інфекцію, встановлено, що в цілому, як серед мешканців села так і серед мешканців міста захворюваність на гонорею має тенденцію до зниження. Тренд по гонорей серед мешканців міста за 2012–2017 роки склав – 49,44, а серед мешканців села – 53,85.

Показники захворюваності на гонококову інфекцію серед мешканців міста вищі ніж показ-

ники по області, але вони мають однакову тенденцію по зниженню на протязі всього періоду дослідження. Захворюваність на гонорею серед сільських жителів значно нижча ніж по області, Україні та серед міських жителів.

Так захворюваність на гонококову інфекцію, за 2017 рік по Україні була 11,3, по області – 4,10 по жителям сільської місцевості Запорізької області 3,0 на 100 тис. населення (рис.4).



Рис. 4. Динаміка захворюваності на гонорею серед міських та сільських мешканців Запорізької області (2012–2017 роки)

Одержані результати дослідження свідчать про можливе не виявлення та лікування гонококової інфекції лікарями жіночих консультацій, урологами та іншими спеціалістами без оформлення екстрених повідомлень, та відсутності постійного контролю венерологічної служби за роботою лабораторій закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) області.

Проведений аналіз захворюваності серед чоловіків та жінок показав, що показник захворюваності на сифіліс серед чоловіків значно вищий у сільських мешканців та має тенденцію до зростання. Тренд, за період 2012–2017 роки по області становить +8,25%, у жителів міста +7,61%, у жителів села +7,96% (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка захворюваності на сифіліс по Запорізькій області, місто, село чоловіки
(на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)

Місцевість	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/-%
Запорізька область	9,7	9,7	12,2	11,9	13,7	10,5	+8,25
Міське населення	9,2	8,9	13,0	12,5	15,4	9,9	+7,61
Сільське населення	11,3	12,4	9,9	9,9	8,4	12,2	+7,96

Якщо тенденція до зростання показника захворюваності на сифіліс в розрізі регіонів області практично на одному рівні, то самі показники захворюваності на сифіліс значно вищі по області та серед

міського населення. За 2017 рік по області захворюваність на сифіліс серед чоловіків становила 10,5, по міським жителям 9,9 то серед мешканців сільської місцевості 12,2 на 100 тис. населення (рис. 5).



Рис. 5. Динаміка захворюваності на сифіліс серед чоловіків міст та сіл Запорізької області (2012 – 2017 роки)

В розріз епідемічної ситуації отримані дані по захворюваності на гонококову інфекцію серед чоловіків міської та сільської місцевості. Так при рості захворюваності на сифіліс, отримані ре-

зультати зниження показника захворюваності на гонорею і становить по області за період 2012–2017 роки –54,97%, серед міського населення –56,02%, сільського населення –48,54% (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка захворюваності на гонококову в Україні, Запорізькій області, місто, село чоловіки
(на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)

Місцевість	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/-%
Запорізька область	15,1	14,7	12,0	10,8	10,1	6,8	-54,97
Міське населення	16,6	16,8	13,6	11,4	12,0	7,3	-56,02
Сільське населення	10,3	8,3	6,7	8,9	4,2	5,3	-48,54

Звертає на себе увагу, що захворюваність на гонорею за період дослідження (2012–2017 роки) серед чоловіків сільської місцевості значно

менша показників по Запорізькій області та чоловіків, які проживають в міській місцевості (рис.6).



Рис. 6. Динаміка захворюваності на гонорею серед чоловіків міст та сіл Запорізької області (2012–2017 роки)

Отримані дані потребують здійснення контролю, за якістю діагностики, лікування, профілактики та обліку інфекцій, які передаються статевим шляхом в медичних закладах всіх форм власності на основі вимог Наказу МОЗ України № 286 від 07.06.2004 року в поточній редакції

від 04.07.2016 року.

Аналогічна тенденція захворюваності на сифіліс і серед жінок, які проживають на селі. Рівень захворюваності на сифіліс у них вищий від міських жителів на 12%, при тренді за період дослідження –35,11 (серед міських жителів він склав –15,56% (табл. 6).

Таблиця 6

Динаміка захворюваності на сифіліс в Україні, Запорізькій області, місто, село жінки (на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)

Регіональна місцевість	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/-%
Україна	10,7	9,0	7,1	5,9	6,1	5,6	-47,66
Запорізька обл.	10,0	6,3	8,8	7,1	10,6	7,8	-22,00
Міське населення Запорізької області	9,0	5,1	9,1	8,2	10,4	7,6	-15,56
Сільське населення Запорізької області	13,1	10,5	7,8	3,3	11,3	8,5	-35,11

Якщо тенденція зниження показника захворюваності жінок на сифіліс по області та жінок міської місцевості має поступову тенденцію до зниження, то серед жінок сільської місцевості показники коливаються щорічно

від 10,0–11,0 до 3,0 на 100 тис. відповідного населення та практично в 2 рази нижчі від показників захворюваності серед чоловіків відповідного регіону, що не відповідає епідеміологічній ситуації (рис. 7).

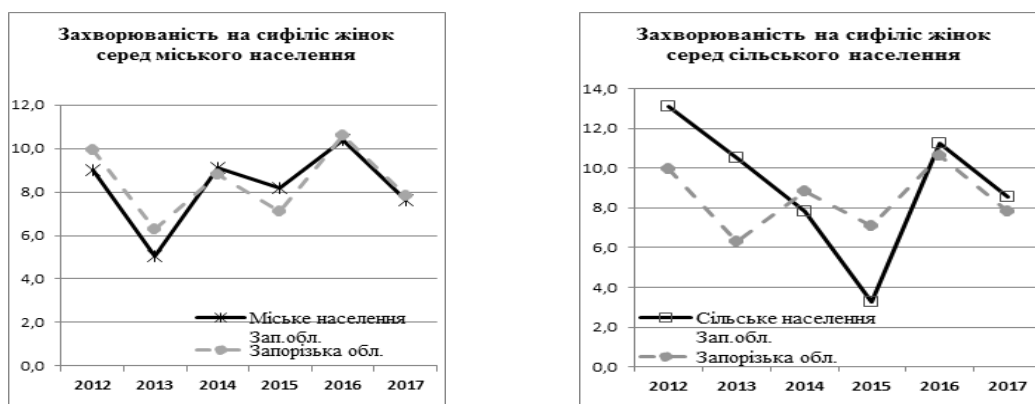


Рис. 7. Динаміка захворюваності на сифіліс серед жінок міст та сіл Запорізької області (2012–2017 роки)

Ще більш різка відмінність в реєстрації гонореї серед жінок сільської місцевості, яка за 2017 рік на 60% нижча ніж в міських жителів.

При значно нижчих показниках захворюваності на гонорею по Запорізькій області (в 2017 році

показник захворюваності на гонорею в області становить 4,10, а по Україні 11,30 тобто менше ніж в 2,7 рази) то серед жителів села жіночої статі він менший в 12,5 разів, що може говорити про не виявлення контактів, та не об'єктивності статистичних даних (табл. 7).

Таблиця 7

Динаміка захворюваності на гонококову інфекцію в Україні, Запорізькій області, місто, село жінки (на 100 тис. населення за 2012–2017 роки)

Регіональна місцевість	2012	2013	2014	2015	2016	2017	+/-%
Україна	2,7	4,0	2,5	2,4	2,5	1,9	-29,63
Запорізька області	10,9	11,0	8,5	8,2	7,8	7,3	-33,03
Міське населення Запорізької області	2,5	4,5	2,3	2,7	2,8	2,2	-12,00
Сільське населення Запорізької області	3,2	2,3	3,2	1,4	1,4	0,9	-71,88

Захворюваність на гонорею серед жіночого населення сільської місцевості в 2,5 рази менша ніж серед жінок міської місцевості та має тренд до зниження -71,88% (серед жінок міської місцевості -12,0% (рис. 8).

Зниження рівня захворюваності на гонорею безумовно пов'язане з порушенням реєстрації пацієнтів, які лікуються самостійно, або звертаються до приватних лікарів. Поширенню практики самолікування сприяють реклама високоэффек-

тивних засобів лікування цих інфекцій, вільний продаж антибактеріальних лікарських засобів і доступність схем лікування. Реєстрація гонореї різко відрізняється, як в розрізі регіонів України, так і в залежності від статі, що може бути наслідком низького показника в'ялення контактів гінекологами, урологами, який приводить до розриву епідеміологічного ланцюжка, унеможливорює максимальне охоплення джерел зараження та статевих-побутових контактів.



Рис. 8. Динаміка захворюваності на гонорею серед жінок міст та сіл Запорізької області (2012–2017 роки)

ВИСНОВКИ

1. Узагальнений аналіз епідеміологічних даних захворюваності класичними венеричними хворобами серед міських та сільських жителів Запорізької області, за період з 2012 по 2017 роки. показав, що стан захворюваності на сифіліс та гонорею стабілізувався і має тенденцію до зменшення, хоча продовжується реєструватися на високому епідеміологічному рівні.

2. Встановлено значні розбіжності між показниками захворюваності на сифіліс та гонорею серед міських та сільських жителів, у т.ч. між

чоловіками та жінками по Україні та Запорізькій області.

3. Визивають сумнів достовірність показників захворюваності на гонорею по Запорізькій області, так як вони в 2 рази нижчі ніж по Україні, а співвідношення між захворюваністю на сифіліс і гонорею становить 2:1 (по Україні 1:2).

4. Захворюваність на сифіліс серед жителів села (обидві статті) вища ніж серед міських жителів на 20%, а захворюваність на гонорею нижча на 50%. Ще більш різка відмінність в реєстрації гонореї серед жінок сільської місцевості, яка за 2017 рік на 60% нижча ніж в міських жителів

та в 12,5 рази менша ніж по Україні.

ПЕРСПЕКТИВА ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою встановлення об'єктивних даних та розробки програм профілактики венеричних захворювань на регіональному рівні, одержані

ні результати потребують подальшого аналізу та контролю за виконанням закладами охорони здоров'я області вимог по діагностиці інфекцій які передаються статевим шляхом (ПСП), звітності в розрізі вікових та гендерних категорій населення, місця проживання, нозологічних форм сифілісу, професії, факторів ризику і т.д.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 286 від 7.06.2004 р. «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 286 of 7.06.2004 «On the Improvement of Dermatovenereological Assistance to the Population of Ukraine»).
2. Korolenko VV. Analysis of the epidemiological situation of syphilis in the countries of the European Union and the United States of America as a prerequisite for the establishment of a system of public administration of socially dangerous infections. *Ukrayinskyy zhurnal dermatolohiyi venerolohiyi kosmetolohiyi*. 2016; 2: 98–104.
3. Sexually Transmitted Infections (STI): Derzhavna ustanova «Tsentр hromadskoho zdorovya Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy». Kyiv, 2017.
4. Bondarenko GM, Unuchko SV, Gubenko TV, Matyushchenko VP. Clinical and epidemiological features of syphilis at the present stage. *Dermatolohiya ta venerolohiya*. 2014; 2 (64): С. 65–70.
5. Kravchenko VG, Stepanenko VI. Analytical review of the incidence of sexually transmitted infections in the period 1945–2017 and possible prospective measures to reduce the prevalence in Ukraine. *Ukrayinskyy zhurnal dermatolohiyi venerolohiyi kosmetolohiyi*. 2018; 3 (70): С.15–21.
6. Materials of the Third Congress of the Ukrainian Association of Doctors–Dermatovenereologists and Cosmetologists. November 22–23 2017 Kyiv. *Ukrayinskyy zhurnal dermatolohiyi venerolohiyi kosmetolohiyi*. 2017; 4 (67): 6–13.
7. Nizova NM. Topical issues of development of public health system in Ukraine. *Zdorovya natsiyi*. 2017; 3 (44): 12–13.
8. Stepanenko VI. Modern dermatovenereology undergoes significant changes. *Medychna hazeta Zdorovya Ukrainy*. 2015; 19 (368): 40–41.

Стаття надійшла до редакції 08.04.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.8](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.8)С. С. Подпрятков¹, С. С. Подпрятков¹, Н. М. Старчак², А. В. Антонова², І. В. Сацюк¹, В. П. Корчак¹¹Київська міська клінічна лікарня №1

Київ, Україна

²ТОВ «Науково-практичне підприємство МТМ»

Київ, Україна

S. E. Podpryatov¹, S. S. Podpryatov¹, N. M. Starchak², A. V. Antonova², I. V. Satsyuk¹, V. P. Korchak¹¹Kyiv City Clinical Hospital № 1

Kyiv, Ukraine

²LLC «Scientific and practical entrepreneurship MTM»

Kyiv, Ukraine

КОРЕКЦІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ, ЗМІНИ С-ПЕПТИДЕМІЇ ТА ІНСУЛІНЕМІЇ ПІСЛЯ ВИКОНАННЯ ІЛЕОДУОДЕНОПЛАСТИКИ

Diabetes mellitus type 2 correction, changes in c-peptidemia and insulinemia in connection with ileoduodenoplasty

Резюме

Мета роботи. Оцінити зміни перебігу цукрового діабету та рівнів с-пептиду і інсуліну у хворих на цукровий діабет II типу після виконання ілеодуоденопластики.

Матеріал та методи. Оцінка рівнів глюкози, с-пептиду, інсуліну в крові проведена у 45 хворих на цукровий діабет II типу. Чоловіків було 20, жінок 25, середній вік ($M \pm m$) $27,4 \pm 9,5$ років. Індекс маси тіла пацієнтів складав від 23,4 до 61,4 кг/см².

З метою корекції гікемії приймали таблетовані глюкозознижуючі засоби 12 пацієнтів, отримували ін'єкції інсуліну 18, вперше виявлений цукровий діабет або інсулінорезистентність, ускладнена погано коригованою гіпертензією та серцевою недостатністю II ступеню, були у 15. Середня ($M \pm m$) тривалість цукрового діабету склала $15,1 \pm 7,7$ роки.

Результати. Через 3 тижні після операції потребували прийому метформіну 6 пацієнтів, у інших настала стійка компенсація цукрового діабету. При обстеженні в 1–3, на 4–6, 7–21 добу, 22 добу – 3 місяці, 3–12 місяців після операції встановили поступове послідовне зниження середніх показників с-пептидемії та інсулінемії. В той же час, зниження рівнів гормонів відбувалось непропорційно один до одного, у окремих пацієнтів ці показники підвищувались, і іноді змінювались протилежно: одночасно з підвищенням інсулінемії знижувався рівень с-пептидемії і навпаки.

Abstract

Purpose of the study. The diabetes move changes estimate and c-peptidemia and insulinemia levels changes in connection with ileoduodenoplasty.

Materials and methods. C-peptidemia and insulinemia were estimated in 45 patients with diabetes mellitus type 2. There were 20 men, 25 women, mean ($M \pm m$) age $27,4 \pm 9,5$ years. Body mass index was from 23,4 to 61,4 kg/cm².

For glycemia correction pill medication use 12 patients, insulin injection 18, first revealed diabetes or insulin resistance with poorly corrected hypertension and cardiac insufficiency of 2 stage have 15 patients. Mean ($M \pm m$) diabetic duration was $15,1 \pm 7,7$ years.

Results. At 3 weeks since surgery glycemia correction by means of metformin was necessary in 6 patients, other do not need any diabetes correction.

In terms 1–3, 4–6, 7–21 day, 22 day – 3 months, 3–12 months since surgery mean values of studied hormones declined gradually. In spite of this, declining in hormones level were unproportional one to another, in some patients it increases or changes in inverse mode: raising in insulinemia coincidence with decline in c-peptidemia and vice versa.

Conclusion. Performing of ileoduodenoplasty lead to disappear of insulin resistance in few days since surgery.

In term 3 weeks since surgery steady compensation of diabetes mellitus 2 type occur.

Ambiguous changes in c-peptidemia and insulinemia levels both in early and late terms since

Висновки. Здійснення ілеодуоденопластики супроводжується зникненням інсулінорезистентності в перші дні після виконання операції.

Через три тижні після виконання ілеодуоденопластики настає стійка компенсація цукрового діабету II типу.

Зміни рівнів інсулінемії та с-пептидемії не однозначні, як в ранні, так і у віддалені терміни після здійснення ілеодуоденопластики і не корелюють з змінами глікемії, що свідчить про їх зв'язок з кількома іншими чинниками, які регулюють засвоєння їжі.

Ключові слова: цукровий діабет II типу хірургічна компенсація, ілеодуоденопластика, зміни с-пептидемії та інсулінемії.

surgery already not in equivalence with glycemia point out at its interrelation with other regulators of food consumption.

Keywords: diabetes mellitus type 2 surgical compensation, ileoduodenoplasty, c-peptidemia and insulinemia changes.

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОБЛЕМИ

Виконання бариатричного втручання значно покращує стан пацієнтів з важким, погано контрольованим перебігом цукрового діабету [1, 2]. Однак, цей ефект не є безпосереднім наслідком зниження маси тіла [3]. Метаболічний ефект бариатричного втручання пов'язують зі зміною активності гастроінтестинальних гормонів [4]. В той же час, зміни в наслідок здійснення метаболічно спрямованого втручання у хворих на цукровий діабет II типу рівнів гормонів, які безпосередньо беруть участь в регуляції засвоєння вуглеводів, с-пептиду та інсуліну, вивчені мало і прогнозування цих змін неточне [5–7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити зміни перебігу цукрового діабету та рівнів с-пептиду і інсуліну у хворих на цукровий діабет II типу після виконання ілеодуоденопластики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Оцінка рівнів глюкози, с-пептиду, інсуліну в крові проведена у 45 хворих на цукровий діабет II типу, у яких дослідження виконували до та після виконання операції ілеодуоденопластики. Всі пацієнти давали письмову згоду на проведення обстеження та лікування. Чоловіків було 20, жінок 25 в віці від 24 до 72 років, середній вік ($M \pm m$) $27,4 \pm 9,5$ років. Індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів складав від $23,4 \text{ кг/см}^2$

до $61,4 \text{ кг/см}^2$. На час виконання операції з метою корекції глікемії приймали таблетовані глюкозознижуючі засоби 12 пацієнтів (група 1), отримували ін'єкції інсуліну 18 пацієнтів (група 2), вперше виявлений цукровий діабет або інсулінорезистентність, ускладнена погано коригованою гіпертонією та серцевою недостатністю II ступеню, були у 15 пацієнтів (група 3). У пацієнтів 1–2 груп тривалість цукрового діабету склала від 5 місяців до 31 року, середня ($M \pm m$) $15,1 \pm 7,7$ років.

В 1-й групі були пацієнти з ІМТ від $25,1 \text{ кг/см}^2$ до $53,5 \text{ кг/см}^2$, середня ($M \pm m$) $36,5 \pm 8,9 \text{ кг/см}^2$, в 2-й групі від $23,4 \text{ кг/см}^2$ до $45,3 \text{ кг/см}^2$, середня ($M \pm m$) $31,8 \pm 6,5 \text{ кг/см}^2$, в 3 групі від $40,4 \text{ кг/см}^2$ до $61,4 \text{ кг/см}^2$, середня ($M \pm m$) $49,2 \pm 6,6 \text{ кг/см}^2$.

Для оцінки обміну вуглеводів у пацієнтів визначали рівень глюкози в крові, за допомогою глюкозооксидазного методу з використанням аналізатору фірми Chemray Rayto 240 (Китай) та реактивів фірми Cormay (Польща) та одночасно, обладнання та реактивів фірми Bio Systems S.A. (Іспанія), інсуліну та С-пептиду, за допомогою радіоімунологічного методу з використанням обладнання фірми EC & G Berthold LB 2111 (США) та наборів фірми Institute of Isotopes (Угорщина), рівень глікованого гемоглобіну (Hb1 Ac), за допомогою D-10TM Hemoglobin Testing System фірми BIO RAD Laboratories (США).

Статистична обробка результатів здійснювалась з використанням пакету програм Excel 10.

Всім пацієнтам була виконана операція ілеодуоденопластика. Схема стану кишечника після виконання операції показана на рисунку 1.

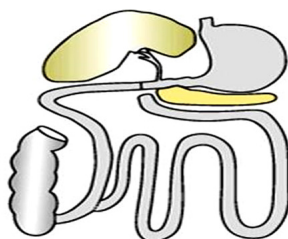


Рис. 1. Схема стану кишечника після виконання операції ілеодуоденопластики

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Перед виконанням операції стан регу-

ляції обміну вуглеводів у пацієнтів ха-
рактеризувався наступними показниками
(табл. 1).

Таблиця 1

Стан регуляції обміну вуглеводів у пацієнтів перед виконанням операції

Група	n	Рівень (M ± m)			
		Hb1Ac, %	Інсуліну, мкМО/мл	с-пептиду, пмоль/мл	ІМТ, кг/см ²
1	12	10,29 ± 4,11	19,22 ± 14,64	1,65 ± 1,01	36,5 ± 8,9
2	18	10,04 ± 2,12	19,53 ± 21,40	0,77 ± 0,41	31,8 ± 6,5
3	15	7,53 ± 1,93	42,19 ± 27,00	2,51 ± 1,64	49,2 ± 6,6

Статистично значимої різниці між показниками у пацієнтів різних груп немає, хоча у пацієнтів 3 групи є тенденція до гіперінсулінемії, яка є проявом інсулінорезистентності.

Значна величина стандартного відхилення від середнього показника рівнів інсуліну та с-пептиду в крові у пацієнтів кожної з груп свідчить про значну різницю секреції та рецепції інсуліну незалежно від способу проведення корекції глікемії. В той же час, рівень Hb1Ac є одним з показників декомпенсованого перебігу цукрового діабету. Тяжкість декомпенсації була

найбільшою у пацієнтів першої та другої груп, які отримували таблетовані глюкокоригуючі препарати або ін'єкції інсуліну.

ІМТ лише у пацієнтів третьої групи відповідав ожирінню IV ступеню, тоді як в першій і другій групах у значної кількості пацієнтів ожиріння відповідало I та II ступеням.

Після операції зміни рівню інсулінемії були неоднозначними.

Впродовж 1–3 доби після операції рівень інсуліну в крові був визначений у 12 пацієнтів, с-пептиду у 13 (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни рівнів інсуліну та с-пептиду в 1–3 день після операції

Група	N*	Рівень інсуліну, мкМО/мл		N	Рівень с-пептиду, пмоль/мл	
		До операції	В 1–3 день після операції		До операції	В 1–3 день після операції
3	2	12,02	12,48	2	1336,36	1275,87
3	3		53,87	3		3133,0
2	8	7,5	15,43	8	907,75	602,92
1	9	9,15	6,22	9	1280,3	576,96
3	13	16,59	41,41	13	1550,72	3043,34
1				16		1044,9
2	18	17,18	14,82	18	1113,28	763,89
3	23	27,83	18,51	23	1574,93	1315,71
2	27	13,97	15,9	27	834,22	173,15
1	28	14,33	14,26	28	1269,32	1207,05
1	32	9,12	26,06	32	799,86	1263,26
3	35	51,06	18,94	35	4533,69	1693,4
3	41	22,67	21,72	41	1320,9	742,51
	M	18,31	18,71		1501,94	1150,73
	m	12,43	9,09		1039,50	763,97

Примітка: * – в цій та наступних таблицях N – номер, під яким пацієнт позначений в загальному списку

Одночасне підвищення рівню інсуліну та с-пептиду відмічене у 2 пацієнтів, одночасне зменшення у 5, показники залишались приблизно на одному рівні з передопераційним у 2.

Однак, якщо підвищення рівню інсуліну у пацієнта 13 відбулось на 149,6% від початкового, а у пацієнта 32 на 185,7%, то зростання рівню с-пептиду склало, відповідно, 96,3% та 57,9%.

Подібно до цього, зменшення рівню інсуліну у пацієнтів 9, 18, 23, 35, 41 становило, відповідно, 32,1%, 13,8%, 33,5%, 62,1%, 1,0%, тоді як рівень с-пептиду знизився, відповідно, на 54,1%, 51,5%, 16,5%, 62,7%, 43,8%. У 4 пацієнтів із 5 ступінь зниження рівню с-пептиду значно перевищувала ступінь зниження рівню інсуліну. На протипагу цим спостереженням, у пацієнта 23 зменшення рівню с-пептиду посту-

палось зменшенню рівню інсуліну.

Ще більшу диспропорцію вносять спостереження 8 та 27, в яких збільшення рівня інсуліну, відповідно, на 205,7% та 113,8% супроводжувалось зменшенням рівню с-пептиду, відповідно, на 33,6% та 79,2%.

В 4–6 добу після виконання ілеодуоденопластики рівень інсуліну в крові був визначений у 15 пацієнтів, с-пептиду у 16 (табл. 3).

Таблиця 3

Зміни рівнів інсуліну та с-пептиду в 4–6 добу після операції

Група	N	Рівень інсуліну, мкМО/мл		N	Рівень с-пептиду, пмоль/мл	
		До операції	В 4–6 добу після операції		До операції	В 4–6 добу після операції
3	3		8,14	3		1174,72
2	4	37,91	24,44	4	788,57	1105,33
3	7	102,41	16,26	7	6346,98	2530,39
2	8	7,5	7,5	8	907,75	618,67
1	11	42,33	14,56	11	4094,69	1478,13
2	12	6,07	28,67	12	348,89	1075,71
3	13	16,59	9,31	13	1550,72	566,84
2	18	17,18	20,49	18	1113,28	705,05
2	20	6,38	8,11	20	430,57	828,97
2	21	12,46	7,86	21	1729,19	1092,59
3	23	27,83	7,49	23	1574,93	581,36
3	25	52,76	19,4	25	1605,17	1199,12
2	36	17,61	9,1	36	1472,93	501,13
1	39	37,91	18,78	39	1992	1409,31
2	42	14,64	23,5	42	455,78	688,57
1	43	9,71	5,04	43	1734,91	1432,54
	M	27,29	14,29		1743,09	1054,25
	m	25,39	14,29		1564,67	528,92

Одночасне зниження рівнів інсуліну та с-пептиду в 4–6 добу в порівнянні з доопераційним рівнем відмічене у 9 пацієнтів, одночасне підвищення рівню інсуліну та с-пептиду відмічене у 3 пацієнтів, одночасне зменшення у 5, показники залишалися приблизно на одному рівні з передопераційним у 2. Зниження рівню інсуліну у пацієнтів 7, 11, 13, 21, 23, 25, 36, 39, 43 відбулось, відповідно, на 84,1%, 65,6%, 43,9%, 36,9%, 73,1%, 63,2%, 48,3%, 50,5%, 48,1%, тоді як зменшення вмісту с-пептиду становило, відповідно, 60,1%, 63,1%, 34,4%, 36,8%, 63,1%, 35,3%, 66,0%, 29,3%, 17,4%. Одночасне підвищення рівню інсуліну та с-пептиду у пацієнтів 12, 20, 42, відповідно, на 472,3% та 308,3%, на 127,1% та 192,5%, на 160,5% та 151,1% також є не пропорційним. Різні спрямовані зміни вмісту досліджуваних гормонів у пацієнтів 4, 8, 18 ще більше засвідчують вплив на ці показники кількох чинників, які діють незалежно один від одного.

Важливо, що вказані зміни рівнів інсуліну та с-пептиду відбувались на тлі коливання рівнів глікемії, для корекції якої застосовували введення інсуліну короткої дії через кожні 4–6 годин.

Така тактика знаходиться у відповідності з відсутністю стандартів інсулінотерапії після здійснення метаболічних операцій і необхідністю орієнтації на результати частого повторного контролю рівню глікемії [8].

Починаючи з 7 доби після операції у 6 пацієнтів рівень глікемії потребував корекції шляхом прийому таблеток метформіну в дозі 1000–2500 мг на добу. У інших пацієнтів корекція не була потрібна. Рівень глікемії натще був нижче 6,5 ммоль/л, що оцінювали, як досягнення корекції цукрового діабету.

Через 7–21 добу після виконання ілеодуоденопластики рівень інсуліну та с-пептиду в крові був визначений у 25 пацієнтів (табл. 4).

Зміни рівнів інсуліну та с-пептиду через 7–21 добу після операції

Група	N	Рівень інсуліну, мкМО/мл		N	Рівень с-пептиду, пмоль/мл	
		До операції	Через 7–21 добу після операції		До операції	Через 7–21 добу після операції
1	1	90,38	12,59	1	566,22	645,21
3	5	9,68	3,38	5		460,11
2	6	9,04	4,85	6		848,88
2	8	7,5	7,64	8	907,75	731,72
2	10	20,17	8,89	10	491,72	422,9
1	11	42,33	13,92	11	4094,69	1814,86
2	12	6,07	24,04	12	348,89	1198,04
3	13	16,59	28,95	13	1550,72	2101,62
1	16	44,89	16,45	16	2824,91	1426,82
2	17	4,89	4,5	17	582,54	371,13
2	18	17,18	8,59	18	1113,28	677,47
3	19	71,06	26,47	19	4691	2165
2	20	6,38	11,7	20	430,57	725,2
2	21	12,46	5,38	21	1729,19	332,75
2	22	10,31	5,46	22	356,14	370,94
3	24	47,62	4,68	24	2781,09	687,91
3	26	39,59	19,16	26	2494,65	2023,88
1	28	14,33	5,4	28	1269,32	929,97
1	30	11,58	8,51	30	1194,56	893,23
1	32	12,28	5,2	32	999,93	571,86
1	37	7,92	15,95	37	849,78	1379,62
3	38	52,11	22,02	38	1663,2	2384,53
1	39	37,91	11,43	39	1663,2	772,98
3	41	22,67	15,37	41	1320,9	598,28
2	45	46,2	9,72	45	573,24	918,54
	M	26,45	12,01		1514,19	1018,14
	m	22,64	7,40		1174,29	638,61

Подібно до результатів, отриманих в попередні терміни дослідження, одночасне зменшення рівнів інсуліну та с-пептиду відмітили у пацієнтів 10, 11, 16, 17, 18, 19, 21, 24, 26, 28, 30, 32, 39, 41, відповідно, на 55,9% та 14,0%, 67,1% та 65,7%, 65,4% та 49,5%, 8,0% та 36,3%, 50,0% та 39,1%, 62,7% та 53,8%, 56,8% та 80,8%, 90,2% та 75,3%, 51,6% та 18,9%, 66,3% та 16,7%, 36,5% та 35,2%, 67,7% та 42,8%, 69,8% та 61,2%, 32,2% та 54,7%. Одночасне збільшення вмісту досліджуваних гормонів мало місце у пацієнтів 12, 13, 20, 37, відповідно, на 396% та 343,4%, 174,5% та 135,5%, 183,4% та 168,4%, 201,4% та 162,4%. Різноспрямовані зміни вмісту гормонів відмічені у пацієнтів 1, 8, 22, 38, 45.

Через 22 доби – 3 місяці після виконання ілеодуоденопластики рівень інсуліну та

с-пептиду в крові був визначений у 15 пацієнтів, з них у 13 є відповідні показники перед виконанням операції (табл. 5).

В порівнянні з передопераційним рівнем інсуліну та с-пептиду одночасно знизився у 7 пацієнтів (7, 8, 10, 11, 22, 37, 44), одночасно підвищився у 3 (12, 43), зниження інсулінемії відбулось на тлі підвищення с-пептидемії у 1 (27), підвищення інсулінемії на тлі зниження с-пептидемії у 3 (17, 21, 32).

Так само, як і в попередні терміни, зміни рівнів гормонів відбувались не пропорційно.

Через 3–12 місяців після виконання ілеодуоденопластики рівень інсуліну та в крові був визначений у 13 пацієнтів, с-пептиду у 14 з них у 12 є відповідні показники перед виконанням операції (табл. 6).

Таблиця 5

Зміни рівнів інсуліну та с-пептиду через 22 доби – 3 місяці після операції

Група	N	Рівень інсуліну, мкМО/мл		N	Рівень с-пептиду, пмоль/мл	
		До операції	Через 21 добу – 3 місяці після операції		До операції	Через 21 добу – 3 місяці після операції
2	5	9,68	3,1	5		514,35
3	7	102,41	13,21	7	6346,98	1324,19
2	8	7,5	6,07	8	907,75	387,99
2	10	20,17	5,64	10	491,72	429,65
1	11	42,33	17,7	11	4094,69	1859,48
2	12	6,07	14,52	12	348,89	1316,14
2	15		15,43	15		431,3
2	17	4,89	6,85	17	582,54	282,57
2	21	12,46	13,14	21	1729,19	756,88
2	22	10,31	3,05	22	356,14	204,18
2	27	13,97	13,1	27	834,22	1442,64
2	32	12,28	14,02	31	999,93	988,29
1	37	7,92	6,48	37	849,78	799,54
1	43	9,71	15,59	43	1734,91	2858,71
3	44	20,44	7,67	44	1571,51	584,11
	M	20,01	10,37		1603,71	945,33
	m	25,53	4,92		1735,83	735,38

Таблиця 6

Зміни рівнів інсуліну та с-пептиду через 3–12 місяців після операції

Група	N	Рівень інсуліну, мкМО/мл		N	Рівень с-пептиду, пмоль/мл	
		До операції	Через 3–12 місяців після операції		До операції	Через 3–12 місяців після операції
2	5	9,68	6,06	5		385,75
2	8	7,5	5,85	8	907,75	558,79
2	10	20,17	4,47	10	491,72	610,18
2	12	6,07		12	348,89	1583,01
2	15		6,48	15		961,4
2	17	4,89	2,51	17	582,54	228,26
2	18	17,18	9,42	18	1113,28	1148,26
2	20	6,38	3,74	20	430,57	475,48
2	22	10,31	4,92	22	356,14	399,45
1	32	9,12	5,81	32	799,86	207,08
2	36	17,61	9,11	36	1472,93	571,85
1	39	37,91	9,63	39	1992	1148,62
3	44	20,44	9,32	44	1571,51	638,09
2	45	46,2	4,89	45	573,24	397,75
	M	17,28	6,32		886,70	665,28
	m	12,87	2,35		540,98	399,81

Мірою віддаленості від виконання операції знижувався як середній рівень інсуліну і с-пептиду в крові, так і їх коливання. Це можна розглядати як стабілізуючий вплив ілеодуоденопластики на засвоєння вуглеводів.

Важливим наслідком здійснення ілеодуоденопластики є зникнення інсулінорезистентності впродовж перших днів після операції.

Так, у 13 з 14 пацієнтів, у яких до виконання операції рівень інсуліну в крові перевищував по-

казник норми, впродовж 7 днів відмічена нормалізація інсулінемії, а у 1 пацієнта суттєве зниження. В подальшому спостереженні впродовж 8 років пацієнт відмовлявся від лабораторного обстеження, клінічних ознак цукрового діабету чи інсулінорезистентності немає.

Через 7–21 день та 22 дні – 3 місяці після операції рівень інсуліну був вище доопераційного, відповідно, у 4 з 15 та у 5 з 25 пацієнтів, при цьому у жодного з них не перевищував значення норми.

В термін 3 місяці і більше після операції рівень інсуліну був нижче передопераційного у всіх обстежених пацієнтів і у всіх знаходився в межах показника норми.

На відміну від інсуліну, рівень с-пептиду підвищився в перші 1–3 дні та 4–6 днів після здійснення ілеодуоденопластики, відповідно, у 2 з 11 та 4 з 15 обстежених в цей термін пацієнтів, при цьому в 2 спостереженнях навіть вище показника норми.

Через 7–21 день та 22 дні – 3 місяці після операції рівень с-пептиду був вище доопераційного, відповідно, у 8 з 25 та у 4 з 13 пацієнтів, при цьому у 4 не значно вище показника норми.

В термін 3–12 місяців та 1 рік і більше після операції рівень с-пептиду був вище передопераційного, відповідно, у 5 з 12 та у 2 з 7 обстежених пацієнтів, при цьому у 2 не значно перевищував показник норми.

Отримані результати знаходяться у відповідності з експериментально отриманими даними, які свідчать про незалежність діабетичної мікроангіопатії від рівню Hb1Ac і, водночас, її пов'язаність з обміном жовчних кислот [9].

Наші результати не підтверджують висновку, що висока секреція с-пептиду є визначальною для ремісії цукрового діабету II типу після виконання метаболічної операції [10, 11]. Можливо, до вказаного висновку спричинила відносно невелика частка хворих, відповідно, 36% та 46%, у яких настала ремісія цукрового діабету після операції.

В той же час, хоча зниження рівню с-пептиду, за оцінкою середнього показника ми відмітил, як в ранній, так і у віддалений термін після операції і це відповідає результатам, отриманим, однак, у окремих хворих мало місце його суттєве підвищення [12].

Підвищення рівню с-пептиду та зникнення цукрового діабету II типу після виконання шунтування шлунку відмітили також інші дослідники [13].

Такі дані свідчать, що с-пептид не є первин-

ним регулятором обміну вуглеводів у цих пацієнтів. Встановлене підвищення рівню с-пептиду у віддалений термін після операції може бути однією з причин гіпоглікемії, яка потребує корекції режиму харчування [14].

Отримані нами дані знаходяться у відповідності з результатами експериментального дослідження, в якому встановлено суттєве покращення засвоєння глюкози та чутливості до інсуліну після виконання шунтування шлунку за Ру [15].

Протидіабетичний ефект шунтування шлунку полягає в зниженні рівню глікемії натще, зниженні рівню Hb1Ac, яке досягається у 52,5% хворих [16]. Механізм ефекту пов'язують з покращенням кліренсу інсуліну в печінці в наслідок зниження маси тіла [17].

Дослідження, що проводяться в інших клініках, свідчать про складність зв'язків між метаболітами, що причетні до перебігу цукрового діабету [18–21]. Оскільки їх комплексна медикаментозна корекція досі неможлива, хірургічний підхід видається найбільш ефективним [22].

ВИСНОВКИ

1. Здійснення ілеодуоденопластики супроводжується зникненням інсулінорезистентності в перші дні після виконання операції.

2. Через три тижні після виконання ілеодуоденопластики настає стійка компенсація цукрового діабету II типу.

3. Зміни рівнів інсулінемії та с-пептидемії не однозначні як в ранні, так і у віддалені терміни після здійснення ілеодуоденопластики і не корелюють з змінами глікемії, що свідчить про їх зв'язок з кількома іншими чинниками, які регулюють засвоєння їжі.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Доцільне експериментальне та клінічне вивчення впливу характеристик харчової та спільної петлі на зміни перебігу цукрового діабету II типу.

Потребує поглибленого, з визначенням інших показників, оцінка ролі інсуліну та с-пептиду в регуляції сприйняття та засвоєння не тільки вуглеводів але і інших компонентів їжі.

Оскільки не відмічений безпосередній зв'язок між рівнем інсуліну і с-пептиду з одного боку, та важкістю перебігу і настанням компенсації цукрового діабету II типу, необхідний пошук чинників патогенезу порушення обміну вуглеводів при цьому захворюванні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hayoz S, Hermann T, Raptis DA et al. Comparison of metabolic outcomes in patients undergoing laparoscopic roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy - a systematic review and meta-analysis of randomised controlled

trials. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14633. DOI: 10.4414/smw.2018.14626. eCollection 2018.

2. Martin WP, Docherty NG, Le Roux CW. Impact of bariatric surgery on cardiovascular and renal complications of diabetes: a focus on clinical

- outcomes and putative mechanisms. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018; 13 (5): 251–262. DOI: 10.1080/17446651.2018.1518130.
3. van de Laar AW, de Brauw LM, Meesters EW. Relationships between type 2 diabetes remission after gastric bypass and different weight loss metrics: arguments against excess weight loss in metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2016; 12 (2): 274–82. DOI: 10.1016/j.soard.2015.07.005.
 4. Qiu NC, Li W, Liu ME et al. Comparison of Great Curvature Plication with Duodenal-Jejunal Bypass (GCP-DJB) and Sleeve Gastrectomy (SG) on Metabolic Indices and Gut Hormones in Type 2 Diabetes Mellitus Rats *Obes Surg.* 2018; 28 (12): 4014–4021. DOI: 10.1007/s11695-018-3459-6.
 5. Yan W, Bai R, Li Y et al. Analysis of Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass in 101 Chinese Patients. *Obes Surg.* 2019; 29 (6): 1867–1873. DOI: 10.1007/s11695-019-03783-x.
 6. Park JY. Prediction of Type 2 Diabetes Remission after Bariatric or Metabolic Surgery. *J Obes Metab Syndr.* 2018; 27 (4): 213–222. DOI: 10.7570/jomes.2018.27.4.213.
 7. Zhao L, Li W, Su Z et al. Preoperative Fasting C-Peptide Predicts Type 2 Diabetes Mellitus Remission in Low-BMI Chinese Patients After Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22 (10): 1672–1678. DOI: 10.1007/s11605-018-3818-6.
 8. Howard ML, Steuber TD, Nisly SA. Glycemic Management in the Bariatric Surgery Population: A Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* 2018; 38 (6): 663–673. DOI: 10.1002/phar.2120.
 9. Beli E, Yan Y, Moldovan L, Vieira CP et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes.* 2018; 67 (9): 1867–1879. DOI: 10.2337/db18-0158.
 10. Souteiro P, Belo S, Neves JS et al. Preoperative Beta Cell Function Is Predictive of Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017; 27 (2): 288–294. DOI: 10.1007/s11695-016-2300-3.
 11. Mallipedhi A, Min T, Prior SL et al. Association between the preoperative fasting and postprandial C-peptide AUC with resolution of type 2 diabetes 6 months following bariatric surgery. *Metabolism.* 2015; 64 (11): 1556–1563. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.08.009.
 12. Zachariah P, Chen CY, Lee WJ et al. Compared to Sleeve Gastrectomy, Duodenal-Jejunal Bypass with Sleeve Gastrectomy Gives Better Glycemic Control in T2DM Patients, with a Lower β -Cell Response and Similar Appetite Sensations: Mixed-Meal Study. *Obes Surg.* 2016; 26 (12): 2862–2872. DOI: 10.1007/s11695-016-2205-1.
 13. Aminian A, Brethauer SA, Daigle CR et al. Outcomes of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with diminished pancreatic secretory reserve. *Acta Diabetol.* 2014; 51 (6): 1077–1079. DOI: 10.1007/s00592-014-0642-7.
 14. Nor Hanipah Z, PUNCHAI S, Birriel TJ et al. Clinical features of symptomatic hypoglycemia observed after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14 (9): 1335–1339. DOI: 10.1016/j.soard.2018.02.022.
 15. Yan Y, Sha Y, Huang X et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Improves Metabolic Conditions in Association with Increased Serum Bile Acids Level and Hepatic Farnesoid X Receptor Expression in a T2DM Rat Model. *Obes Surg.* 2019. DOI: 10.1007/s11695-019-03918-0.
 16. Khorgami Z, Shoar S, Saber AA et al. Outcomes of Bariatric Surgery Versus Medical Management for Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg.* 2019; 29 (3): 964–974. DOI: 10.1007/s11695-018-3552-x.
 17. Shah A, Holter MM, Rimawi F et al. Insulin Clearance After Oral and Intravenous Glucose Following Gastric Bypass and Gastric Banding Weight Loss. *Diabetes Care.* 2019; 42 (2): 311–317. DOI: 10.2337/dc18-1036.
 18. Jahansouz C, Xu H, Kizy S et al. Serum FABP4 concentrations decrease after Roux-en-Y gastric bypass but not after intensive medical management. *Surgery.* 2019; 165 (3): 571–578. DOI: 10.1016/j.surg.2018.08.007.
 19. Cortez RV, Petry T, Caravatto P et al. Shifts in intestinal microbiota after duodenal exclusion favor glycemic control and weight loss: a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14 (11): 1748–1754. DOI: 10.1016/j.soard.2018.07.021.
 20. Previti E, Salinari S, Bertuzzi A et al. Glycemic control after metabolic surgery: a Granger causality and graph analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017; 313 (5): E622–E630. DOI: 10.1152/ajpendo.00042.2017.
 21. Shao-Wei Xiong, Jing Cao, Xian-Ming Liuet et al. Effect of Modified Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on GLP-1, GIP in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2015, Article ID 625196, 4 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/625196>.
 22. Laubner K, Riedel N, Fink K et al. Comparative efficacy and safety of the duodenal-jejunal bypass liner in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A case control study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 (8): 1868–1877. DOI: 10.1111/dom.13300.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.10)**І. М. Дейкало, Д. В. Осадчук, О. І. Карел, М. Б. Ганджалас***Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»**Тернопіль, Україна***I. M. Deikalo, D. V. Osadchuk, O. I. Karel, M. B. Ganjalas***The State Higher education institution «I. Horbachevsky Ternopil State medical university of Ministry of health of Ukraine»**Ternopil, Ukraine*

МАЛОІНВАЗИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ЛІКУВАННІ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ УСКЛАДНЕНОГО ХОЛАНГІТОМ ТА БІЛІАРНИМ СЕПСИСОМ

Minimally-invasive technologies in the treatment of choledocholithiasis complicated by cholangitis and biliary sepsis

Резюме

Малоінвазивні ендоскопічні технології застосовані у лікуванні пацієнтів з холедохолітіазом ускладненим холангітом та біліарним сепсисом. Проліковано 56 пацієнтів, за період 2014–2018 роки, віком від $65,5 \pm 15,2$ років.

ЕРХПГ виконали у 31 (55,3%) хворих, у 13 (23,2%) – оперативне втручання провели без контрастування поза печінкових жовчевих проток. Папілотомію у 52 випадках (96,4%) виконували струнним папілотомом та у 4 (7,1%) – голковим. У всіх випадках виконували субтотальну папілосфінктеротомію, доповнюючи її балонною сфінктеропластикою. В I групу спостереження ввійшли пацієнти з клінікою гострого холангіту, в II групу пацієнти з клінікою біліарного сепсису, в III групу пацієнти з клінікою гнійного холангіту, біліарного сепсису та септичного шоку. У I та II групах хворих летальності не спостерігали.

У групі III померло 3 хворих (37,5%). Решту пацієнтів виписано із стаціонару в задовільному стані. Відмічено зменшення рівня маркерів цитолізу гепатоцитів (АлАТ, АсАТ, ГГТП, L-FABP) при проведенні оперативних втручань без ЕРХПГ що свідчить про токсичний вплив контрасту на паренхіму печінки.

L-FABP є високоінформативним маркером рівня цитолізу гепатоцитів і може бути використаний, як критерій важкості печінкової недостатності та прогнозу перебігу біліарного

Abstract

Minimally-invasive endoscopic technologies are used in the treatment of patients with choledocholithiasis with complicated cholangitis and biliary sepsis. 56 patients were treated for the period 2014–2018, aged $65,5 \pm 15,18$ years. ERCP was performed in 31 (55,3%) patients, in 13 (23,2%) – surgical intervention was performed without contrast of extrahepatic bile ducts. Papillotomy in 52 cases (96,4%) was performed by string papilloma and in 4 (7,1%) – by needle. In all cases, subtotal papilloprotectomy was performed, supplemented by balloon sphincteroplasty. In the I group, the patients included patients with acute cholangitis clinic, in group II patients with clinic of biliary sepsis, in the III group patients with purulent cholangitis clinic, biliary sepsis and septic shock.

In the 1st and 2nd groups of patients, mortality was not observed. In the 3rd group, 3 patients died (37,5%). The rest of the patients are discharged from the hospital in a satisfactory condition. A decrease in the level of markers of hepatitis cytolysis (AlAT, AsAT, GGTP, L-FABP) was observe during surgical procedures without ERCP, indicating the toxic effect of contrast on the liver parenchyma. L-FABP is a highly informative marker for hepatocyte cytolysis and can be used as a criterion for hepatic insufficiency and prognosis of biliary sepsis. The high efficiency

сепсису. Відмічено високу ефективність транспапільярних ендоскопічних хірургічних технологій у лікуванні холангіту та біліарного сепсису.

Ключові слова: *холедохолітіаз, гнійний холангіт, біліарний сепсис, септичний шок, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, ендоскопічна папілосфінктеротомія.*

of transpapillary endoscopic surgical techniques in the treatment of cholangitis and biliary sepsis was noted.

Keywords: *cholelithiasis, purulent cholangitis, biliary sepsis, septic shock, endoscopic retrograde pancreatic cholangiography, endoscopic papillomototomy.*

ВСТУП

У світі, серед країн з високим рівнем економічного розвитку, відмічається невпинне зростання захворюваності на жовчевокам'яну хворобу (ЖКХ) [1–3]. Холедохолітіаз зустрічається у 20% хворих на ЖКХ. Каменоносійство в біліарному тракті діагностуються у 8,1–26,8%, у людей похилого і старечого віку у 30–35% [4]. Ускладнення які виникають в післяопераційному періоді, при лікуванні хворих на калькульозний холецистит з холедохолітіазом виявлено у 10–15% пацієнтів [5]. Збільшується відсоток запізнілого звернення за медичною допомогою, що веде до збільшення частоти ускладнених форм ЖКХ у вигляді холедохолітіазу, холангіту, біліарного сепсису, септичного шоку [6, 7]. Безхірургічної корекції гострий гнійний холангіт та біліарний сепсис призводять до 100% смерті хворих [8–12]. Післяопераційна летальність, за даними різних авторів складає від 12 до 60% [13–17]. Беручи до уваги доступність широкого спектру високоінформативних, неінвазивних методів діагностики, таких як КТ з довенним підсиленням та магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, труднощів в діагностиці причин холестази стає все менше [18]. Надійнішим методом в діагностиці захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залишається ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, проте цей метод є інвазивним та підвищує ризик розвитку специфічних ускладнень [17, 19]. Гострий холангіт та біліарний сепсис залишається складною і далекою від вирішення хірургічною проблемою.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність ендоскопічних малоінвазивних хірургічних втручань у хворих з холангітом, біліарним сепсисом та септичним шоком. Оцінити можливості ендоскопічної декомпресії жовчевих шляхів без попередньої ретроградної панкреатохолангіографії. Дослідити цитолітичний синдром гепатоцитів при цій патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В лікарні швидкої допомоги Тернополя, за період 2014–2018 роки із застосуванням малоінвазивних технологій проліковано 56 пацієнтів на

гнійний холангіт, біліарний сепсис, септичний шок на тлі холедохолітіазу.

Хворі розподілені на наступні групи спостереження:

I – 31 (55,3%) хворих на гнійний холангіт;

II – 17 (30,3%) хворих на гнійний холангіт та біліарний сепсис;

III – 8 (14,2%) хворих на гнійний холангіт, біліарний сепсис та септичний шок.

Серед пролікованих було 39 (69,6%) жінок та 17 (30,3%) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив $65,5 \pm 15,18$ років.

Алгоритм діагностичного пошуку включав: загальний аналіз крові, амілазу крові, діастазу сечі, лужну фосфатазу крові (ЛФ), гамаглутаматтранспептидазу (ГГТП), аспартамінотрансферазу (АсАТ), аланінамінотрансферазу (АлАТ), liver fatty acids binding proteins (L-FABP), прокальцитонін, ультрасонографію органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), спіральну комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ), езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) з ретроградною холангіопанкреатографією (ЕРХПГ). Операцію проводили з використанням відеодуоденоскопа TJF 100 під атаралгезією. Поліпозиційний рентген супровід С-аркою ZIENM.

L-FABP – це внутрішньоклітинні протеїни з молекулярною масою близько 15 000, зв'язані жирними кислотами печінки, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини і які є маркером їх пошкодження.

ЕРХПГ виконали у 31 (55,3%) хворих, у 13 (23,2%) – оперативне втручання провели без контрастування поза печінкових жовчевих проток. Папілотомію у 52 випадках (96,4%) виконували струнним папілотом та у 4 (7,1%) – голковим. У всіх випадках виконували субтотальну папілосфінктеротомію, доповнюючи її балонною сфінктеропластикою [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В I групу спостереження ввійшли пацієнти з клінікою гострого холангіту (тріада Шарко), ультразвуковими даними що свідчили про біліарну гіпертензію. У 15 (48,3%) хворих загальноклінічні методи обстеження доповнювали КТ ОЧП з довенним підсиленням та у 1 (3,2%) – МРХПГ у зв'язку із низькою інформативністю

ультрасонографії та нетиповим перебігом захворювання. Рівень лейкоцитозу складав менше 12×10^9 , гіпербілірубінемія у цих пацієнтів коливалась від 52,12 до 315,21 ммоль/л. Згідно даних УЗД та КТ ОЧП та МРХПГ розмір конкрементів не перевищував 15 мм. Поодинокі конкременти відмічали у 20 (64,5%) хворих, множинні у 11 (35,4%) пацієнтів.

При дуоденоскопії стенозуючий папіліт виявлено у 3 (9,6%) хворих.

У 5 (16,1%) пацієнтів виявлено зовнішні юктапапілярні дивертикули, лише в одному випадку ВДС був ектопований на боковій стінці дивертикула ближче до дна. В даному випадку виконали атипичну холедохотомію над дистально розміщеним конкрементом з подальшою транслокацією останнього у просвіт ДПК.

Усім пацієнтам було виконано ЕРХГ та стентування гепатикохоледоха.

Спектр антибактеріальної терапії включав цефалоспорины IV покоління та антипротозойні препарати.

Ускладнення відмічали у 2 (6,4%) пацієнтів у вигляді кровотечі з папілотомної рани. У одному випадку для зупинки кровотечі використали аргоноплазмову коагуляцію в іншому – консер-

вативні заходи.

У всіх пацієнтів перед оперативним втручанням досліджували маркери цитолізу гепатоцитів (АлАТ, АсАТ, ГГТП, L-FABP) показники останніх були незначно вищі норми, однак через 18 та 48 годин після ЕРХГ відмічали досить відчутне зростання маркерів цитолізу гепатоцитів, що свідчить про негативний вплив контрастної речовини на клітини печінки (рис. 1, 2).

Рівень маркерів цитолізу гепатоцитів становив:

В II та III групах пацієнти отримували передопераційну підготовку, корекцію гемодинамічних порушень в умовах ВАІТ.

В II групі біліариний сепсис встановили у пацієнтів при наявності на час поступлення таких критеріїв як: температура тіла $\geq 38^\circ\text{C}$; ЧСС ≥ 90 уд/хв; ЧД $> 20-22$ /хв; лейкоцити $> 12 \times 10^9/\text{л}$ або $< 4 \times 10^9/\text{л}$, без ознак поліорганної недостатності (SOFA 1-2), ультрасонографічних даних біліарної гіпертензії. Показник білірубину крові коливався від 82,87 до 278,25 ммоль/л. Згідно даних УЗД, КТ ОЧП розмір конкрементів становив ≤ 12 мм. Поодинокі конкременти відмічали у 11 (64,7%) хворих, множинні у 6 (5,1%) пацієнтів.

При дуоденоскопії стенозуючий папіліт виявлено у 2 (11,7%) хворих.

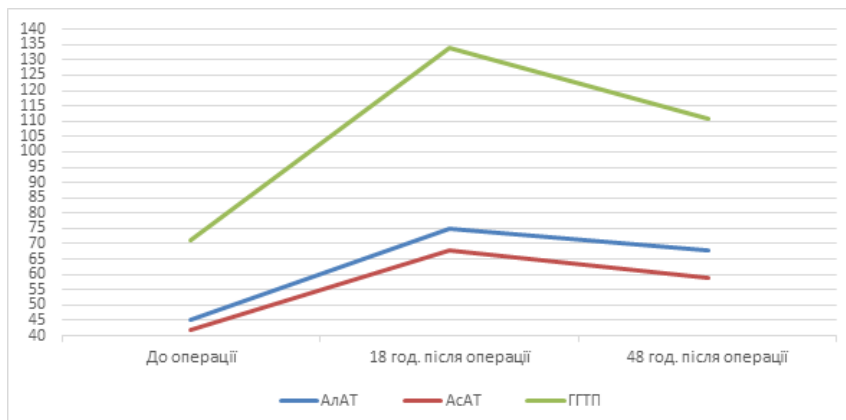


Рис. 1. Динаміка АлАТ, АсАТ, ГГТП у хворих I групи

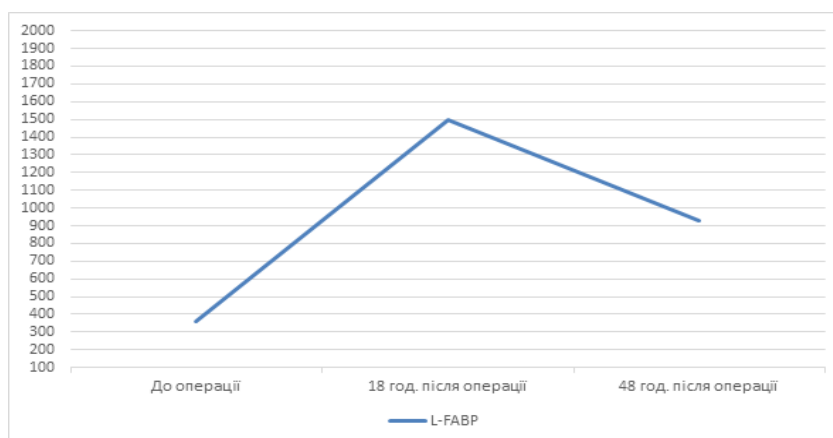


Рис. 2. Динаміка L-FABP у хворих I групи

Хворим проведено провідникову каналізацію гепатикохоледоха та виконано папілотомию з балонною сфінктеропластикою. З метою скорочення тривалості оперативного втручання ЕРХПГ та ЛЕ не проводились. Усім проведено стентування гепатикохоледоха поліпропіленовими стентами. Антибактеріальна терапія проводилась карбапенемами.

У 4 (23,5%) пацієнтів відмічали ускладнення. У одному випадку, в ранньому післяопераційному періоді відмічали рецидив холангіту

внаслідок порушення прохідності стента сладжем, пацієнт рестентований з позитивною динамікою. У трьох спостерігали транзиторну діастазурію, яка легко піддалась корекції антисекреторними препаратами. При дослідженні маркерів цитолізу гепатоцитів (АлАТ, АсАТ, ГГТП, L-FABP) в II та III групах спостереження, де ЕРХПГ не виконували, відмітили менше зростання рівня маркерів цитолізу гепатоцитів через 18 та 48 годин після стентування гепатикохоледоха у порівнянні з I групою хворих (рис. 3–6).

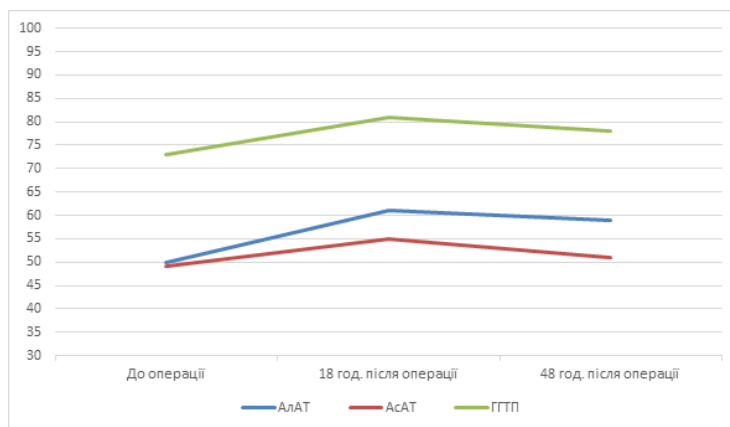


Рис. 3. Динаміка АлАТ, АсАТ, ГГТП у хворих II групи без ЕРХПГ

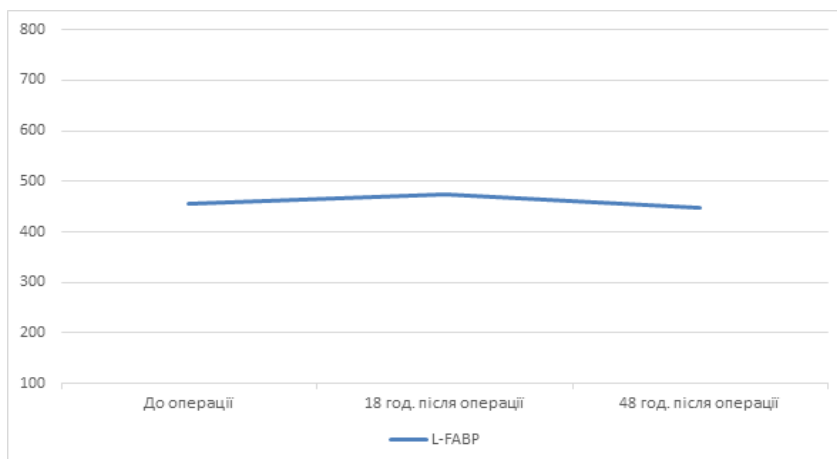


Рис. 4. Динаміка L-FABP у хворих II групи без ЕРХПГ

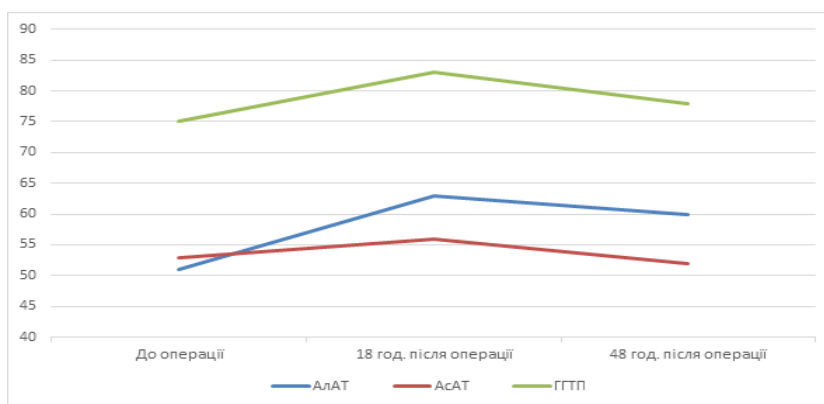


Рис. 5. Динаміка АлАТ, АсАТ, ГГТП у хворих III групи

У III групі біліарний сепсис та септичний шок діагностували на основі клінічних ознак пентади Рейнольдса, даних шкали SOFA – більше 3-х балів, гіпотонії яка не коригувалась інфузійною терапією та вимагала корекції шляхом введення пресорних амінів. У 3 випадках відмічено пізні звернення, за медичною допомогою (понад 48 годин від початку захворювання). Рівень білірубінемії коливався в межах від 48,7 до 430,45 ммоль/л. КТ ОЧП проводи-

ли 4 (50,0%) хворим, у них діагностовано холедохолітаз з максимальним діаметром конкрементів до 11 мм. Передопераційна підготовка тривала до 2 годин в умовах реанімаційного відділення, яка включала стабілізацію загального стану хворого, купування явищ септичного шоку. При дуоденоскопії стенозуючий папіліт виявлено у 1 (12,5%) хворих, вклинення конкремента у вічку ВС ДПК відмічено у 2 (25%) хворих.

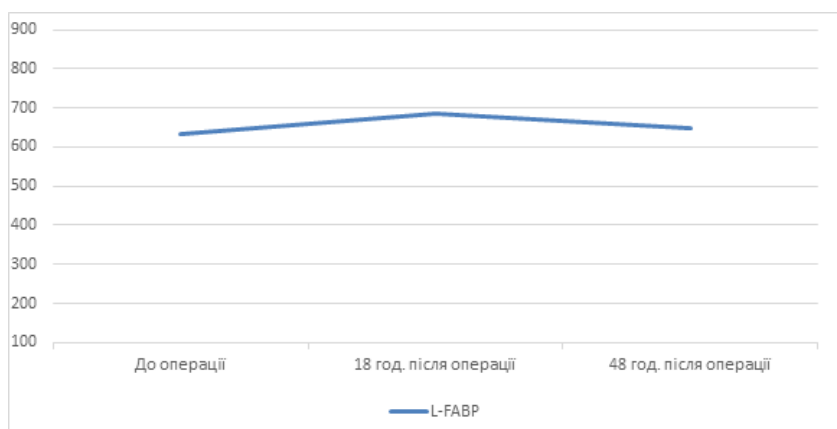


Рис. 6. Динаміка L-FABP у хворих III групи

Хворим проведено провідникову каналізацію гепатикохоледоха під поліпозиційним рентген контролем та після аспіраційної проби виконано папілотомію. У випадку вклинених конкрементів у вічку ВС ДПК виконана папілотомія голковим папілотомом та транслокація конкрементів в просвіт ДПК. Усім проведено стентування гепатикохоледоха поліпропіленовими стентами.

Антибактеріальна терапія проводилась карбапенемами (по 1 г 3 рази на добу).

У I та II групах хворих летальності не спостерігали.

У III групі померло 3 хворих (37,5%).

Решту пацієнтів виписано із стаціонару в задовільному стані.

Через 3–4 місяці усім хворим проведено експлантацію стента, ЕРГХГ та ревізію балонним літоекстрактором позапечінкових жовчевих шляхів. Рецидиву холангіту не відмічали.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗРОБОК

1. У хворих із діагностованим біліарним сепсисом та септичним шоком оперативне втручання доцільно проводити без попереднього ЕРХПГ з метою скорочення тривалості оперативного втручання у зв'язку із гемодинамічними порушеннями та зменшення можливих післяопераційних ускладнень.

2. Відмічено зменшення рівня маркерів цитолізу гепатитів (АлАТ, АсАТ, ГГТП, L-FABP) при проведенні оперативних втручань без ЕРХПГ що свідчить про токсичний вплив контрасту на паренхіму печінки.

3. Відмічено високу ефективність транспапільярних ендоскопічних хірургічних технологій у лікуванні холангіту та біліарного сепсису.

4. L-FABP є високоінформативним маркером рівня цитолізу гепатоцитів і може бути використаний як критерій важкості печінкової недостатності та прогнозу перебігу біліарного сепсису.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nichiatlo ME, Grubnik VV, Lurin IA et al. Video endoscopic diagnosis and minimally invasive surgical cholelithiasis. *Medicine*. 2013; 173–201.

2. Kolomytsev VI. Diagnosis and therapeutic transpulmonary intervention in patients with portal portal pathology. *Klinichna khirurhiya*. 2017; 906 (10): 23–26.

3. Ogorodnik PV, Deynichenko AG,

Boyko OG. Endoscopic surgery of distal occlusion of the common bile duct. *Ukrayinskyi zhurnal maloinvazivnoyi ta endoskopichnoyi khirurhiyi*. 2014; 18 (4): 19–22.

4. Agapov VK, Romanov VA, Aleksandrov BA, Aslibekov MA. The use of endoscopic ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis. *Voyennomeditsinskiy zhurnal*. 2006; 3: 41–43.

5. Klymenkov AV. Diagnostic and therapeutic tactics for mechanical jaundice complicated by acute cholangitis. PhD. 1985, Moscow. Russian Federation.
6. Maystrenko NA, Stukalov VV. Choledocholithiasis. St. Petersburg. 2000; 288.
7. Shalimov AA, Shalimov SA, Nichiatlo ME, Dumansky BV. Surgery of the liver and bile ducts. Kyiv. 1993; 507.
8. Altyyev BK, Nazarov FG, Vakkasov MK, Sadykov KT. Comprehensive treatment of purulent cholangitis in patients with non-tumor obstruction of the extrarenal bile ducts. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 1998; 3: 47–49.
9. Halperin EI. Chest strictures of the bile duct. Medicine, 1982; 194.
10. Zhuravlev VA. Transcatheter drainage with high scar strictures and traumatic damages of the anaphylactic gallbladder paths. Vestnik khirurgii. 1979; 6: 12–14.
11. Deleve LD. Dacarbazin toxicity in murine liver cells: a model of hepatic endothelial injury and glutathione defence. J Pharmacol Exp Ther. 1994; 268 (3): 1261–1270.
12. Golstein P, Ojcius DM, Young JD. Cell death mechanisms and the immune system. Immunol Rev. 1991; 121: 29–65.
13. Akhaladze GG, Gelperin EI. Biliary sepsis. Khirurgiya. 1999; 9: 16–19.
14. Akhaladze GG. Purulent cholangitis: the issue of pathophysiology and treatment. Consilium medicum. 2003; 4: 11–15.
15. Halperin EI. Diseases of the biliary tract after cholecystectomy. Medicine. 1988; 186.
16. Ludwig J. Histopathology of primary sclerosing cholangitis. Philadelphia, 2000; 114.
17. Mitchell RM, Byrne MF. Biliary emergencies: pancreatitis, cholangitis, and more. Semin Gastrointest Dis. 2003; 14: 77–86.
18. Aleksandrov BA. Comparative evaluation of various diagnostic methods and surgical tactics for choledocholithiasis. PhD. 2007, Moscow. Russian Federation.
19. Ramirez FC, McIntosh AS, Dennert B, Harlan JR. Emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography in critically ill patients. Gastrointestinal Endoscopy. 1998; 47 (5): 368–371.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.5](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.5)Л. С. Білянський¹, Є. В. Пристая¹, Р. О. Тишко², Є. М. Дубенко², Є. Ю. Мірошниченко¹¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Київ, Україна²Міська клінічна лікарня № 18
Київ, УкраїнаL. S. Bilianskyi¹, Y. V. Prystaia¹, R. O. Tyshko², Y. M. Dubenko², Y. Y. Myroshnichenko¹¹Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine²City Clinical Hospital № 18
Kyiv, Ukraine

ПРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ВАКУУМ-АСИСТОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АБДОМІНАЛЬНИЙ СЕПСИС

Prospective Evaluation of Vacuum-Assisted therapy in patient with abdominal sepsis

Резюме

Мета роботи. Покращення результатів лікування хворих на абдомінальний сепсис, обумовлений розповсюдженим гострим вторинним перитонітом, шляхом вибору та вдосконалення оптимального методу лапаростомії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз лікування 35 хворих на розповсюджений вторинний перитоніт та абдомінальний сепсис в стані септичного шоку з показниками Мангеймського індексу перитоніту ≥ 29 , у котрих застосовувалась лапаростомія, за період 2014–2019 роки. Хворих було поділено на 2 групи. Основну групу склали 17 пацієнтів, у котрих застосовувалась терапія низьким тиском (ТНТ) – методика вакуум-асистованого закриття черевної порожнини (VAC) з рівнем від'ємного тиску від 50 до 125 мм рт. ст. в безперервному чи переривчастому режимах. До контрольної групи увійшли 18 хворих, у котрих застосовувалась лапаростомія з запланованими санаціями черевної порожнини, з інтервалами санації через 24, 36, 48 годин, в залежності від ступеня розвитку перитоніту та станом пацієнта (за потребою).

Результати та обговорення. Середній термін перебування хворих у ВІТ в основній групі склав 11,3 днів (від 5,2 до 16,4 днів), в порівнянні з контрольною групою 22,9 днів (від 3,4 до 47,4 днів). Число релапаротомій для заміни чи видалення VAC-пов'язки при

Abstract

Purpose of the study. Improve treatment results of patients with abdominal sepsis, due to the diffuse acute secondary peritonitis, by choosing of the optimal method of laparostomy.

Materials and methods. The analysis of treatment of 35 patients with common secondary peritonitis and abdominal sepsis accompanied by septic shock with score of the Mannheim Peritonitis Index ≥ 29 , which were treated by laparostomy, during the period from 2014 to 2019, was performed. The patients were divided into 2 groups. The treatment group consists of 17 patients who were treated by negative pressure therapy (NPT) – a technique of vacuum-assisted closure of the abdominal cavity (VAC) with a negative pressure levels from 50 to 125 mm Hg in the continuous or intermittent modes. The control group consists of 18 patients, who were treated by laparostomy with planned abdominal sanations, with intervals between sanations of 24, 36, 48 hours, depending on the degree of development of peritonitis and the condition of the patient (as needed).

Results. The average length of hospital stay in ICU department was 11,3 days in treatment group (from 5,2 to 16,4 days), compared with the control group 22,9 days (from 3,4 to 47,4 days). The number of relaparotomies during which the replacing or removing of VAC-bandages was performed at the end of NTP was 3,8 (from 1 to 4) in the treatment group and 6,8 (from 3 to 11) in the control group.

завершенні ТНТ склало від 1 до 4 в основній групі і від 3 до 11 в контрольній. Адекватного контролю за джерелом абдомінального сепсису вдалося досягнути у всіх прооперованих хворих основної групи, в контрольній групі лише у 7 (38,9%). Загальний показник летальності в обох групах склав 20%. З них, у пацієнтів основної групи, де використовувалась ТНТ померло 2 (11,8%), а в контрольній групі цей показник склав 27,8% (7 хворих).

Висновки. Досвід застосування ТНТ та VAC-пов'язок в комплексному лікуванні абдомінального сепсису, при значеннях показника SOFA ≥ 3 демонструє кращі результати в порівнянні з іншими методиками відкритого живота, зменшуючи термін перебування у ВІТ в 2 рази, показники летальності в 3 рази і дозволяє завершити лікування остаточно закриттям черевної порожнини більш, ніж у 50% хворих.

Adequate source control of abdominal sepsis was achieved in all operated patients of the treatment group, and in the control group only in 7 patients (38,9%). The overall mortality rate in both groups was 20%. In the treatment group, which were treated by applying NTP 2 patients were died (11,8%) while in the control group this count was 27,8% (7 patients).

Conclusion. The experience of applying NTP and VAC-bandages in the complex treatment of abdominal sepsis, with values of the SOFA ≥ 3 , shows better results in comparison with other methods of open abdomen, reducing the length of stay in the ICU by 2 times, the mortality rate is 3 times and this allows to complete treatment with final closure of the abdominal cavity more than in 50% of patients.

ВСТУП

Закриття черевної порожнини у хворих на абдомінальний сепсис залишається складною, далекою від вирішення проблемою та продовжує активно обговорюватись. Застосування техніки відкритого живота (ВЖ) вважається найвагомим відкриттям 20 століття, а в теперішній час, з набуттям досвіду, є обов'язковою процедурою у критичних хворих у випадках лікування абдомінальної травми чи абдомінального сепсису [1, 2].

Вторинний перитоніт є найпоширенішою формою перитоніту і результатом втрати цілісності шлунково-кишкового тракту через перфорацію, або шляхом прямого вторгнення з інфікованої внутрішньочеревної системи. Важкий абдомінальний сепсис визначається, як сепсис, пов'язаний з органом дисфункцією або тканинною гіперперфузією. Чисельними дослідженнями показано, що рівень смертності різко зростає у пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком [1, 3]. Так, загальна смертність при перитоніті за даними Всесвітньої організації невідкладної хірургії складає 10,5%, а у пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком сягає 36,5% [4, 5]. Запорукою лікування таких хворих є активна хірургічна тактика та контроль, за джерелом інфекції після первинної екстреної лапаротомії.

Відомі три стратегічних рішення означеної проблеми для важкохворих, а саме: релапаротомія за потребою (яка обумовлена клінічним станом хворого), планова релапаротомія протягом 36–48 годин післяопераційного періоду після першого втручання та тактика «відкритого живота» [4–6]. Вибір найкращого варіанту є непростим завданням. Новою альтернативою, яка

почала застосовуватись понад 10 років поспіль, стала терапія низьким тиском (ТНТ) – вакуум-асистоване закриття черевної порожнини (VAC), яка має ряд переваг, пов'язаних з герметичним закриттям живота, стандартизованими термінами релапаротомії та спрощенням її техніки.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Покращити результати лікування хворих на абдомінальний сепсис, обумовлений розповсюдженим гострим вторинним перитонітом, шляхом вибору та вдосконалення оптимального методу лапаростомії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз лікування 35 хворих на розповсюджений вторинний перитоніт та абдомінальний сепсис на клінічній базі кафедри хірургії № 1, які перебували в стані септичного шоку з показниками Мангеймського індексу перитоніту ≥ 29 , у котрих застосовувалась лапаростомія, за період 2014–2019 роки. Стан септичного шоку визначався, як варіант перебігу сепсису з циркуляторною недостатністю та артеріальною гіпотонією (АД сист. ≤ 100 мм рт. ст.), підвищенням рівня лактату більше 2 ммоль/л, незважаючи на адекватну інфузійну терапію, що вимагало введення вазопресорів для підтримки АД сер. більше 65 мм рт. ст. та високим рівнем внутрішньочеревного тиску (від 15 до 25 мм рт. ст.).

Основну групу склали 17 пацієнтів, у котрих застосовувалась методика вакуум-асистованого закриття черевної порожнини (VAC) з рівнем від'ємного тиску від 50 до 125 мм рт. ст. в безперервному чи переривчастому режимах з заміною пов'язки через 72 години. VAC-терапію почина-

ли через 12–24 години після першого оперативного втручання, метою якого було видалення джерела інфікування, попередня санація черевної порожнини. Після стабілізації стану хворого в умовах ВІТ починалася терапія низьким тиском (ТНТ).

До контрольної групи увійшли 18 хворих, у котрих застосовувалась лапаростомія з запланованими санаціями черевної порожнини, з інтервалами санації через 24, 36, 48 годин, в залежності від ступеня розвитку перитоніту та станом пацієнта (за потребою). Поверхня органів черевної порожнини покривалась поліетиленовою перфорованою плівкою, або без неї, у разі зашивання рани без натягу, в залежності від умов, які створилися (як правило, зашивалась лише шкіра).

Показаннями до застосування лікувальної тактики «відкритого живота» (ВЖ) були показники внутрішньочеревної гіпертензії, які перевищували 12 мм рт. ст., персистуюча бактеріальна контамінація черевної порожнини та масивний набряк кишечника.

Рівень критичного стану хворого оцінювався, за шкалою SOFA (sequential organ failure assessment). Ми застосовували стандартну схе-

му оцінки стану пацієнта, за означеною шкалою, проте, для спрощення цієї оцінки застосовувалась шкала Quick SOFA (експрес SOFA), яка враховувала: ЧД ≥ 22 – 1 бал; зміни ментального статусу за шкалою коми Глазго (GCS) ≤ 13 – 1 бал; АД сист. ≤ 100 мм рт. ст. – 1 бал [6]. Розподіл хворих за віком, статтю та терміном перебування у ВІТ надано в таблиці 1.

Критеріями включення пацієнтів була стандартна серединна або поперечна лапаротомія з приводу перитоніту. Об'єктивний статус визначався за шкалою SOFA, шляхом оцінки послідовності розвитку органної недостатності. Групи, включені в дослідження були репрезентативними за усіма досліджуваними показниками. Хворі з перитонітом внаслідок травми в дослідження не включались. В обох групах оцінювались показники прогресування або персистуючого характеру перитоніту, частота повторних санацій черевної порожнини та наявність ускладнень (утворення нориць, злукова кишкова непрохідність, межпетельні абсцеси) бактеріологічні дослідження ексудату, ліжко-день в умовах відділення інтенсивної терапії та летальність.

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком, статтю та терміном перебування у ВІТ

Причини виникнення перитоніту	Основна група (VAC)		Контрольна група (лаваж)		Всього	
	n	Померли	n	Померли	n	Померли
Чоловіків	11	1	10	3	21	4
Жінок	6	1	8	2	14	3
Середній вік	54 ± 3		52 ± 4		53 ± 4	
Фульмінантний коліт, синдром токсичної дилатації товстої кишки	4	1	3	1	7	2
Неспроможність ілеоректального анастомозу	3		3	1	6	1
Занедбана перфорація дивертикулів товстої кишки	1		2		3	
Неспроможність товстокишкового анастомозу	2		2	1	4	1
Неспроможність дуодено-ентероанастомозу	1	1			1	1
Розповсюджений перитоніт апендикулярного генезу	1		2		3	
Перфорація тонкої кишки, внаслідок хвороби Крона	2		2	1	4	1
Перфорація товстої кишки, внаслідок ВК	1		1		2	
Перфорація пухлини товстої кишки	1		2	1	3	1
Перфорація пухлини шлунку	1		1		2	
ВСЬОГО	17	2 (11,8%)	18	5 (27,8%)	35	7 (20%)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У всіх 35 хворих, які увійшли в обстеження, середнє значення показника SOFA склало 4,1 і коливалось в межах від 2,5 до 6,2. Найнижчі показники шкали спостерігались у хворих з перитонітом, обумовленим перфорацією шлунку внаслідок виразки чи пухлини, а також апендициту і завершенні ТНТ склало від 1 до 4 в основній групі і від 3 до 11 в контрольній. Слід зауважити, що адекватного контролю за джерелом абдомінального сепсису через 96 годин (тобто, після першої заміни VAC-пов'язки), вдалося досягнути у всіх прооперованих, а в контрольній групі через означений період часу, лише у 7 (38,9%) хворих.

Загальний показник летальності в обох групах склав 20%. З них, у пацієнтів основної групи, де використовувалась ТНТ померло 2 (11,8%), а в контрольній групі цей показник склав 27,8% (7 хворих). Причиною смерті у одного хворого основної групи був фульмінантний коліт з перфорацією ободової кишки та розлитим каловим перитонітом на тлі низки супутніх захворювань. Приводом для ТНТ був виражений набряк кишкових петель та очеревини, а причиною смерті – важкі некориговані електролітні порушення. Причиною смерті другої пацієнтки була неспроможність дуодено-ентероанастомозу, внаслідок масивних електролітних порушень. Серед п'яти померлих хворих контрольної групи причиною летальності у трьох були ентероатмосферні нориці, у двох – прогресуючий перитоніт.

Повного закриття черевної порожнини після завершення етапів санації перитоніту вдалося досягти у 9 (53%) хворих основної групи, у інших 8 утворилися вентральні грижі з максимальним діастазом до 5 см. У всіх хворих контрольної групи лікування завершилось запланованим формуванням вентральної грижі.

Досвід застосування ТНТ показав необхідність своєчасного завершення використання VAC-пов'язки. Головною умовою є прискіпливий вибір покривного матеріалу, від якого залежить майбутній стан кишкових петель та вірогідність утворення нориць. На наш погляд слід застосовувати найбільш лагідні медичні плівки, віддаючи перевагу перфорованому силікону, або плівці з тонкого перфорованого поліетилену, складеного в кілька разів. Важливою умовою є виключення контакту губки з кишковими петлями, для запобігання утворення кишкових нориць. Плівку, яка використовується для покриття, слід заводити максимально у фланки черевної порожнини, що запобігає утворенню злук

не перевищували 3 балів. У хворих з перфорацією товстої кишки ці показники були найвищими, що обумовлювалось важким станом хворих.

Середній термін перебування хворих у ВІТ в основній групі склав 11,3 днів (від 5,2 до 16,4 днів), в порівнянні з контрольною групою 22,9 дні (від 3,4 до 47,4 днів). Число релапаротомій для заміни чи видалення VAC-пов'язки при між черевною стінкою та кишечником і створює умови для повного закриття черевної порожнини. Раннє закриття живота зменшує ускладнення, пов'язані з відкритим животом, такі, як ентероатмосферні нориці, формування гігантських вентральних гриж [7, 8]. Проте, необхідність контролю вимагає застосування техніки «тимчасового закриття» черевної порожнини [7].

Системний метааналіз оцінки раннього чи відтермінованого закриття черевної порожнини був опублікований 2014 році. Враховувались показники летальності, ускладнень та тривалість госпіталізації [1]. З 3125 хворих, у 1942 (62%) було виконане раннє закриття черевної порожнини, що асоціювалося з нижчими показниками летальності (12,3% проти 24,8%, RR, 0,53, $p < 0,0001$) та ускладнень (RR, 0,68, $p < 0,0001$). Дослідження підтвердили клінічні переваги раннього закриття, в порівнянні з відтермінованим. Раннє закриття виконується в межах 4–7 днів після первинної лапаростомії, проте в деяких випадках його можливо виконати швидше без технічних складнощів. У хворих на черевний сепсис раннє закриття неможливе, в зв'язку з необхідністю контролю за джерелом інфекції та загрози розвитку ВЧГ [1]. Важливо також дотримуватися рестриктивного протоколу інфузійної терапії для профілактики розвитку ВЧГ [7–9].

ВИСНОВКИ

1. Застосування техніки ВЖ, як частини стратегії контролю пошкоджень, чи визначення патологічних джерел, є стратегією збереження життя у хірургічних хворих на абдомінальний сепсис.

2. Контрольована санація при перитоніті повинна бути виконана протягом 48 годин після первинного втручання.

3. Досвід застосування ТНТ та VAC-пов'язок в комплексному лікуванні абдомінального сепсису, при значеннях показника SOFA ≥ 3 демонструє кращі результати в порівнянні з іншими методиками відкритого живота, зменшуючи термін перебування у ВІТ в 2 рази, показники летальності в 3 рази і дозволяє завершити лікування остаточно закриттям черевної порожнини більш, ніж у 50% хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. World Journal of Emergency Surgery.

2015; 10: 35. DOI: 10.1186/s13017-015-0032-7.

2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101 (6): 1644–1655.

3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007; 35 (5): 1284–1289. DOI: 10.1097/01.CCM.0000260960.94300.DE.

4. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.

5. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 2010; 5: 9. DOI: 10.1186/1749-7922-5-9.

6. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. World J Emerg Surg. 2014; 9: 37. DOI: 10.1186/1749-7922-9-37.

7. Perez D, Wildi S, Demartines N et al. Prospective Evaluation of Vacuum-Assisted Closure in Abdominal Compartment Syndrome and Severe Abdominal Sepsis. American College of Surgeons. 2007; 205 (4): 586–592. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.015.

8. De Siqueira J, Tawfiq O, Garner J. Managing the open abdomen in a district general hospital. Ann R Coll Surg Engl. 2014; 96 (3): 194–198. DOI: 10.1308/003588414X13814021678556.

9. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. World J Emerg Surg; 2018 13: 6. DOI: 10.1186/s13017-018-0165-6.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.9)

Н. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов, М. В. Клименко, К. А. Алексанян
Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьков, Украина

N. N. Veligotsky, S. E. Arutyunov, M. V. Klymenko, K. A. Aleksanyan
Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education
Kharkiv, Ukraine

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ФОРМ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Purulent-septic complications of severe necrotizing forms of acute pancreatitis

Реферат

Цель исследования. Разработать алгоритм диагностики и лечения гнойно-септических осложнений тяжелых некротизирующих форм острого панкреатита.

Материалы и методы. Проведено лечение 5400 больных с острым панкреатитом. Для определения инфицированного панкреонекроза изучался уровень кальция крови, прокальцитонина крови, выполнялась тонкоигольная биопсия. Оперативные вмешательства произведены 874 (16,2%) больным, которым выполнено 1057 оперативных вмешательств.

Результаты. Выполнено 782 миниинвазивных вмешательства 645 больным: видеолaparоскопические – 608 (77,7%), пункционно-дренирующие (под УЗИ-контролем) – 102 (13,0%), эндоскопические – 38 (4,9%). Выявлены следующие гнойно-септические осложнения тяжелых форм острого панкреатита: инфицированный панкреонекроз у 189 (17,9%), инфицированный перипанкреонекроз – у 167 (15,8%), инфицированная псевдокиста – у 109 (12,5%) больных. Одноэтапные открытые оперативные вмешательства выполнены 173 (19,8%), открытые многоэтапные – 56 (6,4%) больным, при этом выполнялись расширенные некрэксеквестрэктомии. Среди миниинвазивных вмешательств произведены минилапаротомии и люмботомии – у 34 (4,3%).

Выводы. Применение мониторинга лабораторных и инструментальных методов исследования в диагностике тяжелых форм острого панкреатита и его осложнений позволяет своевременно определить степень и объем

Abstract

Purpose of the study. Develop an algorithm for the diagnosis and treatment of purulent-septic complications of severe necrotizing forms of acute pancreatitis.

Materials and methods. 5400 patients with acute pancreatitis were treated. To determine the infected pancreatic necrosis, the blood calcium level, and blood procalcitonin were studied, and a fine-needle biopsy was performed. Surgical interventions were performed in 874 (16,2%) patients who underwent 1057 surgical interventions.

Results. 782 minimally invasive interventions were performed in 645 patients: video laparoscopic – 608 (77,7%), puncture-draining (under ultrasound control) – 102 (13,0%), endoscopic – 38 (4,9%). The following purulent-septic complications of severe forms of acute pancreatitis were revealed: infected pancreatic necrosis in 189 (17,9%), infected peripancreonecrosis in 167 (15,8%), infected pseudocyst in 109 (12,5%) patients. 173 (19,8%) single-stage operative interventions were performed, 56 (6,4%) open-stage multistage patients were performed, and extended necrsequestrectomy was performed. Among minimally invasive interventions, minilaparotomy and lumbotomy were performed in 34 (4,3%).

Conclusion. The use of monitoring laboratory and instrumental methods of research in the diagnosis of severe forms of acute pancreatitis and its complications allows you to determine in time the degree and volume of necrotic lesions of the pancreas and develop surgical tactics.

Keywords: acute pancreatitis, pancreatonecrosis,

некротических поражений поджелудочной железы и выработать хирургическую тактику.

Ключевые слова: *острый панкреатит, панкреонекроз, гнойно-септические осложнения.*

ВВЕДЕНИЕ

Количество больных острым панкреатитом (ОП) не имеет тенденции к снижению, занимая третье место в структуре хирургических заболеваний органов брюшной полости. Среди общего числа больных панкреонекроз (ПН) составляет около 15–20% и сопровождается высокой общей и послеоперационной летальностью [1, 2]. Продолжается поиск объективных критериев тяжести ОП и своевременной диагностики инфицированных форм панкреонекроза [3–5]. Дифференцирование между стерильной и инфицированной формами является одной из трудных диагностических задач в выборе лечебной тактики при панкреонекрозе, особенно на этапе трансформации одной формы в другую на фоне системной воспалительной реакции [6, 7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм диагностики и лечения гнойно-септических осложнений тяжелых некротизирующих форм острого панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2006 по 2018 годы на базе Харьковской городской клинической больницы скорой неотложной медицинской помощи проведено лечение 5400 больных с острым панкреатитом. Легкая форма острого панкреатита выявлена у 2634 (48,8%), средняя степень тяжести – у 1936 (35,9%), тяжелая форма – у 830 (15,4%) пациентов. Алкогольный генез острого панкреатита наблюдался у 2788 (46,0%), билиарный генез – у 2288 (37,8%), идиопатический панкреатит – у 324 (5,3%) больных.

Выполнены клинико-биохимические методы исследования с определением амилазы и глюкозы крови, трипсиногена-2 в моче (тест Actim™ Pancreatitis). С целью определения степени тяжести течения острого панкреатита изучались следующие маркеры: определение уровня кальция крови, эластазы, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина крови, а также иммунологические исследования (определение цитокинового профиля), включающие провоспалительные (IL-6, IL-8) и противовоспалительные интерлейкины, а также TGF-β1 – трансформирующий фактор роста.

Наряду с клинико-биохимическими методами исследования применялись инструментальные методы: УЗИ, ЭРХПГ, МРТ, мультidetекторная (64-срезовая) компьютерная томография, тонкоигольная биопсия.

Результаты компьютерной томографии оценивали по классификации Balthazar с индексом CTSI. Оценка острых воспалительных изменений и жидкостных скоплений (А–Е) – от 0 до 4 баллов, оценка некрозов ПЖ (от отсутствия некроза до 50% некроза) – от 0 до 6 баллов. Индекс тяжести (CTSI) = сумма баллов (А–Е) + площадь некроза.

Диагностический инструментальный мониторинг при тяжелых формах острого панкреатита: УЗИ-мониторинг (1 раз в течение 3–4 суток), спиральная компьютерная томография (с контрастированием) – мониторинг 1 раз в неделю, магнитно-резонансная томография (холангиорежим) – мониторинг 1 раз в неделю.

Применена классификация острого панкреатита согласно третьему пересмотру классификации Атланта-92 (2012). Для определения инфицированного панкреонекроза изучался уровень кальция крови, прокальцитонина крови, проводились посевы гнойного отделяемого на микрофлору, полученные при тонкоигольной биопсии.

Оперативные вмешательства произведены 874 (16,2%) больным, которым выполнено 1057 оперативных вмешательств, не оперировано – 4526 (83,8%) пациентов. Выполнялись миниинвазивные вмешательства, включавшие в себя видеолaparоскопические, пункционно-дренирующие, эндоскопические. Среди открытых оперативных вмешательств применялись как широкие лапаротомии, так и миниинвазивные (минилапаротомии и люмботомии).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоочередной задачей диагностики являлось выяснение степени тяжести панкреатита, поскольку это определяло дальнейшую лечебную тактику. Нами были выбраны следующие лабораторные прогностические тесты тяжелой формы панкреатита: повышение амилазы (в 3 раза), гипокальциемия < 2 ммоль/л, СРБ > 150 mg/l, прокальцитонин > 1,8 mg/l, рост Ht > 44%, эластаза > 300 mkg/l, гипергликемия более 10 ммоль/л, лейкоцитоз > 16000, ЛДГ > 600 mkg.

Показания к проведению оперативных вмешательств определялись с учетом фазового развития острого панкреатита, выраженности системной воспалительной реакции, наличие панкреатических и парапанкреатических жидкостных скоплений, наличие инфицированного панкреонекроза (локальный и распространенный), наличие осложнений (механическая желтуха, аррозивное кровотечение,

внутренние и наружные панкреатические свищи).

В первой фазе заболевания в зависимости от выявленных признаков билиарной гипертензии или наличия ферментативного перитонита, жидкостных скоплений выполнялись, как правило, миниинвазивные вмешательства. При этом выполнено 782 миниинвазивных вмешательства 645 больным: видеолaparоскопические – 608 (77,7%), пункционно-дренирующие (под УЗИ-контролем) – 102 (13,0%), эндоскопические – 38 (4,9%). Выполнялись, как одноэтапные, так и многоэтапные миниинвазивные вмешательства. Показанием к выполнению видеолaparоскопических вмешательств явились острые жидкостные скопления брюшной полости и сальниковой сумки с развитием ферментативного перитонита. Произведены следующие видеолaparоскопические вмешательства: санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, холецистостомия – 194 (31,9%), санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости – 259 (42,6%), холецистолитотомия, холецистостомия, санация и дренирование брюшной полости – 60 (9,9%), ЛХЭ, санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости – 49 (8,1%). Пункционно-дренирующие оперативные вмешательства выполнены больным с постнекротическими псевдокистами (при отсутствии интрапанкреатической гипертензии и связи полости кисты с протоковой системой ПЖ. Под УЗИ-контролем выполнено 102 (68,9%), под видеолaparоскопическим контролем – 46 (31,1%) вмешательств.

У пациентов с билиарным панкреатитом на фоне холедохолитиаза (вклиненный конкремент большого дуоденального сосочка) применены эндоскопические вмешательства. Выполнены следующие эндоскопические вмешательства: ЭПСТ – 12 (31,6%), ЭПСТ, холедохолитоэкстракция – 17 (44,7%), эндоскопическая баллонная дилатация – 9 (23,7%) больным. Раннее выполнение эндоскопических методик позволило снизить степень тяжести острого панкреатита или купировать приступ панкреатита.

Во второй фазе заболевания в зависимости от наличия инфицирования и развития гнойно-септических осложнений выполнялись, как миниинвазивные, так и открытые вмешательства с выполнением дренирования и некрсеквестрэктомии. Среди миниинвазивных вмешательств произведены минилапаротомии и

люмботомии – у 34 (4,3%). Доступ в забрюшинное пространство осуществлялся двумя способами – видеоскопический ретроперитонеальный доступ с некрсеквестрэктомией – 14 (41,2%) и открытый доступ – 20 (58,8%). Выявлены следующие гнойно-септические осложнения тяжелых форм острого панкреатита: инфицированный панкреонекроз у 189 (17,9%), инфицированный перипанкреонекроз – у 167 (15,8%), инфицированная псевдокиста – у 109 (12,5%) больных.

Одноэтапные открытые оперативные вмешательства выполнены 173 (19,8%), открытые многоэтапные – 56 (6,4%) больным, при этом выполнялись расширенные некрсеквестрэктомии. У пациентов с тяжелыми формами острого панкреатита проводилась интенсивная медикаментозная терапия: антибактериальная терапия (фторхинолоны III поколения, цефалоспорины IV поколения, карбопенемы), антисекреторная терапия (октра, улинастатин, сандостатин, октрестатин, октрайд, октреотид); ингибиторы желудочной секреции (эзонекса, контролок, проксиум, нексиум); противовоспалительная терапия (дексалгин, ксефокам, кетонал, кетанов, олфен); гепатопротекторная и антиоксидантная терапия (лодиксем, гептрал, гепаризин), адекватная инфузионная терапия (реосорбилакт, сорбилакт, ксилат, латрен).

Послеоперационная летальность составила – 16,24% (142 больных). Причинами летальности явились: острый панкреонекроз, забрюшинная флегмона, интоксикация – у 72 (50,7%), некротический перипанкреонекроз – у 37 (26,1%), интоксикация, полиорганная недостаточность – у 23 (16,2%), двусторонняя пневмония, сердечно-легочная недостаточность – у 8 (5,6%), ТЭЛА – у 2 (1,4%).

ВЫВОДЫ

1. Применение мониторинга лабораторных и инструментальных методов исследования в диагностике тяжелых форм острого панкреатита и его осложнений позволяет своевременно определить степень и объем некротических поражений поджелудочной железы и выработать хирургическую тактику.

2. Предложенный этапный подход в лечении больных с тяжелыми формами острого панкреатита с учетом фазового течения позволяет уменьшить количество осложнений, снизить послеоперационную летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shabunin AV, Arablinskiy AV, Lukin AY. Pancreatonecrosis. Diagnosis and treatment. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 89 p.
2. Dyuzheva TG, Dzhus EV, Shefer AV et al. The pancreatic necrosis configuration and acute pancreatitis differentiated treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013; 1 (18): 92–102.
3. Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA et al. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Moscow, Vidar-M, 2013, 384 p.

4. Andryuschenko VP, Andryuschenko DV, Andrushevska OY et al. Cytomorphological study of the cellular content of peripancreatic fluid in assessing the severity of the disease in acute pancreatitis complicated. *Klinicheskaya hirurgiya*. 2018; 85 (11): 9–12.
5. Prudkov MI, Galimzyanov FV. Evolution of infected pancreatic necrosis, topical diagnosis and treatment of purulent complications. *Annalyi hirurgicheskoy gepatologii*. 2012; 17 (2): 42–49.
6. Werge M, Novovic S, Schmidt PN et al. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016; 16 (5): 698–707. DOI: 10.1016/j.pan.2016.07.
7. Aranda-Narváez JM. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures. *World J Clin Cases*. 2014; 2 (12): 840. DOI: 10.12998/wjcc.v2.i12.840.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.7)С. Д. Химич¹, Ф. Т. Муравьев²¹Винницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова
Винница, Україна²Комунальне учреждение "Областная клиническая больница им. А. Ф. Гербачевского"
Житомир, УкраїнаS. D. Khimich¹, F. T. Muravyev²¹National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsya, Ukraine²Municipal institution «O. F. Herbachevsky Regional Clinical Hospital»
Zhytomyr, Ukraine

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЖЁЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Antibiotic prophylaxis of purulent and septic complications during surgical treatment of complicated gallstone disease on background of liver cirrhosis

Реферат

Цель исследования. Целью данного исследования была оценка рисков развития гнойно-септических осложнений при хирургическом лечении осложненных форм желчнокаменной болезни (ЖКБ) у пациентов на фоне цирроза печени и формирование основных принципов антибиотикопрофилактики у таких пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 247 пациентов с осложненными формами желчно-каменной болезни, которые были разделены на группу 1 (79 (31,98%) пациентов с сопутствующим циррозом печени) и группу 2 (168 (68,02%) пациентов без цирротических изменений печени). Стадия цирроза печени классифицировалась по системе Child-Turcotte-Pugh.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях лечение начиналось консервативно с обязательным дезинтоксикационным, антибактериальным и гепатопротекторным компонентом. В группе контроля у пациентов с острым калькулезным холециститом отдавалось предпочтение раннему оперативному вмешательству. Антибиотикопрофилактика назначалась при средней степени тяжести и

Abstract

Purpose of the study. The goal of this investigation was to determine the main risk factors in development of purulent and septic complications during surgical treatment of complicated gallstone disease on background of liver cirrhosis.

Materials and methods. We retrospectively reviewed medical records of 247 patients who undergone treatment in minimally invasive surgery centre of Zhytomyr regional clinical hospital during 2009–2018. All patients with complicated gallstone disease were divided in two groups: group 1 – patients with concomitant liver cirrhosis – 79(31,98%), and group 2 – patients without liver cirrhosis – 168 (68,02%). The inclusion criteria were presents of complicated gallstone disease (acute calculous cholecystitis, choledocholithiasis with obstructive jaundice and Mirizzi syndrome), and verified liver cirrhosis. Patients with oncological history, immunodeficiency and morbid obesity were excluded. Liver cirrhosis was staged by Child-Turcotte-Pugh system. In all cases patient's condition was assessed by APACHE II scoring system and patients with cirrhotic lesion were additionally analyzed by MELD score. Acute calculous cholecystitis was diagnosed in 185 patients: group 1 – 68(Child A – 36,

тяжелом течении острого холецистита с применением цефалоспоринов 2 и 3 поколения при средней степени тяжести. При тяжелом течении применяли защищенные цефалоспорины 3 поколения в комбинации с метронидазолом. В основной группе профилактика гнойно-септических осложнений проводилась осторожно из-за повышенного риска развития печеночно-почечной недостаточности. Ранняя деэскалационная антимикробная терапия обязательно применялась во всех случаях. Гнойно-септические осложнения возникали в 13,2% в основной группе и в 1,7% в группе контроля.

Выводы. Лечение пациентов с осложненными формами ЖКБ на фоне цирроза печени сопряжено с повышенным риском развития послеоперационных гнойно-септических осложнений

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, цирроз печени, антибиотикопрофилактика.

Child B – 31, Child C – 1), group 2 – 117 patients. The signs of choledecolithiasis with obstructive jaundice were present in 49 cases: group 1 – 7 (Child A – 5, Child B – 1, Child C – 1), group 2 – 42. Mirizzi syndrome was verified in 9 cases: group 1 – 2 (Child A – 1, Child B – 1, group 2 – 7).

Results and discussion. In all patients treatment was started in conservative way that included detoxic, antibacterial and hepatoprotective components. In group of control early operative tactic in cases with acute calculous cholecystitis was preferred. Antimicrobial prophylaxis was performed in cases of severe and moderate calculous cholecystitis with use of cephalosporines of 2 generation in moderate case, and protected cephalosporines of 3 generation in combination with metronidazol in severe. In main group providing of antimicrobial therapy was performed very carefully, because of higher risk of hepato-renal insufficiency. The early de-escalation therapy was mandatory performed. Purulent complications occurred in 13,2% of patient with liver cirrhosis in comparison with control group with 1,7% of complications.

Conclusion. The treatment of complicated gallstone disease in patients with liver cirrhosis is very risky in case of postoperative purulent complications. In case of Child A stage of cirrhosis the treatment is safe, and the incidents of purulent complications is the same like in the absence of cirrhosis. Administration of antibiotics in cirrhotic should be very careful because of higher risk of hepato-renal insufficiency. The early de-escalation therapy should be mandatory performed. The «gold» standard of empirical antimicrobial therapy is the use of cephalosporines of 2 and 3 generation.

Keywords: gallstone disease, cirrhosis, antimicrobial prophylaxis.

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Встречаемость конкрементов билиарной зоны определяется у 10–20% популяции [1, 5]. Несмотря на наличие колоссального опыта в лечении осложненных форм желчнокаменной болезни с использованием малоинвазивных хирургических вмешательств, в том числе и лапароскопической холецистэктомии, с четко сформулированными принципами и протоколами антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии, такие операции сопряжены с повышенным риском возникновения гнойно-септических осложнений у пациентов с сопутствующим циррозом печени [1–4]. Отсутствие четких принципов для проведения профилактики гнойно-септических осложнений в лечении осложненных форм желчнокаменной болезни у пациентов с циррозом печени, обуслав-

ливает высокую актуальность данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка рисков развития гнойно-септических осложнений и формирование главных принципов антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении осложненных форм желчнокаменной болезни у пациентов с циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы результаты лечения 247 пациентов, которые находились на лечении в центре малоинвазивной хирургии Житомирской областной клинической больницы им. О. Ф. Гербачевского за период с 2009 по 2018 годы. Критериями отбора пациентов, служило наличие осложненных форм

желчнокаменной болезни: острый калькулёзный холецистит, холедохолитиаз с обтурационной желтухой и синдром Мирризи. Из исследования были исключены пациенты с онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, морбидным ожирением. В зависимости от наличия сопутствующего цирроза печени все пациенты

были условно разделены на 2 группы. Основную группу (группа 1) составили 79 (31,98%) пациентов с сопутствующим циррозом печени. Группа 2 (контрольная) включала 168 (68,02%) больных – пациенты без цирротических изменений печени. Стадия цирроза печени классифицировалась по системе Child-Turcotte-Pugh (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по стадии цирроза

Стадия цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh	Количество пациентов, n (%)
Child A	42 (53,17%)
Child B	35 (44,3%)
Child C	2 (2,53%)

По нозологии разделение имело следующий характер: острый калькулёзный холецистит: 189 пациентов (группа 1 – 70 больных, группа 2 – 119 пациентов); холедохолитиаз с обту-

рационной желтухой – 49 пациентов (группа 1 – 7 пациентов, группа 2 – 42 пациентов); синдром Мирризи – 9 пациентов (группа 1 – 2 пациента, группа 2 – 7 пациентов) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов в соответствии с диагнозом

Диагноз	Основная группа			Группа контроля
	Child A	Child B	Child C	
Острый калькулёзный холецистит	38	31	1	119
Холедохолитиаз	5	1	1	42
Синдром Мирризи	1	1		7

Тяжесть состояния пациентов на этапе поступления и обследования оценивалась по системе APACHE II. Пациенты с установленным диагнозом цирроза печени оценивали по системе MELD (Model of End Stage Liver Disease). Всем пациентам проводились стандартные лабораторные методы обследования с акцентом на состояние свертываемой системы крови, признаки гиперкатаболизма и оценки хронической печеночной недостаточности, особенно у пациентов с циррозом печени. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости дополнялось проведением эластографии в случае верифицированного цирроза печени. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась с обязательной оценкой варикозных изменений желудочно-кишечного тракта и оценкой портальной гипертензии. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магниторезонансная холангиопанкреатография проводилась по показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам лечение начиналось с консервативной терапии, включающей дезинтоксикационный, гепатопротекторный и антибактериальный компонент. Пациентам с декомпенсированной стадией цирроза

консервативная терапия дополнялась нутритивной поддержкой. В группе пациентов с острым калькулёзным холециститом без сопутствующего цирроза печени предпочтение отдавалось раннему оперативному вмешательству. Антимикробная профилактика назначалась в случаях острого холецистита средней степени тяжести и при тяжелом течении. Эмпирически назначались препараты цефалоспоринового ряда 2 поколения. При тяжелых формах – защищенные цефалоспорины 2–3 поколения в комбинации с метронидазолом. При холедохолитиазе антибиотикопрофилактика проводилась только в случае клиники холангита. Спектр оперативных вмешательств и тип антимикробной профилактики, проведенные в группе 2, представлен в таблице 3.

В основной группе исследование оперативные вмешательства применялись у 75 пациентов. На фоне интенсивной консервативной терапии у 3 пациентов наступил регресс клиники, и пациенты были выписаны из стационара (Child B – 2, Child C – 1). У 1 пациента с множественными конкрементами билиарных путей на фоне консервативной терапии наступила смерть, причиной которой служил билиарный сепсис и синдром полиорганной недостаточности. Спектр оперативных вмешательств и тип антибактериальной профилактики представлен в таблице 4.

Таблиця 3

Спектр оперативних втручань і тип антибіотикопрофілактики в групі контролю

Тип оперативного втручання	Антибіотикопрофілактика	n (%)
Лапароскопічна холецистектомія	Цефалоспорины 2 покоління Захищені цефалоспорины 3 покоління + метронідазол Меропенемы + метронідазол	64 (51,6%) 59 (47,6%) 1 (0,8%)
Конверсійна холецистектомія	Захищені цефалоспорины 3 покоління+метронідазол	1
ЛХЕ + ушивання холецистодуоденального свища	Захищені цефалоспорины 3 покоління+метронідазол	1
ЛХЕ з ушиванням холецистохоледохеального свища на зовнішньому каркасному дренажі	Цефалоспорины 2 покоління	2
ЛХЕ, холедохолітомія, зовнішнє дренирування холедоха	Цефалоспорины 2 покоління Цефалоспорины 2 покоління + метронідазол	10 (83,3%) 2 (16,7%)
ЕРХПГ + ПСТ + літоекстракція, ЛХЕ	Цефалоспорины 2 покоління Цефалоспорины 2 покоління+метронідазол	26 (92,9%) 2 (7,1%)

Таблиця 4

Спектр оперативних втручань і тип антибіотикопрофілактики в основній групі

Тип оперативного втручання	Антибіотикопрофілактика	n (%)
ЛсХЕ	Цефалоспорины 3 покоління Захищені цефалоспорины 3 покоління + метронідазол	21 (31,8%) 45 (68,2%)
Конверсійна холецистектомія	Захищені цефалоспорины 3 покоління + метронідазол	4 (100%)
Лапаротомія, холецистектомія, холедохолітоекстракція, холедохоскопія, зовнішнє дренирування холедоха	Захищені цефалоспорины 3 покоління + метронідазол	3
ЕПСТ+літоекстракція, ЛХЕ	Цефалоспорины 2 покоління	3
Холецистостомія під УЗ-контролем	Захищені цефалоспорины 3 покоління	1

Отличительными особенностями в назначении антибіотикопрофілактики при циррозе печені является скомпрометированная імунна система пацієнта, а также повышенный ризик розвитку гострої печеночно-почечної недостаточності на фоні застосування антибактеріальних препаратів. В нашій практиці застосовувався метод ранньої дезскалаційної терапії, а також обмеження тривалості антибактеріальної терапії до 5–7 днів. Контроль над швидкістю клубочкової фільтрації здійснювався щодня.

На фоні проводимого лікування у 9 пацієнтів (13,2%) 1-ї групи, у яких застосовувалася активна хірургічна тактика, спостерігалися різного характеру гнійно-септичні ускладнення, серед яких переважають пацієнти з стадією циррозу Child B – 8. Ускладнення мали наступний характер: нагноєння післяопераційної рани – 4 пацієнта, формування абсцеса печінки – 1, абсцеси печінки з розвитком септичної полісегментарної пневмонії і синдромом поліорганної недостаточності (СПОН) – 1, персистируючий асцит – 3. Порівняючи з контрольною групою післяопераційні

гнійно-септичні ускладнення, в якій спостерігалися в 5 випадках (2,9%). В одному випадку у пацієнта з деструктивним холециститом і сформованим паравезикальним абсцесом в післяопераційному періоді розвинувся правосторонній піддіафрагмальний абсцес і правостороння емпієма плеври. У 1 пацієнта післяопераційний період ускладнився розвитком правосторонньої полісегментарної пневмонії. В 3 випадках мали місце інфіковані сероми післяопераційних ран.

ВИВОДИ

1. Лікування пацієнтів з ускладненими формами жовчнокам'яної хвороби на фоні циррозу печінки (Child B, Child C) супроводжено з підвищеним ризиком розвитку післяопераційних ускладнень.

2. При стадії циррозу Child A, ризик порівняти з лікуванням ускладнених форм ЖКБ без супутнього циррозу.

3. Назначення антибактеріальних препаратів у пацієнтів з циррозом печінки з метою терапії і профілактики повинно бути зваженим, з пред-

варительной оценкой выделительной функции почек и оценкой печеночной недостаточности.

4. Ранняя деэскалационная антибиотикотерапия и предотвращение развития полирезистентных штаммов бактерий должна занимать одно из ведущих звеньев при определе-

нии тактики антибиотикотерапии на фоне цирроза печени.

5. «Золотым стандартом» в назначении эмпирической антибиотикопрофилактики у пациентов с циррозом печени следует считать цефалоспорины 2–3 поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM et al. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholecystolithiasis. *Br J Surg* 2013; 100 (2): 209–216. DOI: 10.1002/bjs.8911.

2. Machado NO. Laparoscopic Cholecystectomy in Cirrhotics. *JSLs* 2012; 16 (3): 392–400. DOI: 10.4293/108680812X13462882736493.

3. Okamoto K, Suzuki K, Takada T et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*

2018; 25 (1): 55–72. DOI: 10.1002/jhbp.516.

4. Pinheiro RS, Waisberg DR, Lai Q et al. Laparoscopic cholecystectomy and cirrhosis: patient selection and technical considerations. *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2017; 2: 35. DOI: 10.21037/ales.2017.01.08.

5. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Descriptive review of acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative epidemiological study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017; 24 (6): 319–328. DOI: 10.1002/jhbp.450.

Стаття надійшла до редакції 03.05.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.3](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.3)**В. А. Вовк**Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня»
Харків, Україна**V. A. Vovk**Municipal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital»
Kharkiv, Ukraine

ОСОБЛИВОСТІ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛАНГІТІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕХАНІЗМУ ЙОГО РОЗВИТКУ

Features of surgical tactics in acute cholangitis depending from the mechanism of its development

Реферат

Мета дослідження. Поліпшення результатів лікування гострого холангіту шляхом удосконалення хірургічної тактики в залежності від механізму його розвитку.

Матеріали та методи. Результати аналізу 135 хворих з гострим холангітом жовчнокам'яного походження. У 18 (13,3%) з цих пацієнтів гострий холангіт супроводжувався гострим деструктивним холециститом, у 7 (5,2%) – холангіт ускладнився формуванням абсцесів печінки. Ендоскопічні транспапільярні втручання проведені 132 (97,8%) пацієнту, лапароскопічні операції – 105 (7,8%). Загалом, 135 хворим виконано 248 етапів хірургічного лікування. Одноетапне лікування холангіту проведено 33 пацієнтам, двоетапне – 91 хворим, трьохетапне – 11 пацієнтам.

Результати. Ускладнення після ендоскопічних та лапароскопічних втручань виникли у 17 (12,6%) хворих. Ускладненнями після ендоскопічних втручань були кровотеча з папілотної рани – 4, гострий панкреатит – 3; після лапароскопічних втручань – ускладнення з боку післяопераційних ран – 6, необхідність конверсії – 5. Померло 2 (1,5%) хворих, причиною смерті в обох випадках став сепсис.

Висновок. Висхідний та міхуровий механізми розвитку гострого холангіту при жовчнокам'яній хворобі вимагають різної послідовності етапів застосування ендоскопічних транспапільярних та лапароскопічних хірургічних втручань. Диференційована тактика в залежності від причини виникнення гострого холангіту сприяє зниженню травматичності оперативного лікування та поліпшенню його результатів.

Abstract

Purpose of the study. Improvement of acute cholangitis treatment by improving surgical tactics, depending on the mechanisms of acute cholangitis development.

Materials and methods. Analysis of 135 patients with gallstone origin acute cholangitis. In 18 (13,3%) of these patients, acute cholangitis was accompanied by acute destructive cholecystitis; in 7 (5,2%) cholangitis was complicated by liver abscesses formation. Endoscopic transpapillary intervention was performed on 132 (97,8%) patients, and laparoscopic operations – 105 (7,8%). Totally, among 135 patients were 248 stages of surgical treatment. One-stage treatment for cholangitis was performed in 33 patients, 2 stage – 91 patients, and three stages – 11 patients.

Results. Complications after endoscopic and laparoscopic interferences occurred in 17 (12,6%) patients. Complications after endoscopic interventions were bleeding from papilla – 4, acute pancreatitis – 3; after laparoscopic interventions – inflammatory complications of postoperative wounds – 6, conversion – 5. Died 2 (1,5%) patients, the cause of death in both cases was sepsis.

Conclusion. The ascending and bladder mechanisms of acute cholangitis development with cholelithiasis require a different sequence of stages of endoscopic transpapillary and laparoscopic surgical interventions. Differentiated tactics, depending on the cause of acute cholangitis, contribute to reducing the trauma of surgical treatment and improving its results.

Ключові слова: гострий холангіт, жовчнокам'яна хвороба, механічна жовтяниця, лапароскопія, ендоскопія.

Keywords: acute cholangitis, cholelithiasis, mechanical jaundice, laparoscopy, endoscopy.

ВСТУП

Гострий холангіт є системним проявленням гострої біліарної інфекції, яке є небезпечним для життя і вимагає негайного лікування. Це захворювання характеризується гострим запаленням та інфекцією в жовчних протоках [1]. Розвиток гострого холангіту включає два фактори: збільшення бактерій в жовчній протоці і підвищений внутрішньопротоковий тиск в жовчній протоці, що дозволяє транслювати бактерії або ендотоксини в судинну і лімфатичну системи. Через свої анатомічні характеристики біліарна система піддається підвищеному внутрішньопротоковому тиску. При гострому холангіті жовчні протоки з підвищеним внутрішньопротоковим біліарним тиском мають тенденцію ставати більш проникними для транслокації бактерій і токсинів. Цей процес призводить до серйозних і смертельних інфекційних процесів, таких як абсцес печінки і сепсис [2]. Серед усіх випадків гострого холангіту питома вага тяжкого перебігу в середньому складає 12,3% (по різним даним від 7 до 25,5%). Летальність при гострому холангіті складає 2,7–10% [3].

Серед причин біліарної обструкції, яка призводить до розвитку холангіту, найбільш вагомими є холедохолітиаз, доброякісний біліарний стеноз, стриктура біліарного анастомозу, стеноз злоякісними захворюваннями [4]. Найчастішою причиною є холедохолітиаз, але останнім часом зростає частота гострих холангітів, викликаних злоякісними захворюваннями та склерозуючим холангітом. Повідомляється, що на злоякісні захворювання припадає близько 10–30% випадків гострого холангіту [5].

Лікувальні заходи при гострому холангіті включають обов'язкове дренивання жовчовивідних шляхів, антибактеріальну та загальну підтримуючу терапію [6]. Найважливішою складовою надання медичної допомоги при гострому холангіті є біліарне дренивання, яке здійснюється при оперативному втручанні, ендоскопічно транспапільярно та черезшкірно транспечінково. З цих методів відкриті хірургічні втручання супроводжуються найвищим рівнем смертності [7]. Останнім часом летальність від гострого холангіту знизилася внаслідок розвитку черезшкірного транспечінкового холангідренування та ендоскопічного транспапільярного жовчного дренивання [8]. Тим не менш, гострий холангіт стає смертельним, якщо його не лікувати своєчасно і адекватно. Також лікування гострого холангіту передбачає усунення етіологічного фактору, що став причиною виникнення запального процесу в жов-

човивідних шляхах.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Поліпшення результатів лікування гострого холангіту шляхом удосконалення хірургічної тактики в залежності від механізму його розвитку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В представленому дослідженні представлені результати аналізу 135 хворих з гострим холангітом жовчнокам'яного походження. У всіх пацієнтів діагноз підтверджено клінічно, інструментально та результатами візуального та бактеріологічного дослідження жовчі. У 18 (13,3%) з цих пацієнтів гострий холангіт супроводжувався гострим деструктивним холециститом, у 7 (5,2%) – холангіт ускладнився формуванням абсцесів печінки. Лікування цих пацієнтів проведено ендоскопічно транспапільярно та лапароскопічно. Ендоскопічні транспапільярні втручання проведені 132 (97,8%) пацієнту, лапароскопічні операції – 105 (7,8%). Ендоскопічні втручання не проводились 3 (2,2%) хворим, у яких достатній лікувальний ефект досягнутий тільки лапароскопічно. В той же час тільки за допомогою ендоскопічних транспапільярних втручань допомога надана пацієнтам, яким холецистектомія вже виконана раніше або при відмові від холецистектомії. Загалом, 135 хворим виконано 248 етапів хірургічного лікування. Одноетапне лікування холангіту проведено 33 пацієнтам, двоетапне – 91 хворим, трьохетапне – 11 пацієнтам.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В процесі лікування 135 пацієнтів ускладнення після ендоскопічних та лапароскопічних втручань виникли у 17 (12,6%) хворих. Ускладненнями після ендоскопічних втручань були кровотеча з папілотомної рани – 4, гострий панкреатит – 3; після лапароскопічних втручань – запальні ускладнення з боку післяопераційних ран – 6, необхідність конверсії – 5. Померло 2 (1,5%) хворих, причиною смерті в обох випадках став сепсис.

На підставі проведеного дослідження в клінічні практики розвиток гострого холангіту при жовчокам'яній хворобі внаслідок часткової або повної обструкції біліарних шляхів має два основних шляхи розвитку: висхідний, міхуровий та їх поєднання.

I. Висхідний шлях із дванадцятипалої киш-

ки, який реалізується в наступні етапи:

1. Ексудативний:

- пошкодження епітелію жовчних проток різко збільшеною концентрацією жовчних кислот та виникнення ексудативного процесу;

- збільшення внутрішньопротокового тиску на фоні ексудації епітелію жовчних проток;

- зниження виділення печінкою жовчних кислот внаслідок збільшення внутрішньопротокового тиску.

2. Бактеріальний:

- зниження бактеріцидних властивостей жовчі внаслідок зменшення концентрації жовчних кислот на фоні вираженої ексудації та зниження виділення печінкою жовчних кислот;

- розвиток в жовчних шляхах ретроградної інфекції внаслідок зниження бактеріцидних властивостей жовчі, що ще більш підвищує ексудативні процеси та збільшує внутрішньопротоковий тиск;

- проникнення бактеріальних агентів в регіонарний кровотік внаслідок високого внутрішньопротокового тиску.

II. Перехід запального процесу із жовчного міхура при потраплянні інфікованого вмісту жовчного міхура в гепатікохоледох. Перехід запального процесу із жовчного міхура з гнійним вмістом в холедох виникає при деблокуванні міхурової протоки на фоні жовчнокам'яної хвороби з емпіємою жовчного міхура. В сучасних умовах цей вид інфікування загальної жовчної протоки в патогенезі холангіту має самостійне значення за наявності повного або часткового порушення прохідності холедоху дистальніше міхурової протоки. При відсутності порушень процесів жовчоутворення та жовчовиділення бактеріальні агенти швидко знешкоджуються жовчю та видаляються її потоком в дванадцятипалу кишку.

При висхідному механізмі розвитку гострого холангіту больовий синдром нетривалий при якому розвивається та швидко прогресує механічна жовтяниця, досягаючи рівнів вищих, за 100–150 мкмоль/л, після чого виникає підвищення температури тіла до 38°C і вище та прояви інтоксикації. При ультразвуковому дослідженні товщина стінки жовчного міхура до 5 мм.

При міхуровому механізмі розвитку гострого холангіту спочатку виникає клінічна картина гострого холециститу з підвищенням температури тіла до 38°C і вище з проявами інтоксикації. Під впливом консервативного лікування больовий синдром зменшується та виникає механічна жовтяниця з повільним підвищенням рівню білірубину крові до 100 мкмоль/л. При ультразвуковому дослідженні стінка жовчного міхура товща за 5 мм, з ознаками розшарування та деструкції.

Відповідно до механізму розвитку гострого холангіту застосована різна послідовність етапів хірургічного лікування гострого холангіту, обу-

мовленого жовчокам'яною хворобою. При висхідному механізмі розвитку холангіту лікування починали з ендоскопічного транспапілярного втручання з метою дренування загальної жовчної протоки та холедохолітоекстракції (при необхідності – з літотріпсією). Якщо спроби видалення конкрементів із загальної жовчної протоки були безуспішними, заводили стент проксимальніше місця знаходження обтуруючого конкремента для забезпечення відтоку жовчі. В подальшому, наступним етапом в строки до 7 діб проводили лапароскопічну холецистектомію. Для проведення другого етапу достатнім було зниження рівня загального білірубину крові нижче 35 мкмоль/л.

При міхуровому механізмі розвитку гострого холангіту ситуація вимагає не тільки швидкого вирішення питання дренування жовчовивідних шляхів, а й усунення жовчного міхура з деструктивно зміненими стінками.

У тяжких пацієнтів з вираженою супутньою патологією на першому етапі лікування в такій ситуації доречним є черезшкірне дренування жовчного міхура. В інших випадках виникає питання, що проводити в першу чергу: ендоскопічну папілосфінктеротомію з дренуванням загальної жовчної протоки чи холецистектомію (лапароскопічно чи відкритим способом) з дренуванням жовчної протоки чи виконувати ці втручання одночасно?

В першу чергу виконували холецистектомію у випадках деструкції стінки жовчного міхура з наявністю паравезикальних та піддіафрагмальних або підпечінкових рідинних скупчень. Також, першим етапом виконувалась холецистектомія при деструктивному холециститі та рівні загального білірубину до 100 мкмоль/л. Практика показала, що відкрите хірургічне втручання в таких випадках має небагато переваг у порівнянні з лапароскопічним методом при умові виконання дренування гепатікохоледоху. При оперативному лікуванні гострого холангіта на першому етапі не обов'язково прагнути до повного видалення конкрементів із загальної жовчної протоки. Достатнім є усунення життєвонебезпечних факторів (гнійні утворення, деструктивний жовчний міхур, біліарна гіпертензія), що цілком вдається виконати лапароскопічно. При достатньому дренуванні гепатікохоледоху конкременти із загальної жовчної протоки можна видалити пізніше ендоскопічно при папілосфінктеротомії.

При деструктивно зміненому жовчному міхурі та гострому холангіті та високому рівні білірубину крові (> 100 мкмоль) папілосфінктеротомію та лапароскопічну холецистектомію виконували одночасно, або через невеликий часовий проміжок (до 2 діб). В послідовності хірургічних втручань першим виконувалось ендоскопічне транспапілярне дренування загальної жовчної протоки.

ВИСНОВКИ

Висхідний та міхуровий механізми розвитку гострого холангіту при жовчнокам'яній хворобі вимагають різної послідовності етапів застосування ендоскопічних транспапі-

лярних та лапароскопічних хірургічних втручань. Диференційована тактика в залежності від причини виникнення гострого холангіту сприяє зниженню травматичності оперативного лікування та поліпшенню його результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20 (1): 8–23. DOI: 10.1007/s00534-012-0564-0.
2. Yeom DH, Oh HJ, Son YW, Kim TH. What are the risk factors for acute suppurative cholangitis caused by common bile duct stones? *Gut Liver.* 2010; 4 (3): 363–367. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.363.
3. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19 (5): 548–556. DOI: 10.1007/s00534-012-0537-3.
4. Kiriyaama S, Takada T, Strasberg SM et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos) *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20 (1): 24–34. DOI: 10.1007/s00534-012-0561-3.
5. ASGE Standards of Practice Committee. Chathadi KV, Chandrasekhara V, Acosta RD et al. The role of ERCP in benign diseases of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81 (4): 795–803. DOI: 10.1016/j.gie.2014.11.019.
6. Costamagna G, Boškoski I. To drain or not to drain? That is the question. *Dig Dis Sci.* 2013; 58 (Issue 6): 1454–1456. DOI: 10.1007/s10620-013-2633-x.
7. Elhanafy E, Atef E, El Nakeeb A et al. Mirizzi syndrome: how it could be a challenge. *Hepato-Gastroenterology.* 2014; 61 (133): 1182–1186.
8. Gomi H, Solomkin JS, Takada T et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013; 20 (1): 60–70. DOI: 10.1007/s00534-012-0572-0.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.4](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.4)

М. Д. Желіба¹, А. В. Верба², Г. Л. Богуш³, І. П. Марцинковський³, В. М. Кондратюк³, В. П. Ковальчук¹,
О. О. Фомін³, Н. С. Фоміна¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Вінниця, Україна

²Міністерство оборони України
Київ, Україна

³Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону
Вінниця, Україна

M. D. Zheliba¹, A. V. Verba², H. L. Bohush³, I. P. Martsynkovskyy³, V. M. Kondratyuk³, V. P. Kovalchuk¹,
A. A. Fomin³, N. S. Fomina¹

¹National Pirogov Memorial Medical University
Vinnytsya, Ukraine

²Ministry of Defense of Ukraine
Kyiv, Ukraine

³Military Medical Clinical Center of Central Region
Vinnytsya, Ukraine

МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РАНОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ПОТЕРПІЛИХ ВНАСЛІДОК БОЙОВИХ ДІЙ ТА ЇЇ КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ З ЗАСТОСУВАННЯМ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ

Microbiological aspects of limbs wound infection
and its complex treatment with the use of vacuum-therapy
in persons injured in war actions

Реферат

Актуальність. Проблеми лікування постраждалих з вогнепальними пораненнями визначається появою осередків збройних конфліктів на сході України з застосуванням сучасних засобів ведення бойових дій. В структурі санітарних втрат під час АТО переважну більшість (62,5%) становлять поранення кінцівок (нижніх – 37%, верхніх – 25,5%), у 35–40% вони супроводжуються переломами кісток. Самим небезпечним ускладненням поранень є розвиток гнійної інфекції.

Мета дослідження. Вивчити особливості мікробного пейзажу бойових вогнепальних поранень кінцівок для оцінки його значення у розвитку інфекційних ускладнень та покращити результати комплексного лікування шляхом застосування вакуумних пов'язок.

Матеріали та методи. В роботі використані клінічні, мікробіологічні та цитологічні дослідження для контролю перебігу ранового процесу у 162 постраждалих з вогнепальними

Abstract

Relevance. Topicality treatment problem of injured with gunshot wounds determined of the emergence of centers of armed conflict in eastern Ukraine with the use of modern methods of warfare. In the structure of sanitary losses during antiterrorist operation the overwhelming majority (62,5%) belongs to wounded limbs (lower – 37%, upper – 25,5%), in 35–40% of cases they are accompanied by fractures of the bones. The most dangerous complication of injuries is the development of purulent infection.

Purpose of the study. Of research is the study of the specifics of the microbial picture of the fighting gunshot wounds of the limbs for rate its significance in the development of infectious complications and improvement of the results of complex treatment by the use of vacuum bandages.

Materials and methods. In this work clinical, microbiological and cytological studies were used to control the course of the wound process

пораненнями кінцівок з наступною статистичною обробкою отриманих результатів.

Результати. Мікробіологічні дослідження ран показали, що основними представниками бактеріальних культур є грамнегативні неферментуючі палички (68%), які у 53% випадків представлені *Acinetobacter* spp. і в 15% випадків *Pseudomonas* spp. Грампозитивні коки виявлено у 24% висівів. Із загальної кількості виділених з рани ізолятів, незалежно від термінів забору матеріалів після поранення, переважна більшість (79,5%) характеризувалася полірезистентністю до антибіотиків. Найвищим рівнем резистентності володіли штами грамнегативних неферментуючих паличок. Застосування вакуумних пов'язок на рану справило позитивний вплив на перебіг ранового процесу і скоротило терміни загоєння та підготовки ран до пластичного закриття.

Висновки. У нинішньому військовому конфлікті домінуюча мікрофлора вогнепальних ран представлена акінетобактеріями та псевдомонадами, стійкими до більшості антибіотиків. Застосування вакуумної терапії сприяє прискоренню процесів очищення і регенерації рани, скорочує терміни лікування.

Ключові слова: мікрофлора вогнепальних ран, вакуум-терапія вогнепальних ран.

in 162 victims with gunshot wounds of limbs followed by statistical processing of the results.

Results. Microbiological examination of wounds showed that the main representatives of bacterial cultures are gram-negative non-fermenting sticks (68%), which in 53% of cases are *Acinetobacter* spp. and in 15% of cases *Pseudomonas* spp. Gram-positive Cocci were detected in 24% of the seedlings. Of the total number of isolates isolated from the wound, regardless of the timing of the receipt of materials after injury, the majority (79,5%) was characterized by resistance to antibiotics. Strains of gram-negative non-fermentative sticks possessed the highest level of resistance. The application of vacuum wound dressings has had a positive effect on the wound process and shortened the time of healing and wound preparation to a plastic closure.

Conclusion. In the current military conflict, the dominant microflora of gunshot wounds is represented by acinetobacter and pseudomonas, which are resistant to most antibiotics. The use of vacuum therapy helps accelerate the processes of cleansing and regeneration of the wound shortens the timing of treatment.

Keywords: microflora of gunshot wounds, vacuum therapy of gunshot wounds.

ВСТУП

Головне положення воєнно-польової хірургії полягає у тому, що вогнепальна рана завжди містить первинну змішану мікробну флору (первинне мікробне забруднення), а також некротичні тканини, які є сприятливим середовищем для розвитку інфекційного процесу [1]. Проте мікробне забруднення рани ще не є її інфекційним ускладненням.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 44–61% пацієнтів із вогнепальними пораненнями розвивається ранова інфекція [2]. Нажаль, найчастіше внаслідок впливу умов навколишнього середовища, методів лікування, нераціональної протимікробної терапії на різних етапах евакуації пораненого, рани заселяються нозокоміальною мікрофлорою. Чисельні дослідження стверджують, що у більшості ці інфекційні ускладнення спричиняють бактерії, які здатні прикріплюватися до поверхонь та утворювати полімікробні товариства, відомі як біоплівки [3]. Існування у вигляді біоплавок супроводжується значними змінами експресії генів та синтезу додаткових протеїнів, що проявляється резистентністю до антисептичних речовин та факторів імунного захисту [4]. Подолання полірезистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів та їх діагностика є складним завданням для практичної медицини та мікробіології.

Тенденцією сьогодення в хірургічних стаці-

онарах України є зростання частки неферментуючих грамнегативних паличок серед етіологічних чинників госпітальних інфекційних ускладнень [5]. Наявність полірезистентності ранових ізолятів, встановлення фактів об'єднання декількох штамів у однакові фенотипи резистентності, що виявляються у географічно віддалених госпіталах, вказують на те, що сучасні бойові поранення контамінуються спорідненими клональними популяціями, які мають єдине джерело походження, найбільш імовірно госпітальне [6, 7].

У зв'язку з цим антибактеріальна профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень повинна починатися з базового рівня медичної допомоги. При виникненні гнійних ускладнень основою лікування є етапні хірургічні обробки з раннім закриттям рани (переважно первинно-відстроченим швом) у поєднанні з активним дрениванням [1].

На сьогоднішній день до найбільш ефективного методу активного дренивання відноситься застосування VAC-терапії (Vacuum-assisted closure) – лікування ран в умовах зниженого тиску (вакуумних пов'язок).

Патогенетичним обґрунтуванням застосування вакуум-терапії є можливість отримання основних позитивних лікувальних ефектів: видалення мікробних тіл і недоокислених продуктів розпаду тканин, якісне очищення рани від ранового детриту і забруднень (комплексний ефект), зниження інтерстиціального набряку тканин, поліпшення

лімфо- і кровообігу (позаклітинний ефект), посилення ангіонеогенезу, формування грануляцій, клітинний синтез (клітинний ефект).

В основі позитивної дії застосування вакуум-терапії у лікуванні гнійно-запальних процесів м'яких тканин А. Б. Ларичев и соавт. вважають півтора кратне, до $30,4 \pm 1,8$ одиниць, посилення мікроциркуляції в зоні запалення [8]. У зв'язку з цим при поєднанні внутрішньовенного уведення антибіотиків і вакуумних пов'язок значно підвищується концентрація антибіотиків у ділянці рани.

Простота у використанні й продемонстрована попередніми дослідженнями ефективність виставляють застосування пов'язок з негативним тиском у лікуванні вогнепальних ран у досить вигідному світлі. Але, тим не менше, вплив вакуум-терапії на ранове забруднення чи зараження різними видами бактеріальної флори є досить спірним. В одних роботах стверджують, що бактеріальне навантаження у рані, обробленій вакуумом зменшується, результати інших досліджень показують, що застосування вакууму достовірно не впливало на очищення рани від мікроорганізмів [9–13]. Таким чином, на даний момент не існує загального консенсусу відносно впливу негативного тиску на бактеріальне навантаження рани [14–16].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити особливості мікробного пейзажу бойових ран кінцівок та вплив вакуумної терапії на результати комплексного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі використані результати обстеження і лікування 262 постраждалих від бойових дій на сході України, які знаходилися на лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Центрального регіону (ВМКЦЦР, Вінниця). Усі постраждали чоловічого роду віком від 20 до 55 років, середній вік $33,2 \pm 8,9$. Пацієнти були доставлені до ВМКЦЦР на 3–20 добу від отримання травми. На етапах евакуації усім потерпілим проводилася хірургічна обробка ран і вводилися антибіотики. У 262 потерпілих було 623 рани в різних ділянках кінцівок, з них вибухові (уламкові) – 523 (83,9%) і 100 (16,1%) – вогнепальні (кульові). Верхні кінцівки були уражені у 82 (31,3%) пацієнтів, нижні – у 180 (68,7%).

При надходженні до ВМКЦЦР всі пацієнти отримували повний комплекс діагностично-лікувальних заходів згідно вимог до четвертого рівня медичної допомоги.

Збір матеріалу з ран для мікробіологічного дослідження проводився в день поступлення і в процесі лікування, за стандартними методиками. Посів проводили на поживні середовища для виділення аеробних бактерій. Фенотипова іденти-

фікація проводилася за допомогою автоматизованої системи VITEK® 2 Biomerieux. Чутливість виділених культур до антибіотиків визначали диско-дифузним методом. Антибактеріальні засоби для визначення чутливості кожного мікроорганізму були відібрані на основі госпітальної політики по застосуванню антибіотиків. Динаміку видового складу мікрофлори в ранах визначали у 49 постраждалих залежно від терміну після травми.

Клінічний матеріал базується на проспективному аналізі результатів лікування 110 стаціонарних хворих з ізольованими ранами м'яких тканин. В залежності від методів лікування ран пацієнти були поділені на 2 групи. Першу (основну) групу склали 56 пораних, у яких комплекс лікування рани доповнювався застосуванням вакуумних пов'язок (вакуум-терапії). До другої (контрольної) групи було включено 54 пораних, яким метод вакуум-терапії не застосовувався.

Вакуумна-терапія ран проводилася апаратом For you СТАН зі створенням негативного тиску в рані на рівні -125 мм рт. ст. у режимі nonstop. У 12 пацієнтів було застосовано поєднання дренажно-промивної та вакуум-системи (вакуум-промивної системи). Критерії для припинення вакуумної-терапії: повне очищення ран від гнійно-некротичних мас, утворення грануляцій. Термін лікування був від 5 до 25 дів, залежно від розмірів дефекту м'яких тканин.

Для контролю перебігу ранового процесу застосовані клінічні критерії (термін очищення рани, появи грануляцій, крайової епітелізації), мікробіологічне дослідження з визначенням кількісної динаміки мікробних тіл в ексудаті та цитологічні дослідження мазків-відбитків з поверхні рани. Дослідження проводилися, за загальноприйнятими методами.

Показаннями до накладання вторинних швів або проведення аутодермопластики були задовільний стан пацієнта, відсутність ознак ранової інфекції, наявність у рані здорових грануляцій. Питання про вибір методу знеболення при виконанні перев'язок і оперативних втручань, як в основній, так і в контрольній групах вирішувалися індивідуально в залежності від конкретної клінічної ситуації.

Статистична обробка отриманих даних (описова статистика) виконана з використанням програми MS Excel. Аналізовані кількісні дані представлені, як «Середнє \pm стандартне відхилення» ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 49 пацієнтів із 57 бойових ран кінцівок було виконано 128 бактеріальних посівів. Впродовж першого тижня після поранення 28, другого – 35, третього – 32, четвертого 19 і п'ятого – 14. Із 128 висівів виявили ріст бактерій у 100 (78,1%). Отримано 117 бактеріальних культур, із них у монокультурах 87,7% від загалу. За частотою

висівання перше місце посідають грамнегативні неферментуючі палички (68%), які у 53% представлені *Acinetobacter spp* і у 15% випадків *Pseudomonas spp*. Грампозитивні коки виявлено у 24% висівів, з них 10% належали роду *Enterococcus*, а 14% – до роду *Staphylococcus*. У видовому складі мікрофлори ран у перший тиждень після поранення переважали стафілококи (36,8%). Грамнегативні палички виділено у 21,1% випадків.

На другий тиждень після поранення переважали грамнегативні паличкові бактерії (85,7%), з них частка ентеробактерій була невисокою (7,1%). Найчастіше (78,6%) висівалися неферментуючі палички. У цей період зросла частка виділення із ран асоціації мікроорганізмів. Якщо у перший тиждень після поранення асоціація бацил зі стафілококом спостерігалася у 10,5% випадках, то на другий – 21,4%. У період з другого по четвертий тиждень асоціації складалася з акінетобактерій і клебсієл або неферментуючих паличок і ентерококів.

У проведених нами раніше дослідженнях було встановлено, що бойові рани характеризуються тривалим до загоювання перебігом, який ускладнюється гнійно-запальними процесами, спричиненими бактеріями, здатними утворювати біоплівки, і резистентними до більшості антибіотиків [7].

Із загальної кількості виділених із ран ізолятів, незалежно від термінів забору матеріалу після поранення, переважна більшість (79,5%) характеризувалася полірезистентністю до антибіотиків. Найвищим рівнем резистентності володіли штами грамнегативних неферментуючих паличок. *Acinetobacter spp* були стійкі до більшості із протестованих антибіотиків але чутливі до поліміксину В і колістину. Високою резистентністю до антибіотиків характеризувалися штами *P. Aeruginosa*, виділені у ВМКЦЦР. Турбує той факт, що до препаратів, які, в межах своїх класів, відрізняються наявністю антипсевдомонадної активності стійкість виявляло близько 75%. Всі ізоляти ентеробактерій мали 100% стійкість до різних поколінь цефалоспоринов, пеніцилінів, фторхінолонів. Виявляли

чутливість до амікацину, цефалперазону, захищеного сульбактамом, колістину і мали помірну стійкість до меропенему. Усі виділені штами *E. Faecalis* були чутливі до ванкоміцину, лінезоліду, піперациліну-тазобактаму та стійкими до гентаміцину (83,3%), доксицикліну (100%), меропенему (83,3%), іміпенему (50%), ципрофлоксацину (33,3%). 20% ізолятів *S. Epidermidis* були нечутливими до оксациліну, 40% – до ципрофлоксацину.

Дослідження впливу вакуум-терапії на перебіг ранового процесу проводили у 110 постраждалих з ізолюваними пораненнями м'яких тканин кінцівок (у 17 вони поєднувалися з непроникаючими пораненнями тулуба). У перші дві доби після отримання поранення до лікувальних закладів надійшли 50% потерпілих. У 65 (59,1%) пацієнтів були уламкові поранення і у 45 (40,9%) кульові. При кульових ушкодженнях спостерігаються переважно наскрізні рани (78%), а при осколкових – сліпі (85,9%). Комплексне лікування ран у 56 пацієнтів доповнювалося застосуванням вакуумних пов'язок (основна група), у 54 лікування ран проводилося загальноприйнятими методами (група порівняння).

Перед початком лікування у всіх пацієнтів була проведена кількісна оцінка мікробного пейзажу ранового ексудату. Початковий рівень контамінації рани складав $409 \pm 5,2$ КУО/мл ексудату. На 5 добу від початку лікування цей показник в основній групі складав $223 \pm 5,1$ КУО/мл, а в групі порівняння – $248 \pm 7,8$ КУО/мл ексудату. На 5 добу лікування у 13,2% висівів ексудату ран пацієнтів основної групи і у 18,4% висівів ексудату ран пацієнтів групи порівняння ріст мікрофлори не спостерігали. Варто підкреслити, що у хворих з хронічним перебігом загоєння ран спостерігалися позитивні висіви мікрофлори впритул до моменту загоєння, накладання вторинних пізніх швів або аутодермопластики.

Цитологічні дослідження мазків-відбитків ран у перший день спостережень у 81,9% хворих відповідали некротичному і дегенеративно-запальному типу цитогам і лише у 18,2% – запальному (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників цитологічного контролю перебігу ранового процесу (n = 110)

Тип цитограми	Терміни спостереження				
	1 доба	3 доба		6 доба	
	n (%)	n (%)		n (%)	
		основна група	група порівняння	основна група	група порівняння
Некротичний	60 (54,5)	–	5 (9,3)		
Дегенеративно-запальний	30 (27,3)	2 (3,6)	26 (48,1)		
Запальний	20 (18,2)	35 (62,5)	20 (37,0)		16 (29,6)
Запально-регенеративний		19 (33,9)	3 (5,6)	4 (7,1)	34 (62,9)
Регенеративний				52 (92,9)	4 (7,5)
Всього	110 (100)	56 (100)	54 (100)	56 (100)	54 (100)

На третю добу лікування в групі дослідження (основній) спостерігався значний позитивний зсув показників цитограм в бік запального типу у 35 (62,5%) та запально-регенеративного у 19 (33,9%) пацієнтів. В групі порівняння у 31 (57,4%) пацієнта переважали некротичний і дегенеративно-запальний типи.

На 6 добу у 92,2% пацієнтів основної групи мав місце регенеративний тип цитограм, у той час як у групі порівняння у 50 (92,5%) переважали запальний і запально-регенеративний тип.

Оцінка перебігу ранового процесу за візуальними ознаками в рані відображена в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняння термінів перебігу ранового процесу у досліджуваних групах

Показники перебігу ранового процесу	Основна група (n = 56; M ± m)	Група порівняння (n = 54; M ± m)
Очищення рани	5,2 ± 0,7	7,7 ± 0,5
Поява грануляцій	5,5 ± 0,9	8,9 ± 0,7
Поява крайової епітелізації	8,8 ± 0,3	10,2 ± 0,4

У 36 пацієнтів одноразове застосування методу вакуум-терапії дозволяло якісно очистити рану від гнійно-некротичних мас і забруднень. Після 2–3 обробок вогнепальних ран на 4–6 добу практично повністю зникали гнійні виділення, після чого з'являлися активні дрібнозернисті еластичні яскраво-червоного кольору грануляції. У більшості пацієнтів групи порівняння до 6–8 доби тривала фаза запалення і очищення рани. Після очищення рани і появи активних грануляцій в основній групі пацієнтів у 41 (73%) накладені ранні вторинні шви, у 2 (4%) – виконана аутодермопластика і у 9 (16%) осіб рани загоювалися вторинним натягом. Рани, на які було накладено вторинні шви, загоїлися без ускладнень.

В групі порівняння терміни очищення рани, появи грануляцій і крайової епітелізації відставали від таких в основній групі на 2–3 доби. Після очищення рани ранні вторинні шви накладені у 26 (48%) пацієнтів, пізні вторинні – 6 (11%) і аутодермопластика виконана у 2 (4%). У 20 (37%) осіб рана загоювалася вторинним натягом. Нагноєння рани з подальшим зняттям швів виникло у 9 (18%) пацієнтів.

Аналіз отриманих даних мікробіологічного дослідження ран показав, що вони узгоджують-

ся з результатами попередніх досліджень, у яких доведено, що на нинішній час мікробна контамінація ран в основному представлена асоціаціями бацил зі стафілококами, які в процесі лікування змінюються і складаються з акінетобактерій і клебсієл або неферментуючих паличок і ентерококів, стійких до більшості антибіотиків [5, 6, 17]. Застосування методів вакуумної-терапії позитивно впливає на терміни перебігу ранового процесу і рівень контамінації ран [15–17].

ВИСНОВКИ

1. В етіологічній структурі збудників ранової інфекції, виділених із ран у пацієнтів з бойовою травмою, домінують грам негативні мікроорганізми, лідерами серед яких є бактерії роду *Acinetobacter* і *Pseudomonas*.

2. Виділення з ран флори, стійкої до більшості антибіотиків, диктує необхідність зміни стратегії інфекційного контролю з посиленням заходів попередження нозокоміальної трансмісії.

3. Вакуум-терапія вогнепальних ран сприяє скороченню термінів перебігу фаз ранового процесу і лікування пацієнтів з вогнепальними ранами та знижує рівень мікробної контамінації ран.

ЛІТЕРАТУРА

- Zarutskiy YL, Shudrak AA (ed). Instructions for military field surgery. Kyiv: SPD Chaplynska NV; 2014, 396 p.
- Labler L, Ranson M, Mica L et al. Vacuum-assisted closure therapy increases local interleukin-B and vascular endothelial growth factor levels in traumatic wounds. *Trauma*. 2015; 66 (3): 749–757. DOI: 10.1097/TA.0b013e318171971a.
- Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17 (2): 91–96.
- Dotsch A, Eckweiler D, Schniederjans V et al. The *Pseudomonas aeruginosa* transcriptome in planktonic cultures and static biofilms using RNA sequencing. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e31092. DOI: 10.1371/journal.pone.0031092.
- Nesterenko OM, Shcherbyna UV, Boitsun IM. et al. Modern approaches to the choice of antibiotic therapy for hospital surgical infection caused by *Acinetobacter Baumannii*. *Klinichna anesteziologia ta intensyvna terapia*. 2015; 2 (6): 28–37.
- Kovalchuk VP, Kondratiuk VM. The dynamics of the microstructure of the microflora of combat

(fire and mortar explosive) wounds of the limbs obtained during the antiterrorist operation in the East of Ukraine in 2014. *Khirurgia Ukrainy*. 2016; 2:13–18.

7. Kondratiuk VM Assessment of resistance to antimicrobial agents of the strains *Acinetobacter Baumannii* and, *Pseudomonas aeruginosa* micronutrients and war wound limbs. *Travma*. 2017; 18 (1):68–73.

8. Larichev AB, Kuzmin VS, Komliev VL, Vasiliev AA. Vacuum therapy in the treatment of soft tissue infections with the systemic response syndrome to inflammation. Proceedings of the 2nd International Congress «Injuries and wounds infections with the conference: Problems of anesthesia and intensive care of wound infections». Moskva: 14–17.10.2014, 218–222.

9. Hermans MH, Kwon Lee S, Ragan MP, Laudi P. Results of a retrospective comparative study: material cost for managing a series of large wounds in subjects with serious morbidity with a hydrokinetic fiber dressing or negative pressure wound therapy. *Wounds*. 2015; 27 (3): 73–82.

10. Moues CM, Vos MC, van den Bemd GJ et al. Bacterial load in relation to vacuum assisted closure wound therapy: a prospective randomized trail. *Wound Repair Regen*. 2004; 12 (1): 11–17. DOI:10.1111/j.1067-1927.2004.12105.x.

11. Weed T, Ratliff C, Drake DB. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? *Ann Plast Surg*. 2004; 52 (3):

276–279; discussion 279–280.

12. Braakenburg A et al. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trail. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118 (2): 390–397; discussion 398–400.

13. Patmo AS et al. The effect of vacuum-assisted closure on the bacterial load and type of bacteria: A systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014; 3 (5): 383–389. DOI: 10.1089/wound.2013.0510.

14. Assadian O et al. Bacterial growth kinetic without the influence of the immune system using vacuum-assisted closure dressing with and without negative pressure in an in vitro wooden model. *Int Wound J*. 2010; 7 (4): 283–289. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2010.00686.x.

15. Steingrimsson S et al. Negative-pressure wound therapy for deep sterna wound infections reduces the rate of surgical interventions for early re infections. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 15 (3): 406–410. DOI: 10.1093/icvts/ivs254.

16. Goregliad AM. Changing the contamination of wounds under the treatment of local application of negative pressure. *Vestnik VGMU*. 2018; 7 (2): 63–69.

17. Kondratiuk VM, Bogush GL, Fomin OO, Tomchuk SV, Bektemirova RM. Microflora of the war wounds of the limbs obtained during the antiterrorist operation in the wounded patients treated with a MMCC, Vinnytsia. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2016; 2: 80–83.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.11](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.11)**В. Д. Сиволап, Н. І. Капшитар**Запорізький державний медичний університет
Запоріжжя, Україна**V. D. Syvolap, N. I. Kapshytar**Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine

ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА НА ГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ

Predictors of the adverse course at hospital stage of Q-myocardial infarction treatment

Резюме

Мета роботи. Визначити предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда (Q-ІМ) на госпітальному етапі лікування

Матеріали та методи. Обстежено 139 хворих у гострому періоді Q-ІМ, середній вік $66 \pm 0,97$ років ($M \pm m$), чоловіки – 59%. Хворим проводили загальноклінічне обстеження, визначали рівень глікемії при шпиталізації, копептину, NTproBNP, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). Кумулятивної кінцевої точки (ККТ) досяг 101 хворий, середній вік $68 \pm 1,02$ років, з них чоловіки 57%. В якості ККТ розглядали настання однієї з несприятливих подій: смерть на госпітальному етапі ($n = 17$, середній вік $70,4 \pm 2,37$ років, чоловіки – 53%), розвиток гострої серцевої недостатності ($n = 94$, Killip II – $n = 52$, Killip III $n = 42$, з них чоловіки 52%, середній вік $69,2 \pm 8,3$ років), зниження ФВЛШ $< 45\%$ ($n = 64$, середній вік – $66 \pm 1,22$ років, чоловіки 63%). У 38 хворих не зареєстровано жодної кінцевої точки, середній вік $62 \pm 2,2$ років, чоловіки 67%.

Результати. За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, незалежними факторами підвищеного ризику внутрішньо-шпитальної летальності є копептин понад 0,87 нг/мл, що збільшує ВШ у 1,4651 рази ($p = 0,014$) та гіперглікемія понад 9,0 ммоль/л – збільшує летальність у 1,2 рази ($p = 0,006$). Незалежними факторами ризику досягнення ККТ є тахікардія (ВШ = 3,19; $p = 0,009$), підвищення копептину понад 3,3 пмоль/л (ВШ = 1,52; $p = 0,01$) та гіперглікемія понад 9,3 ммоль/л (ВШ = 1,20; $p = 0,02$).

Abstract

Purpose of the study. Identify predictors of the course adverse at hospital stage of Q-myocardial infarction treatment.

Materials and methods. The study involved 139 patients in the acute stage of Q-MI, average age $66 \pm 0,97$ year, male – 59%. Patients underwent a general clinical examination, determined the level of glycemia on admission, copeptin, NTproBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF). 101 patients have reached cumulative endpoint (CEP), average age of $68 \pm 1,02$ years, of which male were 57%. As the CEP were considered one of the occurrence adverse events: death on the hospital stage ($n = 17$, average age $70,4 \pm 2,37$ years, male – 53%), development of acute heart failure ($n = 94$, Killip II – $n = 52$, Killip III $n = 42$, 52% were male, average age $69,2 \pm 8,3$ years), decreased LVEF $< 45\%$ ($n = 64$, average age $66 \pm 1,22$ years, male 63%). 38 patients did not have a single endpoint, the average age $62 \pm 2,2$ years, male 67%.

Results. According to multivariate logistic regression analysis, independent risk factors for increased risk of intra-hospital mortality were copeptin level more than 0,87 ng/ml, which increased the odds ratio (OR) by 1,4651 times ($p = 0,014$) and hyperglycemia on admission more than 9,0 mmol/L, which increased intra-hospital mortality by 1,2 times ($p = 0,006$). Independent risk factors for achieving the CEP were tachycardia (OR = 3,19; $p = 0,009$), increased copeptin level more than 3,3 pmol/L (OR = 1,52; $p = 0,01$) and hyperglycemia more than 9,3 mmol/l (OR = 1,20; $p = 0,02$).

Висновок. Незалежними факторами підвищеного ризику внутрішньо-шпитальної летальності є збільшення рівня копептину понад 0,87 нг/мл та гіперглікемія більше 9 ммоль/л. Залежними та незалежними факторами ризику досягнення ККТ є тахікардія, підвищення рівня копептину більше 3,3 нг/мл та гіперглікемія понад 9,3 ммоль/л.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, предиктори, гіперглікемія, копептин.

Conclusion. Independent risk factors of increasing intra-hospital mortality were the level of copeptin more than 0,87ng/ml and hyperglycemia on admission more than 9 mmol/l. Dependent and independent risk factors for CEP were tachycardia, an increase in the level of copeptin over 3,3 ng/ml and hyperglycaemia on admission more than 9,3 mmol/l.

Keywords. Q-myocardial infarction, acute heart failure, predictors, hyperglycemia, copeptin.

ВСТУП

Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) залишається провідною причиною госпіталізації і смертності в світі. Щороку реєструється понад 15 мільйонів, а в Україні понад 50 тисяч нових випадків захворювання [1]. Близько 8 мільйонів людей на рік помирає від гострого інфаркту [2]. Внутрішньо-шпитальна летальність при неускладненому перебігу Q-ІМ складає близько 7%, а річна смертність – 14% [3]. Гостра серцева недостатність (ГСН) є одним з найпоширеніших ускладнень інфаркту та розвивається майже у 25% хворих. Внутрішньо-шпитальна летальність при Q-ІМ, ускладненому набряком легень, зростає до 12% та до 80% при кардіогенному шоці [4]. Визначення чинників, що сприяють розвитку ускладнень на госпітальному етапі Q-ІМ, є необхідним для прогнозування його перебігу та корекції лікувальних стратегій [5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда (Q-ІМ) на госпітальному етапі лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ у відділенні інтенсивної терапії для лікування пацієнтів з гострою коронарною недостатністю та інфарктовому відділенні КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Дизайн дослідження узгоджений з локальним етичним комітетом (протокол № 9 від 7 грудня 2016 року) з висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики. Після підписання інформованої згоди до дослідження залучено 139 хворих у гострому періоді Q інфаркту міокарда (Q-ІМ), середній вік $66 \pm 0,97$ років, чоловіки – 59% ($n = 83$). В якості кумулятивної кінцевої точки розглядали настання однієї з несприятливих подій: смерть на госпітальному етапі, розвиток ГСН, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $< 45\%$. У 38 хво-

рих не зареєстровано жодної кінцевої точки, середній вік $62 \pm 2,2$ років, чоловіки 67%. Кумулятивної кінцевої точки досяг 101 хворий, середній вік $68 \pm 1,02$ років, з них чоловіки 57%. Смерть у гострому періоді настала у 12% хворих ($n = 17$). Середній вік $70,4 \pm 2,37$ років, чоловіки – 53%. У 122 хворих гострий період Q-ІМ пройшов без настання фатальних подій, середній вік $65,8 \pm 1,1$ років, з них 61% чоловіки. ГСН розвинулась у 94 осіб (Killip II – $n = 52$, Killip III $n = 42$), з них чоловіки 52%, середній вік $69,2 \pm 8,3$ років. У 46 осіб, гострий період Q-ІМ не супроводжувався клінічними ознаками ГСН, середній вік $61 \pm 1,87$ років, 73% ($n = 34$) чоловіки. Зниження ФВЛШ $< 45\%$ зареєстровано у 64 хворих, середній вік – $66 \pm 1,22$ років, чоловіки 63%. Фракція викиду ЛШ $> 45\%$ – у 75 пацієнтів, середній вік $66 \pm 1,5$ років, з них чоловіки 56%.

Хворим проводили загальноклінічне обстеження, визначали рівень глікемії при шпиталізації. Гіперглікемія (ГГ) при шпиталізації діагностовано згідно рекомендацій Американської асоціації ендокринологів та Американської діабетичної асоціації [6]. У перші 48 годин від початку розвитку клінічної картини захворювання проводили трансторакальну доплер-ехокардіографію на ультразвуковому сканері «MyLab50» («Esaote», Італія) в M; B; PW; CW; CFM режимах за рекомендаціями американського товариства ехокардіографії, визначали рівень копептину та кінцевий останок натрійуретичного пептиду (NTproBNP) [7]. Дослідження зразків плазми крові на копептин проводили за допомогою набору реагентів виробництва Phoenix Pharmaceuticals методом конкурентного імуноферментного аналізу. Рівень NTproBNP в сироватці крові визначали методом твердо фазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів NTproBNP ELISA Kit («Biomedica», Словаччина). Дослідження проводили згідно інструкції до наборів на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – д. мед. н., професор А. В. Абрамов).

Статистичний аналіз проводився із застосуванням пакета програми STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., № JPZ8041382130ARCN10-J) та MedCalc.10.2.0.0. Гіпотезу про нормальність

розподілу перевіряли за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) або Me (Q25; Q75) (медіана з верхнім та нижнім квантилями) залежно від виду розподілу (нормального або такого, що відрізняється від нормального). Статистичну значущість відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t критерію Ст'юдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі або U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок, при розподілі, що відрізняється від нормального. Для визначення залежних предикторів внутрішньо-шпитальної летальності та кумулятивної кінцевої точки використовували метод бінарного логістичного регресійного аналізу. В якості предикторів внутрішньо-шпитальної летальності розглядали: рівень глікемії при шпиталізації, наявність ГГ, цукрового діабету 2 типу в анамнезі, рівень копептину, NTproBNP, зниження ФВЛШ $< 45\%$, пароксизм фібриляції шлуночків. В якості предикторів кумулятивної кінцевої точки вивчалися рівень глікемії при шпиталізації, наявність ГГ, цукрового діабету 2 типу в анамне-

зі, рівень копептину, NTproBNP, тахікардію при шпиталізації (ЧСС > 90 на хвилину), екстрасистолії, пароксизму фібриляції передсердь, фібриляцію шлуночків, повну блокаду лівої (ПБЛНПГ) та правої ніжки пучка Гіса (ПБПНПГ). Чинники, що мали вірогідне прогностичне значення в однофакторному аналізі, включались до багатофакторної моделі зворотним покроковим методом для визначення незалежних предикторів. Дані представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та довірчих інтервалів (ДІ). Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності біомаркеру) використовувався ROC-аналіз з побудовою характеристичної кривої. Критичний рівень статистичної значущості $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика хворих, за факторами ризику, що розглядалася в якості предикторів внутрішньо-шпитальної летальності, представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика хворих, за факторами ризику внутрішньо-шпитальної летальності
Me (Q25; Q75) та n (%)

Фактор ризику, одиниці вимірювання	Хворі		p-level
	Без фатальних серцево-судинних подій, $n = 122$	Смерть у гострому періоді Q-ІМ, $n = 17$	
ГГ при шпиталізації	91 (75%)	17 (100%)	0,019
Цукровий діабет 2 типу в анамнезі	19 (16%)	4 (24%)	0,6
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	8,7 (7,8; 10,4)	10,85 (9,2; 14,5)	0,002
Копептин, нг/мл	1,8 (0,67; 3,1)	2,89 (1,1; 4,8)	0,037
NTproBNP, пмоль/л	40,3 (18; 109)	51,6 (33; 158)	0,2
ФВЛШ $< 45\%$	52 (42%)	12 (70%)	0,03
Пароксизм фібриляції шлуночків	3 (2%)	2 (9%)	0,054

У групі внутрішньо-шпитальної летальності вірогідно частіше зустрічалась ГГ при шпиталізації ($\chi^2 = 5,56$), рівень якої був вірогідно вищим на 24%, частіше реєструвалось зниження ФВЛШ $< 45\%$ ($\chi^2 = 4,697$) та рівень копептину був вірогідно вищим на 61%, у порівнянні з хворими, що переведені на амбулаторний етап лікування.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу вірогідними залежними предикторами розвитку внутрішньо-шпитальної летальності стали рівень глікемії при шпиталізації, збільшення рівня копептину та зниження ФВЛШ $< 45\%$.

ГГ у гострому періоді Q-ІМ збільшує ВШ внутрішньо-шпитальної летальності у 1,2 рази (95% ДІ 1,0491 – 1,3257; $p = 0,0057$). За результатами ROC-аналізу точка розподілу глікемії становить $> 9,0$ ммоль/л (чутливість 86,7%, специфічність 60,3%), площа під ROC-кривою 0,736 (95% ДІ 0,654–0,808; $p = 0,002$ (рис. 1).

Збільшення концентрації копептину понад 0,87 нг/мл (чутливість 93,7%, специфічність 34,5%), площа під ROC-кривою 0,676 (95% ДІ 0,588–0,755; $p = 0,023$), асоціюється із збільшенням ВШ внутрішньо-шпитальної летальності у 1,4301 рази (95% ДІ 1,0853–1,8844; $p = 0,01$ (рис. 2).

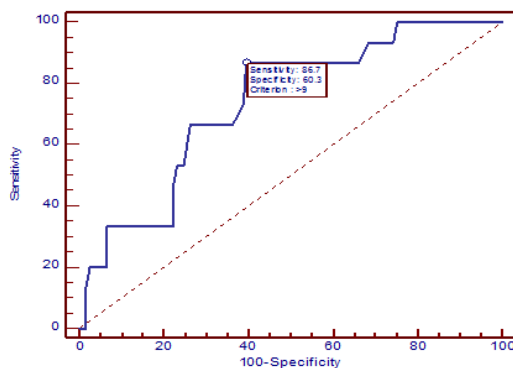


Рис. 1. Точка розподілу для рівня глікемії

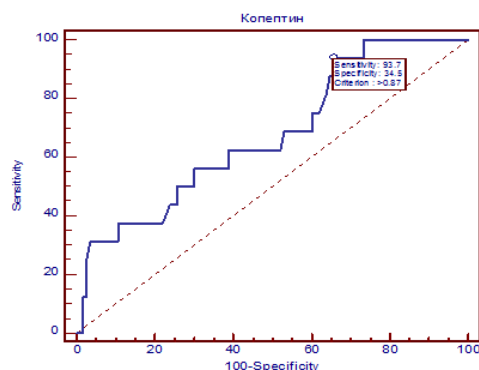


Рис. 2. Точка розподілу рівня копептину

Внутрішньо-шпитальна летальність вірогідно зростає у 3,34 рази (95% ДІ 1,1082–10,0734; $p = 0,03215$) в разі зниження ФВЛШ $< 45\%$. Рівень NTproBNP, наявність цукрового діабету в анамнезі та пароксизм фібриляції шлуночків вірогідно не вплинули на ризик розвитку внутрішньо-шпитальної летальності.

За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу, незалежними факторами підвищеного ризику внутрішньо-шпитальної ле-

тальності є копептин понад 0,87 нг/мл, вірогідно збільшує ВШ у 1,4651 рази (95% ДІ 1,0774–1,9922; $p = 0,014$) та гіперглікемія понад 9,0 ммоль/л, що збільшує летальність у 1,2 рази (95% ДІ 1,0603–1,4095; $p = 0,006$). В цій комбінації факторів зниження ФВЛШ $< 45\%$ втрачає свої незалежні предикторні властивості.

Фактори ризику у досліджуваних хворих, що розглядалися в якості предикторів кумулятивної кінцевої точки, представлена у таблиці 2.

Таблиця 2

Характеристика хворих за факторами ризику в залежності від досягнення кумулятивної кінцевої точки: Me (Q25; Q75) та n (%)

Фактор ризику, одиниці вимірювання	Хворі		p-level
	Не досягли ККТ, $n=38$	Досягли ККТ, $n=101$	
ГГ при шпиталізації	21 (55%)	87 (86%)	0,001
ЦД 2 типу в анамнезі	4 (11%)	19 (19%)	0,24
Рівень глікемії при шпиталізації, ммоль/л	8,25 (6,1; 9,2)	9,1 (8; 11,2)	0,003
Копептин, нг/мл	1,32 (0,57; 2,57)	2,14 (0,89; 3,32)	0,015
NTproBNP, пмоль/л	26,9 (7,7; 70,2)	42,7 (25,9; 115,1)	0,08
Тахікардія	17 (44%)	79 (78%)	0,001
Екстрасистолія	7 (18%)	21 (21%)	0,8
Пароксизм фібриляції передсердь	2 (5%)	16 (16%)	0,08
Пароксизм фібриляції шлуночків	1 (3%)	4 (4%)	0,7
ПВЛНПГ	1 (3%)	10 (10%)	0,15
ПВПНПГ	1 (3%)	4 (4%)	0,7

У хворих, які досягли ККТ вірогідно частіше відзначались ГГ ($\chi^2 = 15,19$), тахікардія ($\chi^2 = 14,487$) при шпиталізації, рівень глікемії був вірогідно вищим на 9%, а копептину на 62%. За іншими досліджуваними факторами ризику вірогідних відмінностей з хворими, що не досягли ККТ не встановлено.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу та ROC-аналізу, рівень глікемії при шпиталізації понад 9,3 ммоль/л (чутливість 46,9%, специфічність 81,6%), площа під ROC-кривою 0,680 (95% ДІ 0,594–0,757; $p = 0,0002$), підвищує ризик досягнення ККТ в 1,3 рази (95% ДІ 1,0796–1,4917; $p = 0,004$ (рис. 3).

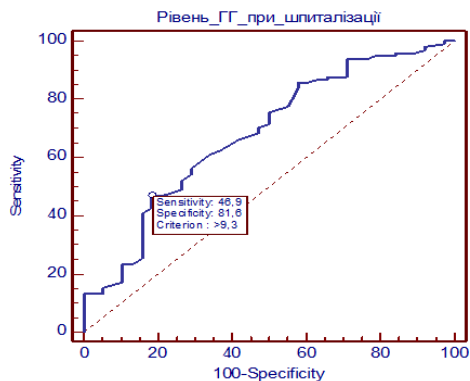


Рис. 3. Точка розподілу досягнення кумулятивної кінцевої точки для рівня глікемії при шпиталізації

Збільшення рівня копептину понад 3,3 пмоль/л (чутливість 25,8%, специфічність 97,2%), площа під ROC-кривою 0,642 (95% ДІ 0,553–0,725; $p = 0,007$), також впливає на ризик досягнення ККТ (рис. 4). ВШ зростає в 1,4 рази (95% ДІ 1,0526–1,8818; $p = 0,02$).

За наявності тахікардії при шпиталізації ризик досягнення ККТ зростає в 4,44 рази (95% ДІ 2,0030–9,8237; $p = 0,0002$).

За даними мультиваріантного логістичного регресійного аналізу незалежними факторами ризику досягнення ККТ є тахікардія (ВШ = 3,19; $p = 0,009$), підвищення копептину понад 3,3 пмоль/л (ВШ = 1,52; $p = 0,01$) та гіперглікемія понад 9,3 ммоль/л (ВШ = 1,20; $p = 0,02$).

ГГ при шпиталізації зустрічається у близько 40% хворих, госпіталізованих до реанімаційного відділення з діагнозом Q-ІМ. Підвищений рівень глюкози в крові може відображати стресову реакцію або лежати в основі порушення вуглеводного обміну. Незалежно від механізму, ГГ ускладнює перебіг Q-ІМ, що проявляється більш інтенсивною запальною і протромботичною реакціями, пригніченням скоротливої функції міокарда [8]. Наявність ГГ та її рівень є незалежними предикторами внутрішньо-шпитальної летальності та віддалених несприятливих подій, як у хворих з цукровим діабетом, так і без нього [9]. ГГ розглядають як фактор ризику, що впливає на розмір зони некрозу міокарда, частоту розвитку ГСН та кардіогенного шоку після Q-ІМ [10]. За даними досліджень, у хворих з ГГ, без порушень вуглеводного обміну в анамнезі, відзначається більш високий рівень смертності, ніж у хворих з цукровим діабетом [11]. У нашому дослідженні наявність цукрового діабету вірогідно не вплинула

на відношення шансів внутрішньо-шпитальної летальності або досягнення кумулятивної кінцевої точки, тоді як наявність ГГ при шпиталізації та її рівень були незалежними предикторами несприятливого перебігу госпітального періоду Q-ІМ.

Частота серцевих скорочень є компонентом системи оцінки ризику для хворих з гострим ІМ. Тахікардія при шпиталізації збільшує потребу міокарда в кисні, посилює його ішемію і пов'язана з 30-денною внутрішньо-шпитальною летальністю [12]. У дослідженні під час оцінки предикторів внутрішньо-шпитальної летальності у хворих на Q-ІМ, визначені наступні незалежні фактори ризику: похилий вік, високий клас ГСН за Killip, ГГ, тахікардія, ниркова дисфункція, атипична больовий синдром, низький систолічний артеріальний тиск і низький кровоток (ТІМІ 0–II) до та після кризьшкірного коронарного втручання [13]. У нашому дослідженні тахікардія, разом з ГГ виступає як незалежний предиктор настання ККТ, що підвищує ВШ у 3,19 рази.

В останні роки копептин широко розглядається як діагностичний та прогностичний маркер у хворих на Q-ІМ. Оскільки він є маркером ендогенного стресу, концентрація копептину збільшується вже на початку гострого коронарного синдрому, коли інші біомаркери все ще залишаються негативними [14]. Дослідження показали, що рівень копептину є вірогідним предиктором розміру інфаркту та зміни скоротливої функції міокарда у пацієнтів з елевацією сегмента ST [15]. Доведені предикторні властивості копептину, як прогностичного маркеру смертності у хворих на Q-ІМ [16]. У дослідженні при визначенні концентрації копептину, у найвищому квартилі значень 30-ти денна смертність склала 27% [17]. Третина пацієнтів, які мали значення копептину

вище 90-го перцентилу померли під час госпіталізації. У хворих із рівнем копептину, що відповідав найнижчому квартилю, прогноз був сприятливим. Автори відзначають, що предикторні властивості копептину є найвищими, при визначенні короткочасного прогнозу, а хворі з високим рівнем копептину мають перебувати під пильним наглядом у палатах інтенсивної терапії.

Крім ендогенного стресу, секреція копептину пов'язана з балансом рідини, тому гемодинамічні зміни в гострому періоді інфаркту міокарда прямим чином впливають на його рівень [18]. За даними ехокардіоскопії, концентрація копептину на 3–5 добу інфаркту міокарда, корелює з дисфункцією лівого шлуночка, а також його ремоделюванням через 5 місяців після події [19]. У дослідженнях проведених нами раніше, доведена прогностична роль копептину у розвитку ГСН [20]. За результатами дослідження копептин був найсильнішим предиктором розвитку серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда [21]. Збільшення його концентрації в 2 рази підвищувало ризик смертності у 1,83 разів. Всі вищезазначені дані обґрунтовують вплив копептину на збільшення ризику досягнення ККТ у нашому дослідженні.

Варто відзначити, що за даними деяких авторів точність прогнозу підвищується при сумісному використанні копептину та NTproBNP, тоді як у нашому дослідженні, NTproBNP не мав віро-

гідного предикторного впливу ні на внутрішньо-шпитальну летальність, ні на ризик досягнення кумулятивної кінцевої точки [22, 23].

ВИСНОВКИ

У хворих, що померли на госпітальному періоді Q-інфаркту міокарда, вірогідно частіше зустрічалась гіперглікемія при шпиталізації та зниження ФВЛШ $< 45\%$, рівень глікемії та копептину був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів, що не зазнали фатальних серцево-судинних подій. Залежними предикторами розвитку внутрішньо-шпитальної летальності стали рівень глікемії при шпиталізації більше 9 ммоль/л, збільшення рівня копептину понад 0,87 нг/мл та зниження ФВЛШ $< 45\%$. Незалежними факторами підвищеного ризику внутрішньо-шпитальної летальності є збільшення рівня копептину та гіперглікемія.

У хворих на Q-інфаркт міокарда, що досягли кумулятивної кінцевої точки, частіше відзначалась гіперглікемія, тахікардія при шпиталізації, рівень глікемії та копептину був вірогідно вищим у порівнянні з хворими, що не досягли кумулятивної кінцевої точки. Залежними та незалежними факторами ризику розвитку кумулятивної кінцевої точки є тахікардія, підвищення рівня копептину більше 3,3 нг/мл та гіперглікемія понад 9,3 ммоль/л.

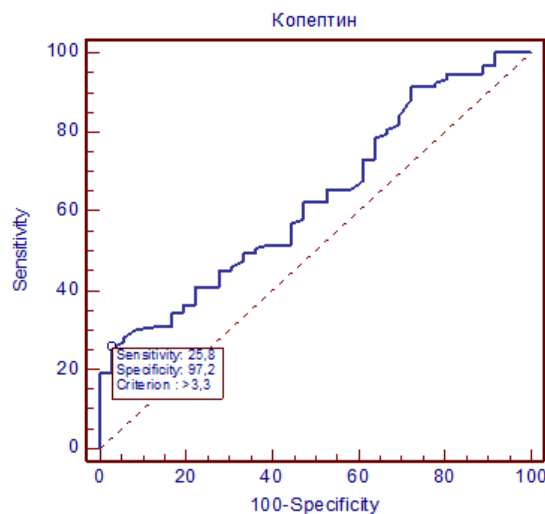


Рис. 4. Точка розподілу досягнення кумулятивної кінцевої точки для рівня копептину

ЛІТЕРАТУРА

1. Kovalenko NV, Chichkova MA, Abdulkerimova AA, Chichkova YM. Optimization of treatment of myocardial infarction with ST segment elevation against the background of chronic herpes virus infection. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25257>.
2. Ferreira-González I. Epidemiologia de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67 (2): 139–144. DOI: 10.1016/j.recesp.2013.10.003.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM et al. Heart Disease and Stroke Statistic.—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (12): e67–e492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558.

4. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012; 33 (20): 2569-619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.
5. Tseluiko VY, Mishchuk NE, Matuzok OE. Study of indicators affecting clinical forecast and heart remodeling in the late period in patients with infarction ST segment elevation myocardium. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*. 2017; 11 (19): 36-43. DOI: 10.15587/2519-4798.2017.116676
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al. American association of clinical endocrinologists and American diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6): 1119-1131. DOI.org/10.2337/dc09-9029.
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28 (1):1-39. e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Dandona P, Chaudhuri A. Diabetes: Glycaemia and insulin after acute myocardial infarction. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (8): 448-450. DOI: 10.1038/nrendo.2014.101.
9. Deckers JW, Van Domburg RT, Akkerhuis M, Nauta ST. Relation of admission glucose levels, short- and long-term (20-year) mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013; 112 (9): 1306-1310. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.007.
10. Timmer J, Hoekstra M, Nijsten, M, van der Horst IS et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011; 124 (6): 704-711. DOI: 10.1161/circulationaha.110.985911.
11. Kim EJ, Jeong MH, Kim JH, Ahn TH et al. Clinical impact of admission hyperglycemia on in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients. *Int J Cardiol*. 2017; 236: 9-15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.095.
12. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, Antman EM et al. National Registry of Myocardial Infarction. Application of the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk index in non-ST-segment elevation myocardial infarction: evaluation of patients in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (8): 1553-1558. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.075.
13. Yang HY, Ahn MJ, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Korean Patients with Acute Myocardial Infarction. *Chonnam Med J*. 2019; 55 (1): 40-46. DOI.org/10.4068/cmj.2019.55.1.40.
14. Schurtz G, Lamblin N, Bauters C, Goldstein P, Lemesle G. Copeptin in acute coronary syndromes and heart failure management: State of the art and future directions. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015; 108 (6-7): 398-407. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.04.002.
15. Ananth V, Beig JR, Trambo NA et al., Does Plasma copeptin level at admission predict final infarct size in ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2016; 219: 326-330.
16. O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, Murphy SA et al. Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (16): 1644-1653. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.034.
17. Benoit Lattuca B, Sy V, Nguyen LS, Bernard M et al. Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019; 274: 337-341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.022.
18. Gu YL, Voors AA, Zijlstra F, Hillege HL et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. *Clinical Research in Cardiology*. 2011; 100 (12): 1069-1076. DOI: 10.1007/s00392-011-0343-y.
19. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P et al. C-terminal proavopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail*. 2008; 14 (9): 739-745. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.07.231.
20. Syvolap VD, Kapshytar NI. Predictors of development of acute heart failure in patients with acute period of myocardial Q-infarction. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal*. 2019; 2 (113): 160-164 DOI:10.14739/2310-1210.2019.2.161319.
21. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, et al. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*. 2009; 30:

1187–1194. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp098.

22. Kremneva LV. The value of co-peptin for the diagnosis of myocardial infarction. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2017; 151 (11): 93–97. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-93-9>.

23. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien R.J,

Struck J et al. C-terminal proasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. Circulation. 2007; 115 (16): 2103–2110. DOI: 10.1161/circulationaha.106.685503.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.6](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.6)**В. В. Бойко^{1,2}, В. М. Лихман¹, О. М. Шевченко², А. О. Меркулов¹, Г. О. Поліков², Д. О. Мирошниченко²**¹Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»

Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Харків, Україна

V. V. Boyko^{1,2}, V. N. Lichman¹, A. N. Shevchenko², A. A. Merkulov¹, H. O. Polikov², D. O. Myroshnychenko²¹V. T. Zaycev institute of general emergency surgery

Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University

Kharkiv, Ukraine

ВПЛИВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

Influence of systemic inflammatory reactions on the course of pancreonecrosis

Резюме

Вступ. Гострий панкреатит являється поширеною патологією в абдомінальній хірургії, так розповсюдженість досягає 238 випадків на мільйон населення. Слід відзначити, що панкреонекроз розвивається у 25% пацієнтів на гострий панкреатит, а летальність може досягати до 20%.

Мета дослідження. Дослідити вплив на перебіг панкреонекрозу системної запальної реакції.

Матеріали та методи. Обстежено 96 пацієнтів у віці від 19 до 78 років. В ході захворювання, системна запальна реакція розвинулась у 79% пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом.

Результати досліджень. Встановлено, що летальні випадки гострого некротичного панкреатиту мали місце тільки при розвитку поліорганної недостатності при показниках 6 балів та більше, за шкалою SOFA. Розраховувалися коефіцієнти кореляції між ознаками, що впливають на ризик розвитку важкої поліорганної недостатності. Було доведено, що при вираженій системній запальній реакції у хворого утворюється велика кількість вільної рідини в черевній порожнині, що являється ризиком раннього летального результату. Слід відзначити, що при наявності ожиріння відзначалася тенденція до ризику розвитку важкої поліорганної недостатності.

Висновки. При гострому некротичному панкреатиті ризик розвитку важкої поліорганної недостатності та летального результату є тільки у пацієнтів з системною запальною реакцією.

Abstract

Introduction. Acute pancreatitis is a common pathology in abdominal surgery, so the prevalence reaches 238 cases per million populations. It should be noted that pancreatic necrosis develops in 25% of patients with acute pancreatitis, and mortality can reach up to 20%.

Purpose of the study. The investigate effect on the pancreatic necrosis course of the systemic inflammatory response.

Materials and methods. We examined 96 patients aged from 19 to 78 years. During the course of the disease, a systemic inflammatory response developed in 79% of patients with acute necrotizing pancreatitis.

Results. It was found that the lethal cases of acute necrotic pancreatitis occurred only with the development of multiple organ failure with a score of 6 or more on the SOFA scale. The correlation coefficients between the signs, affecting the risk of developing severe multiorgan failure, were calculated. It was proved that in case of a pronounced systemic inflammatory reaction, a patient produces a large amount of free fluid in the abdominal cavity, and is a risk of an early fatal outcome. It should be noted that in the presence of obesity there was a tendency to the risk of developing severe multiorgan failure.

Conclusion. In acute necrotizing pancreatitis, the risk of severe multiorgan failure and death is only in patients with a systemic inflammatory reaction (especially in the presence of obesity).

цією (особливо при наявності ожиріння та літньому віці хворого), та ступінь ризику достовірно залежить від вираженості ознак запальної відповіді.

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреонекроз, синдром системної запальної реакції, поліорганна недостатність, септичні ускладнення.

and the elderly patient), and the degree of risk reliably depends on the severity of signs of an inflammatory response.

Keywords: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure, septic complications.

ВСТУП

Гострий панкреатит (ГП) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної ургентної хірургії. Проведені епідеміологічні дослідження свідчать про те, що захворюваність на ГП становить від 48 до 238 випадків на мільйон населення, з них панкреонекроз (ПН) становить 10–25%, а загальна летальність 9–20% [1–3].

При цьому тяжкість перебігу ГП визначається, перш за все, поширеністю деструктивного процесу в підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, виникненням синдрому системної запальної реакції (ССЗР) та поліорганної недостатності (ПОН), інфікуванням некротичних тканин [4–6].

До сих пір серед різних дослідників та практикуючих хірургів немає згоди з приводу результативності різних консервативних та хірургічних методів лікування при цьому захворюванні, тому проблема лікування гострого некротичного панкреатиту залишається актуальною у всьому світі [7, 8]. Загальноприйнята лікувальна тактика під час відсутності гнійних ускладнень є переважно консервативною, та перспективи поліпшення результатів лікування панкреонекрозу пов'язані з пошуком ефективних патогенетично обґрунтованих терапевтичних заходів [9]. Сучасні уявлення про патогенез гострого некротичного панкреатиту відводять найважливішу роль розвитку синдрому системної запальної реакції, що супроводжується неконтрольованим синтезом запальних медіаторів та їх виходом в системну циркуляцію [10]. Дисбаланс прозапальної та протизапальної систем призводить до розвитку цитокінової аутоагресії, яка характеризується пошкодженням ендотелію та підвищенням проникності стінки мікросудин, синдромом капілярного «протікання» плазмових білків, стазом та мікротромбозами [11]. Як результат, відбувається важке системне порушення тканинної перфузії. Однак, багато в патогенезі ПН залишається неясним та механізми, що визначають тяжкість перебігу даного захворювання, ще детально не вивчені [3].

В даний час стали з'являтися роботи, присвячені вивченню рівня цитокінів, як можливих маркерів перебігу захворювання та мішеней терапевтичного впливу при ПН [1]. Встановлено, що саме їх гіперпродукція на першому тижні захворювання обумовлює тяжкість стану та є при-

чиною розвитку ССЗР та ПОН [12]. Тільки після відкриття толл-рецепторів (TLR) з'явилася можливість зрозуміти складні субклітинні механізми регуляції цитокіногенезу та пояснити розвиток фатальної за своєю спрямованістю запальної реакції при даній нозології [13].

При ПН в результаті загибелі великої кількості власних клітин організму відбувається вивільнення значних концентрацій ендогенних ліганд, що призводить до активації сигнальних шляхів TLR та запуску вироблення прозапальних цитокінів [14].

Еволюція уявлень про патогенез ПН послужила пусковим механізмом появи цілого напрямку в лікуванні, а саме антицитокінової терапії. На жаль, більшість експериментальних та клінічних досліджень препаратів, що мають цитокінінгібуючу активність, були з самого початку приречені на невдачу та не показали ефективності.

Таким чином, незважаючи на вдосконалення інтенсивної терапії, використання коштовних лікарських препаратів та новітніх малоінвазивних хірургічних методів, при лікуванні пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом залишається багато невирішених проблем. Головною причиною цього є розвиток внаслідок системної запальної реакції синдрому поліорганної недостатності, при якому незворотні пошкодження можуть відбуватися дуже швидко.

Тригерним фактором при ССЗР є ушкодження ендотелію та збільшення проникності судин мікроциркуляторного русла. Подальше за цим перерозподіл білка та рідини з циркуляцією в інтерстиціальний простір та скупчення випоту в черевній порожнині або позаочеревинно, що може вести до гемодинамічних порушень, прогресуванню інтоксикації, а також до септичних ускладнень та кістоутворення. Але найбільш несприятливі наслідки системних мікроциркуляторних порушень пов'язані з гіпоксичним пошкодженням життєво-важливих органів та розвитком ПОН.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз впливу системної запальної реакції на перебіг панкреонекрозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою дослідження факторів, що впливають

на тяжкість перебігу гострого некротичного панкреатиту, було обстежено 96 пацієнтів у віці від 19 до 78 років (середній вік $45 \pm 1,6$ років) з гострим некротичним панкреатитом. Частка пацієнтів чоловічої статі склала 61%. Етіологія захворювання у 53% була алкогольною, у 30% біліарною, у 15% аліментарною, у 2% пов'язана з травмою.

Нутриційний статус був підвищеним у 40%, нормальним у 54% та зниженим у 6% хворих. Септичні ускладнення були діагностовано у 14% хворих. Летальність склала 14%, при цьому майже всі летальні випадки (12 з 14) мали місце в ранні терміни захворювання. Терміни госпіталізації пацієнтів, що видужали, склала в середньому $21,6 \pm 1,6$ доби.

Серед септичних ускладнень превалював розвиток абсцесів сальникової сумки або черевної порожнини та флегмон позаочеревинного простору, ще в 43% випадках, внаслідок прориву абсцесів або розриву псевдокісти підшлункової залози (ПЗ), що нагноїлася відбувся розвиток гнійного перитоніту.

Серед екстраабдомінальних ускладнень переважав розвиток реактивних плевритів – у 30,0% та пневмоній – у 10,0% хворих. Реєструвався також розвиток панкреатогенного цукрового діабету, реактивного перикардиту, синдрому ДВЗ з кровотечами, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), гострої ниркової недостатності (ГПН), серцево-судинної недостатності (ССН), тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.

Більшість n (86%) летальних результатів відбулося в ранні терміни захворювання внаслідок розвитку панкреатогенного шоку або ранньої поліорганної недостатності.

В ході захворювання ССЗР розвинувся у 79% пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, у 21,0% пацієнтів синдром системної запальної реакції був відсутній. Слід зазначити, що частота розвитку синдрому системної запальної реакції була трохи вищою при алкогольної етіології гострого некротичного панкреатиту.

ПОН розвинулася у n (42%) хворих, у всіх випадках – на тлі наявності ССЗР. Частота розвитку поліорганної недостатності серед хворих з синдромом системної запальної реакції склала 53%. У пацієнтів без ССЗР випадків розвитку поліорганної недостатності не було.

При розвитку ПОН оцінка її тяжкості, за шкалою SOFA варіювала від 3 до 14 балів. У 45% хворих з ПОН її тяжкість не перевищувала 6 балів, у 55% – становила 6 та більше балів, за шкалою SOFA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показав, що летальні випадки гострого некротичного панкреатиту мали місце тільки при розвитку ПОН, тяжкість якої становила

не менше 6 балів за шкалою SOFA. Серед пацієнтів з показниками ПОН не менше 6 балів летальність склала серед пацієнтів з менш обтяжливою ПОН та хворих без поліорганної недостатності – летальних випадків не було. Таким чином, ймовірність летального результату при гострому некротичному панкреатиті є тільки при розвитку важкої ПОН (6 та більше балів за шкалою SOFA).

Було проаналізовано, які чинники впливають на ризик розвитку важкої поліорганної недостатності, та отже, на ризик летального результату при гострому некротичному панкреатиті. Для цього були розраховані коефіцієнти кореляції між ознаками.

Кількість вільної рідини в черевній порожнині – оцінка, за даними інструментальних методів обстеження: 0 балів – відсутня, 1 бал – невелика кількість в 1–2 відділах черевної порожнини, 2 бали – помірна кількість в декількох відділах, 3 бали – велика кількість вільної рідини у всіх відділах черевної порожнини.

Наявність запальних інфільтратів: 0 балів – відсутні, 1 бал – є. Наявність обмежених скупчень рідини різних розмірів: 0 балів – відсутні, 1 бал – окремі смужки рідини, є скупчення значні обсяги: 2 бали – невеликі (об'ємом не більше 100 см^3), 3 бали – великі скупчення (більше 100 см^3). Кількість ознак ССЗР, кількість уражених систем організму за критеріями А. Ває, тяжкість ПОН в балах за шкалою SOFA.

Проведене дослідження показало, що весь час захворювання тяжкість ПОН, як і кількість уражених систем організму за критеріями А. Ває, корелювало тільки з кількістю ознак ССЗР (коефіцієнти кореляції, відповідно, $p < 0,01$), що не мало кореляції з іншими розглянутими показниками.

Якщо розглядати кореляцію між гіршими, за час госпіталізації значеннями показників (наприклад, між максимальною кількістю ознак ССЗР та максимальним для кожного пацієнта балом, за шкалою SOFA), то і тоді тяжкість ПОН та кількість уражених систем демонструють найбільшу кореляцію з кількістю ознак ССЗР ($p < 0,01$), в меншій мірі корелюючи з кількістю вільної рідини в черевній порожнині ($r = 0,41$, $p < 0,01$). У свою чергу, кількість ознак ССЗР крім тяжкості ПОН корелює з кількістю вільної рідини в черевній порожнині ($r = 0,43$, $p < 0,01$), що не корелювало зовсім з наявністю інфільтратів та обмежених скупчень рідини. У пацієнтів відмічено позитивний кореляційний зв'язок між розвитком системної запальної реакції та розвитком поліорганної недостатності.

Накопичення вільної рідини в черевній порожнині також відповідало вираженості ССЗР. При наявності у хворих помірної або великої кількості вільної рідини в черевній порожнині синдром системної запальної реакції зустрічався частіше ($p < 0,004$), як і ПОН ($p < 0,001$), вище була частка пацієнтів з тяжкою ПОН ($p < 0,04$),

та вище летальність ($p < 0,02$).

Максимально виражена ССЗР спостерігалася при великій кількості вільної рідини. У той же час наявність обмежених асептичних скупчень рідини не було пов'язано з розвитком системної запальної реакції. Частка пацієнтів з розвиненим ССЗР не мала відмінностей серед хворих з обмеженими скупченнями значних обсягів та без таких. Середня кількість ознак ССЗР було однаковим у пацієнтів з обмеженими скупченнями значні обсяги та без таких.

Частота розвитку ПОН та летальність при наявності скупчень рідини значних обсягів не мали відмінностей від частоти ПОН та летальності в їх відсутності.

При наявності скупчень великих розмірів (обсягом понад 100 см^3) летальність взагалі мала мінімальні значення. Аналіз показав, що утворення великих скупчень відбувається у хворих в середньому на 5 добу госпіталізації, тому при ранніх летальних випадки вони часто не встигають розвинути. Тобто наявність обмежених асептичних скупчень рідини ніяк не пов'язане з наявністю ССЗР та не позначається на ймовірності розвитку ПОН та ризику смерті хворого.

У той же час септичні ускладнення розвивалися тільки у пацієнтів з обмеженими скупченнями рідини значних обсягів, що призводило до збільшення термінів госпіталізації (25 ± 2 проти $14,1 \pm 0,9$ доби, $p < 0,001$).

Таким чином, можливі 2 варіанти перебігу гострого некротичного панкреатиту. Один реалізується при вираженій системній запальній реакції у хворого. При цьому відбувається утворення великої кількості вільної рідини в черевній порожнині, розвиток поліорганної недостатності та є високий ризик раннього летального результату. Інший варіант перебігу захворювання характерний за відсутності вираженої системної запальної реакції. При цьому поліорганна недостатність не розвивається, проте обмежені скупчення рідини формуються, і з'являється ризик нагноєння.

Більш несприятливим є 1-й варіант перебігу гострого деструктивного панкреатиту. За отриманими даними, у пацієнтів, у яких ССЗР в ході панкреонекрозу не розвивається, ризик розвитку поліорганної недостатності та несприятливого результату захворювання відсутні. Ризик ПОН з'являється тільки при розвитку ССЗР та безпосередньо залежить від вираженості системної запальної реакції.

Серед хворих, у яких не було зареєстровано 2 та більше ознак ССЗР, частота розвитку ПОН склала 0%. Якщо в ході захворювання у пацієнта реєструвалося тільки 2 ознаки ССЗР, то ймовір-

ність розвитку ПОН становила 19%, важкої ПОН – всього 4%. Однак при появі 3 ознак ССЗР ризик розвитку ПОН достовірно збільшувався до 58%, важкої ПОН – до 33%. При максимально вираженою ССЗР частота розвитку ПОН досягла 90%, важкої ПОН – 55%, а летальність – 30%.

Збільшення кількості ознак ССЗР збільшує частоту ПОН ($p < 0,001$). Процедура множинного порівняння показує, що достовірним є відмінність частоти ПОН в підгрупах з 0–1, 2 та 3–4 ознаками ССЗР ($p < 0,01$). 95% довірчий інтервал для значення істинної частоти розвитку поліорганної недостатності при гострому некротичному панкреатиті становить: 6–32% при 2 ознаках та 54–80% при 3–4 ознаках ССЗР у пацієнта.

Аналіз впливу віку та нутритивного стану пацієнтів на ризик розвитку ПОН показав наступне. У пацієнтів 60 років та старше 3 ознаки ССЗР зустрічалося частіше але максимальна кількість ознак (4 ознаки) зустрічалося більш ніж в 2 рази рідше (у 9% проти 23%), ніж у молодих хворих. Тобто в похилому та старечому віці рідше розвивався максимально виражений синдром системної запальної реакції. При цьому у пацієнтів 60 років та старше при порівнянні з молодими хворими була тенденція до більш високої частоти розвитку ПОН, в тому числі важкої ПОН (майже в 2 рази). Відмінності летальності в різних вікових групах в разі розвитку важкої ПОН були значущими.

При наявності ожиріння була тенденція до більш високого ризику розвитку важкої ПОН та летального результату в разі розвитку важкої ПОН, хоча при даних обсягах вибірок відмінності також, як і в різних вікових групах.

Стать пацієнтів, на відміну від їх віку та нутритивного статусу, не виявляв значимого впливу на ризик розвитку важкої поліорганної недостатності при гострому некротичному панкреатиті.

ВИСНОВКИ

Отримані критерії ризику дозволяють виділити пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом, які потребують максимально інтенсивної терапії, в тому числі в корекції мікроциркуляторних розладів, для запобігання розвитку та прогресування поліорганної дисфункції. При гострому некротичному панкреатиті ризик розвитку важкої ПОН та летального результату є тільки у пацієнтів з ССЗР (особливо при наявності ожиріння та літньому віці хворого), та ступінь ризику достовірно залежить від вираженості ССЗР – максимальної кількості ознак ССЗР у хворого. Дослідження також показало, що від вираженості ССЗР залежав розвиток порушень гемостазу у пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Verzin SA, Shishkin AN, Ivlev VV. The diagnostic value of some laboratory parameters

in acute pancreatitis. Zdorove – osnova chelovecheskogo potentsiala: problema i puti ih resheniya. 2014; 2: 728–729.

2. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot Set al. Predicting Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis. Ann Surg. 2016; 263 (4): 787–92. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001203.

3. Bendersky VA, Mallipeddi MK, Perez A et al. Necrotizing pancreatitis: challenges and solutions. Clin Exp Gastroenterol. 2016; (9): 345–350. DOI: 10.2147/CEG.S99824.

4. Borodin NA, Maltseva OV, Gibert BK, Zaytsev EY. Modern approaches in the treatment of destructive forms of pancreatitis, ways to reduce mortality. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2015; 2: 70–73.

5. Garipov RM, Mehdiyev DI, Shamilov RR, Gareev RN. Prediction of the course and outcomes of acute destructive pancreatitis. Materialy XII sezda hirurgov Rossii. Rostov-na-Donu. 2015; 1: 48–49.

6. Bruno MJ. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis. Dig Dis. 2016; 34 (5): 540–545. DOI: 10.1159/000445257.

7. Hatakeyama N, Matsuda N. Mechanisms of inflammatory response and organ dysfunction: organ-protective strategy by anesthetics. J Current Pharmaceutical Design. 2014; 20: 1–13.

8. Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM.

Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. Surg Infect (Larchmt). 2015; 16 (1): 1–13. DOI: 10.1089/sur.2014.123.

9. Moran RA. Ileus is a predictor of local infection in patients with acute necrotizing pancreatitis. Pancreatology. 2016; (6): 966–972. DOI: 10.1016/j.pan.2016.10.002.

10. Kostyriy AV, Kosenko AV, Kamel AS. Development and relief of septic process in pancreatonecrosis. Materialy XII sezda hirurgov Rossii. Rostov-na-Donu. 2015; 1: 148–149.

11. Adam F, Bor C, Uyar M. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit: SOFA is superior to Ranson's criteria and APACHE II in determining prognosis Turk J Gastroenterol. 2013; 24 (5): 430–435.

12. Styazhkina SN, Melnikova IS, Semakina EN. Pancreatonecrosis and its complications in the clinic. Sovremennyye tendentsii razvitiya nauki i tehnologiy. 2015; 1–3: 53–56.

13. Brehov EI, Brehov EI, Kalinnikov VV et al. Acute pancreatitis. A look at the problem. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2015; 3: 166–174.

14. Sugimoto M, Sonntag DP, Flint GS et al. Better Outcomes if Percutaneous Drainage Is Used Early and Proactively in the Course of Necrotizing Pancreatitis. J Vasc Interv Radiol. 2016; 27 (3): 418–25. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.054.

Стаття надійшла до редакції 02.05.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.12](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.12)А. С. Семенов¹, О. С. Шаповал¹, С. В. Скринченко², О. А. Козырь²¹Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»

Запорожье, Украина

²Диагностический центр «МДЦ Эксперт»

Запорожье, Украина

A. S. Sementsov¹, O. S. Shapoval¹, S. V. Skrinchenko², O. A. Kozir²¹State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine²Diagnostic center «MDC EXPERT»

Zaporizhzhia, Ukraine

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИ АТРЕЗИИ ВЛАГАЛИЩА

Computer tomography of the abdominal cavity: opportunities diagnostic in vaginal atresia

Резюме

Представлено наблюдение изменений органов малого таза и брюшной полости при атрезии влагалища по данным компьютерной томографии.

Ключевые слова: компьютерная томография, диагностика, влагалище, атрезия.

Abstrakt

The observation of changes in the pelvic organs and the abdominal cavity during vaginal atresia according to kmputerography is presented.

Keywords: Computer tomography, diagnostic, vagina, atresia.

ВВЕДЕНИЕ

Аплазии влагалища, по данным разных авторов, встречается с частотой 1 на 4000–5000 новорожденных девочек [1–7]. При этом матка при аплазии влагалища может также отсутствовать (синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера) или быть рудиментарной. У 10–20% больных с аплазией влагалища имеется функционирующая матка. В 30% случаев патология органов репродуктивной системы сочетается с аномалиями развития мочевой системы (аплазией, дистопией, удвоением почек) и классифицируется, как комплексный порок развития MURCS (Mullerian Renal Cervico-thoracic Somite anomalies) [4]. Реже встречаются сочетания с пороками развития мочеточников, пороками развития позвоночного столба (сколиоз, асимметрия, слияние позвонков), пороками развития слухового нерва (у 10–25% больных с МРКХ-синдромом), пороками развития сердца, такими, как тетрада Фалло [4, 5].

Несмотря на развитие современных технологий в диагностике, данная группа больных представляет определенные сложности. Для

пациенток с данной аномалией развития, как правило, характерен женский фенотип (нормальное развитие молочных желез, пропорциональное тело, наружные половые органы развиты по женскому типу) и кариотип 46 XX [6, 7]. Клинически заболевание манифестирует в возрасте 10–18 лет и проявляется отсутствием менструального кровотечения. Ввиду отсутствия влагалища половая жизнь для таких больных невозможна. При функционирующей матке боли приобретают определенную периодичность – каждые 3–4 недели пациентки отмечают возникновение интенсивных схваткообразных или тянущих болей внизу живота, иррадирующих в поясничную область. Достаточно часто отмечается тошнота, рвота, нарушение процессов мочеиспускания и дефекации. Таким образом, клиника аплазии влагалища неспецифична и имитирует острую хирургическую патологию, мочекаменную болезнь, что и приводит к необоснованным хирургическим вмешательствам. Часто аплазия влагалища сочетается с аномалиями развития других органов и систем. Наиболее информативным мето-

дом диагностики аномалий развития влагалища и матки является компьютерная и магнитно-резонансная томография, которая позволяет оценить размеры и внутреннюю структуру матки и ее рудиментов, определить морфологические варианты уроректальной перегородки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка (возраст – 15 лет) обратилась к врачу с жалобами на периодические боли в животе, увеличение размеров живота.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости выявлено большое кистозидное образование в брюшной полости.

Ввиду наличия образования в брюшной полости, симптомного по роста и с наличием болевого синдрома, пациентке было рекомендовано проведение компьютерной томографии с последующей консультацией онколога.

На серии усиленных КТ-томограм:

– печень: размеры – правая доля 138×116 мм, левая доля до 100×75 мм. Плотность паренхимы при нативном сканировании 60 ед. Н, (норма 50–70 ед. Н), в паренхиматозную фазу накапливает контраст до 104 ед. Н, внутривенные желчные протоки не расширены, патологических образований, накапливающих контраст при внутривенном усилении не выявлено. Печеночная артерия 3 мм. v. Portae – 11 мм.

– желчный пузырь: размеры – 70×27 мм, стенка не утолщена, не уплотнена, внутрипросветно рентгенконтрастных конкрементов не выявлено.

– поджелудочная железа: головка – 22,5 мм, тело – 14 мм, хвост – 22 мм. Структура дольчатая, плотность паренхимы при нативном сканировании 39–44 ед. Н, при внутривенном усилении в паренхиматозную фазу контраст накапливается до 87 ед. Н. Контуры железы ровные, четкие. Панкреатический проток не визуализируется. Интрапанкреатическая часть холедоха 3,8 мм. Парапанкреатическая клетчатка без особенностей.

– селезенка: 98×39 мм, полулунной формы, без структурных изменений. v. Lienalis шириной 7,6 мм.

– надпочечники нормальной формы, размеров, контуры ровные, четкие.

– почки расположены в типичном месте, овоидной формы, правая размерами 95×51 мм, левая 43×93 мм, паренхима не истончена, типично накапливает контраст. Дифференциация

коркового и мозгового вещества не нарушена.

– чашечно-лоханочная система почек неравномерно расширена: лоханки справа до $39,1 \times 34,5$ мм, слева $39,0 \times 32,3$ мм, чашечки до 9,0 мм. Рентгенконтрастных конкрементов не выявлено. Паранефральная клетчатка не уплотнена.

– экскреторная функция почек сохранена, мочеточники расширены до 10,1 мм до уровня входа в малый таз, где отмечена их компрессия объёмным процессом, исходящим из малого таза, прослеживаются на всем протяжении.

– поясничные мышцы симметричные.

– просвет сосудов обычного калибра.

– область входа в малый таз с нормальной конфигурацией крыльев подвздошных костей и подвздошно-поясничных мышц с обеих сторон. Клетчатка параректальной области и ишиоректальной ямки без особенностей.

– в полости малого таза визуализируется толстостенное (толщина стенок до 5–10 мм) мешкоподобное образование размерами $315 \times 98 \times 109$ мм, с неоднородным содержимым плотностью до 30 ед. Н. Контраст накапливается в стенках. В области вершины образования визуализируются придатки матки с наличием кистозных многокамерных образований размерами справа $75,5 \times 26,5$ мм, слева $79,3 \times 37,8$ мм с тонкими септами, не накапливающими контраст при внутривенном усилении. Влагалище не визуализируется.

– мочевого пузыря расположен впереди и вправо от вышеописанного процесса, компремирован и растянут в кранио-каудальном направлении, достаточного наполнения, с ровными, четкими контурами. Стенки его не утолщены (норма до 3,0 мм). В просвете мочевого пузыря патологических образований не выявлено.

– ректосигмоидный отдел толстого кишечника также компремирован, без признаков инвазии стенок. Кровеносные сосуды малого таза без особенностей.

На исследованном уровне отмечаются лимфоузлы забрюшинного пространства и брюшной полости диаметром до 5,5 мм. Деструктивных изменений костной системы не выявлено.

Заключение: КТ-признаки объёмного процесса матки (гемометра?), кистозных образований придатков матки. Атрезия влагалища. Признаки гидроуретеронефроза. Рекомендована консультация гинеколога.

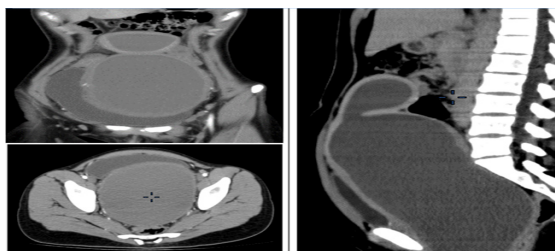


Рис. 1. КТ органов брюшной полости и малого таза в 3-х проекциях

Таким образом, при неполном гинекологическом обследовании (в связи с возрастом и отсутствием половой жизни), данных УЗД, за кисто-

видное образование в малом тазу могло привести к неоправданному направлению пациентки в онкодиспансер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adamyan LV, Popryaduhin AY, Arakelyan AS et al. The uterus and vagina aplasia (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) in combination with endometriosis: unresolved aspects of etiology and pathogenesis (review). *Problemy reproduksii*. 2016; 22 (3): 8–14.
2. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (6):761–771. DOI: 10.1093/humupd/dmr028.
3. Acién P, Acién M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Hum. Reprod. Update*. 2016; 22 (1): 48–69.
4. Bobkova MV, Baranova EE, Adamyan LV. Genetic aspects of the formation vagina and uterus aplasia: the history study. *Problemy reproduksii*. 2015; 21 (3): 10–15.
5. Bombard DS, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. *Gynecol. Endocrinol*. 2014; 30 (9): 618–623. DOI: 10.3109/09513590.2014.927855.
6. Oppelt P Renner SP, Brucker S et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertility and sterility*. 2005; 84 (5): 1493–1497. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.
7. Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM. Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. *J Pediatr Urol*. 2013; 9 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.jpuro.2011.11.003.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.13](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.13)**I. М. Фуштей, Є. В. Сідь, В. В. Литвиненко***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***I. M. Fushtey, E. V. Sid, V. V. Litvinenko***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ У ІНДИВІДУАЛЬНІЙ ЗМІНІ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ СТАТИНОТЕРАПІЇ

The role of gene polymorphisms in individually changing of the lipid profile among patients with coronary artery disease under the influence of the statin therapy

Резюме

Ішемічна хвороба серця (ІХС) являє собою одну з актуальніших проблем сучасної кардіології, що пов'язано з широким розповсюдженням інвалідизації та смертності переважно молодого та працездатного віку. Терапевтичний ефект лікарських препаратів має індивідуальний характер і залежить від генетичних особливостей пацієнта. У статті розкрито роль поліморфізму генів ліпідного профілю у пацієнтів з ІХС під впливом статинотерапії. В клінічній практиці на фоні прийняття статинів при абсолютному комплаєнсі пацієнтів та усуненні всіх модифікуючих факторів показники ліпідного обміну не завжди нормалізуються, що свідчить про генетичні особливості пацієнтів. Особливо важливе значення має вплив генотипу на фармакотерапію за допомогою білків-транспортних переносників ендogenous з'єднань чи ксенобіотиків через біологічні мембрани за допомогою пасивних чи активних механізмів. Однонуклеотидні поліморфізми транспортних білків можуть змінювати ступінь вираженості поглинання та виведення лікарських препаратів та їх метаболітів. Поліпептиди мембранних транспортних білків органічних аніонів, які регулюють поглинання клітинами деяких ендogenous речовин та лікарських препаратів, кодуються генами *SLCO*. Одним з основних абсорбційних білків-транспортних є – *OATP1B1*. Встановлено, що ефекти деяких *SLCO1B1* поліморфізмів на транспортну функ-

Abstract

Ischemic heart disease is one of the urgent problems in modern cardiology, which is associated with a wide spread of disability and mortality mainly among young and employable aged people. The therapeutic drugs effect is individual and depends on the genetic characteristics of the patient.

The aim of the study. Analysis of modern literature sources related to the role of gene polymorphisms in individual lipid profile changing among patients with coronary artery disease under the influence of the statin therapy.

Literature review. Pharmacotherapy while ischemic heart disease (IHD) provides for mandatory preventive services aimed at the eliminating of modifying risk factors of coronary heart disease. One of the most important indicators of successful treatment of patients with IHD is a lipid metabolism state, that is why treatment can't be imagined without the inclusion of statins in therapeutic schemes of dyslipidemia correction. The current understanding of the statins effectiveness is based on the knowledge of molecular mechanisms underlying the pharmacokinetics and pharmacodynamics processes. In clinical practice, while taking statins with absolute compliance of patients and elimination of all modifying factors, lipid metabolism parameters are not always normalized, this indicates characteristics of the patients' genetic. Of particular importance is the effect of genotype on pharmacotherapy using protein transporters, carriers of endogenous compounds or

цію є субстрат залежними, так найбільш вивченими серед них – є *c.521T>C* та *c.388A>G*. Одні з перших досліджень достовірно показали, що поліморфізми гену *SLCO1B1* були пов'язані зі зниженням поглинання статинів. В подальших дослідженнях виявили пов'язане з ними збільшення концентрації в плазмі людини статинів, що призводить до розвитку таких небажаних реакцій як, міалгії, міопатії, рабдоміоліз, безсимптомне підвищення трансаміназної активності та болі в животі. Дослідження фармакогенетики *SLCO1B1* виявили, що порушення функції білка-транспортера призводить до зниження поглинання клітинами печінки, підвищення концентрації в плазмі та зміну відповіді організму на статинотерапію. Терапевтичний ефект статинів в сукупності з генетичними поліморфізмами може мати індивідуальний вплив на фармакокінетику цих препаратів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, статинотерапія, поліморфізм генів, білки-транспортери, персоналізована терапія.

*xenobiotics through biological membranes assisted by passive or active mechanisms. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of transport proteins can change the absorption and excretion degree of drugs and their metabolites. Polypeptides of organic anions membrane transporters that regulate cell uptake of certain endogenous substances and drugs are encoded by *SLCO* genes. One of the main absorption protein transporters is *OATP1B1*. It is established that the effects of some *SLCO1B1* SNPs on transport function are substrate dependent, and the most studied among them are *c.521T>C* and *c.388A>G*. The *c.521T>C* and *c.388A>G* polymorphisms *c.521T>C*". Ho *c.521T>C* are in an intermittent contact with each other, and despite this they exist in a variety of *SLCO1B1*-haplotypes. The *c.388A-521T* haplotypes known as *1A ones, *c.388G-521T* as *1B, *c.388A-521C* as *5 and *c.388G-521C* as *15. One of the first studies showed that *5 and *15 haplotypes were associated with a decrease in the absorption of statins. In further studies of *c.521C* allele it was found a related increase of the statins concentration in human plasma, which leads to the progression of undesirable reactions such as myalgia, myopathy, and even rhabdomyolysis, asymptomatic increase transaminase activity and abdominal pain. The study of *SLCO1B1* pharmacogenetics found that dysfunction of the protein-transporter leads to reduced absorption by the liver cells, the increasing of plasma concentrations and the change in the body's response to stationery.*

Conclusion. Analysis of the literature indicates that the therapeutic effect of statins in combination with genetic polymorphisms may have an individual effect on the pharmacokinetics of these drugs. To study the influence of *SLCO1B1 c.521T>C* gene polymorphism there are needed the further researches in populations with IHD. A more detailed study of this polymorphism from the perspective of personalized therapy will allow developing individual approaches to the appointment of statins.

Keywords: coronary heart disease, statin therapy, gene polymorphism, transporter proteins, personalized therapy.

ВСТУП

Незважаючи на те що профілактика та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) досягли значних успіхів, вона як і раніше являє собою одну з актуальніших проблем сучасної кардіології, як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Це в першу чергу пов'язано з широким розповсюдженням інвалідизації та смертності переважно молодого та працездатного віку. В Україні, за даними офіційної статистики Державного комітету статистики України більше ніж половина усіх смертей зумовлено хворобами системи кровообігу (ХСК) – 67,2% серед усіх летальних випадків

в Україні. При цьому внесок ІХС серед усіх смертей зумовлених ХСК становить 71,1% [1–3.]

На теперішній час загальновідомо, що терапевтичний ефект лікарських препаратів має індивідуальний характер і залежить від таких факторів як: вік, стать, спосіб життя та стан здоров'я. Згідно з даними деяких авторів генетичні особливості індивідуума визначають від 50 до 90% несприятливих фармакологічних ефектів лікарських препаратів. Для індивідуальної персоналізації фармакотерапії первинне значення має визначення генетичних відмінностей, які обумовлюють різну відповідь організму людини на той чи інший препарат [4].

В основі персональної фармакотерапії лежить: виявлення поліморфних маркерів асоційованих зі зміною реакції організму на лікарські препарати, розробка методів генотипування хворих та впровадження персоналізованого підходу в практичну медицину. Так, в кардіології, фармакогенетичне тестування широко розповсюджене для діагностики небажаної медикаментозної реакції та для визначення стартових доз лікарських препаратів [5–8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз сучасних літературних джерел, пов'язаних з роллю поліморфізму генів у індивідуальній зміні ліпідного профілю у пацієнтів з ІХС під впливом статинотерапії.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Серед етіологічних факторів розвитку ІХС, значну роль має атеросклеротичне ураження коронарних артерій і як наслідок порушення кровопостачання серцевого м'яза, що призводить до дисбалансу між перфузією та метаболічними потребами міокарда. Фармакотерапія при ІХС передбачає обов'язкове проведення профілактичних заходів направлених на усунення модифікуючи факторів ризику ішемічної хвороби серця. Одним з найважливіших показників успішного лікування пацієнтів з ІХС є стан ліпідного обміну, саме тому лікування не можливо уявити без включення статинів до терапевтичних схем корекції дисліпідемії. У пацієнтів з ІХС статини зарекомендували себе, як препарати, що позитивно впливають на клінічний результат. Однак, фактичного їх призначення недостатньо, необхідно прагнути досягти цільових показників ліпідів в крові. Згідно сучасних рекомендацій у пацієнтів дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень рівень загального холестерину повинен бути менше за 4,0 ммоль/л, а рівень ліпопротеїдів низької щільності не повинен перевищувати 1,8 ммоль/л [9].

Сучасне уявлення про ефективність статинів базується на знанні молекулярних механізмів, які лежать в основі процесів фармакокінетики та фармакодинаміки. Між тим показники ліпідного обміну не завжди нормалізуються при статинотерапії в реальній клінічній практиці, навіть при абсолютному комплаенсі пацієнтів та усуненні всіх модифікуючих факторів здатних негативно впливати на ліпідознижуючий ефект статинів. В такому випадку основною причиною подібної терапевтичної відповіді на лікування можуть бути генетичні особливості пацієнтів, які також можуть бути застосовані й до розвитку небажаних лікарських реакцій які можливі при застосуванні статинів, а саме: міалгії, міопатії, рабдоміолізу, безсимптомного підвищення тран-

саміназної активності та болі в животі [10, 11].

Саме ці небажані реакції, підтверджують неможливість вирішення недостатньої терапевтичної ефективності шляхом підвищення дозування статинів. Генетичний поліморфізм ферментів, які метаболізують лікарські препарати пов'язаний з відмінністю відповідей на терапію та появи її ускладнень. Особливо важливе значення має вплив генотипу на фармакотерапію за допомогою білків-транспортів. Білки-транспортери це переносники ендogenous з'єднань чи ксенобіотиків через біологічні мембрани, за допомогою пасивних чи активних механізмів. У геномі людини є більш ніж 400 мембранних транспортів, які представлені двома основними групами: транспортери розчинених речовин (Solute carriers, SLC) та АТФ-зв'язуючі білки транслокатори (АТФ-binding cassette, ABC) [12].

Ступінь експресії генів, що кодують білки-транспортери впливає на біодоступність та фармакокінетику фармпрепаратів. Окрім того, однонуклеотидні поліморфізми (SNPs – single nucleotide polymorphisms) транспортних білків можуть змінювати ступінь вираженості поглинання та виведення лікарських препаратів та їх метаболітів [13].

Поліпептиди мембранних транспортів органічних аніонів (the organic anion transporting polypeptid, OATP), які регулюють поглинання клітинами деяких ендogenous речовин та лікарських препаратів, кодуються генами SLCO. Під час аннотипування гену SLCO було виявлено, що поліпептид OATP людини налічують 11 членів: OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP1C1, OATP2A1, OATP2B1, OATP3A1, OATP4A1, OATP4C1, OATP5A1, та OATP6A1 [14, 15].

Одним з основних абсорбційних білків-транспортів є OATP1B1, який експресується на базолатеральній мембрані гепатоцитів людини. OATP1B1 це глікопротеїн, який складається з 691 амінокислотних залишків, 12 пронизуючих мембрану доменів та великою п'ятою екстрацелюлярною петлею. Як і інші OATP білки-транспортери OATP1B1 має місця N-гліколізування в екстрацелюлярних петлях 2 та 5 й так званий «підпис» суперсімейства OATP. Фактично, його єдина експресія в печінці людини свідчить про те, що він має ключову роль в печінковому поглинанні та кліренсі амфіфільних органічних з'єднань [12, 16, 17].

Гени, що кодують сімейство OATP1 розташовані на короткому плечі 12-ї хромосоми (локус гена 12p12), де вони упорядковані наступним чином: SLCO1C1, SLCO1B3, SLCO1B1 і SLCO1A2. Між генами SLCO1B3 та SLCO1B1 розташовано ген LST-3TM12, функції та експресія якого досконально не вивчені [12]. В сучасній літературі та в базі даних dbSNP зафіксовано більш ніж 50 різноманітних поліморфізмів цих генів. Більшість одноклітинних поліморфізмів пов'язана в першу чергу зі змінами транспортної

функції білка OATP1B1 [18].

Встановлено, що ефекти деяких SLC01B1 поліморфізмів на транспортну функцію є субстрат залежними. Одним з найбільш вивчених та характерних поліморфізмів SLC01B1 – є с.521T>C, для якого характерна заміна аланіна на валін в 174 положенні амінокислотної послідовності (Val174Ala) білка. Іншим розповсюдженим одноклітинним поліморфізмом є с.388A>G, який призводить до заміни амінокислоти аспарагін на аспартат в 130 положенні амінокислотної послідовності (Asn130Asp). Поліморфізми с.521T>C та с.388A>G знаходяться в нестійкому зв'язку один з одним, та не зважаючи на це співіснують разом в різноманітних SLC01B1-гаплотипах. Гаплотипи с.388A-521T відомі як *1A, с.388G-521T як *1B, с.388A-521C як *5 та с.388G-521C як *15 [15, 19].

Одні з перших досліджень достовірно показали, що гаплотипи *5 та *15 були пов'язані зі зниженням поглинання статинів, а саме: аторвастатину, церивастатину та правастатину. В подальших дослідженнях алеля с.521T>C виявили пов'язане з ним збільшення концентрації в плазмі людини правастатину та кислотної форми симвастатину [19–21, 25].

За результатами досліджень пацієнтів, що приймали аторвастатин та розурвастатин виявили, що генотип SLC01B1 має більш виражений ефект на аторвастатин, ніж на гідрофільний розурвастатин [22]. Поліморфізм с.521T>C також має виражений вплив на фармакокінетику інших статинів, в серії досліджень була виявлена лінійна залежність пітавастатину в широкому діапазоні доз препарату (1-8 мг) [23, 24]. Ступінь фармакокінетичного зв'язку між аторвастатином та рифампіцином також залежить від генотипу SLC01B1 [26].

В серії фармакокінетичних досліджень вивчався вплив поліморфізму с.521T>C на терапевтичний ефект флувастатину, правастатину, симвастатину, аторвастатину та розувастатину в одній групі практично здорових осіб молодого віку. Таким чином, з'явилася можливість прямого порівняння статинів між собою. Варто відзначити, що найбільш виражений ефект відзначався у симвастатину, активною формою якого є гідроксикислота [22, 27].

В багатьох дослідженнях генотип с.521T>C визначений, як низько активний, оскільки доведено, що при цьому варіанті поліморфізму гену SLC01B1 відмічено вірогідне зниження поглинання великої кількості субстратів OATP1B1 та помітне збільшення концентрації препаратів в плазмі пацієнтів. Варто відмітити, що найбільший ефект від поліморфізму гену SLC01B1 був відмічено у симвастатину (середня область під плазмовою кривою залежності час-концентрація у гомозиготних носіїв с.521T>C збільшилася у 3,2 рази), також поліморфізми

цього гену вплинули на аторвастатин, дещо менший ефект вони мали на правастатин та розувастатин, але не мали суттєвого впливу на флувастатин. Дані розбіжності між статинами можуть бути частиною обумовлені вкладом інших абсорбційних транспортерів печінки, а також фізикохімічними та фармакокінетичними властивостями статинів. Зважаючи на висновки вищезазначених досліджень та на залежність негативних наслідків статинів від концентрації препаратів, вірогідно, що низька активність SLC01B1 гаплотипів *5 та *15 пов'язана зі збільшенням ризику статин-залежної міопатії [21, 28].

Найбільш вірогідні показники клінічного значення поліморфізмі SLC01B1 отриманні від дослідження всього геному від 2008 року. Дослідники вивчали генетичні варіанти у пацієнтів з міопатією на фоні вживання симвастатину та групу контролю без розвитку даного ускладнення при вживанні відповідного препарату. За результатами дослідження було достовірно виявлено, що поліморфізм гену SLC01B1 с.521T>C збільшує ризик розвитку міопатій у 4,5 рази. Більш ніж 60% випадків міопатії виникло, як наслідок носійства поліморфізму с.521T>C. Окрім того, с.521T>C алель був пов'язаний зі зниженням ефекту симвастатину на холестерин, а с.388A>G алель – з декілько збільшеним ефектом [29].

Останні дослідження довели, що навіть при низьких концентраціях статинів (симвастатин, аторвастатин та правастатин) поліморфізм с.521T>C опосередковує виникнення побічних ефектів, а статин-залежна міопатія пов'язана з поліморфізму с.521T>C та набагато частіше виникає на фоні вживання симвастатину [30, 31].

Таким чином, статини зазвичай добре переносяться та мають виражений гіполіпідемічний ефект, але в деяких випадках викликають міопатію, яка виникає на фоні високої концентрації препаратів. Дослідження фармакогенетики SLC01B1 виявили, що порушення функції білка-транспортера призводить до зниження поглинання клітинами печінки, підвищення концентрації в плазмі та зміну відповіді організму на статинотерапію.

ВИСНОВОК

Аналіз літератури вказує на те, що терапевтичний ефект статинів в сукупності з генетичними поліморфізмами може мати індивідуальний вплив на фармакокінетику цих препаратів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вивчення впливу поліморфізму гену SLC01B1 с.521T>C потрібні подальші дослідження у популяції з ІХС. Більш детальне вивчення даного поліморфізму з позиції персоналізованої терапії надасть змогу розробити індивідуальні підходи до призначення статинів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from circulatory system diseases and life expectancy in Russia. *Demograficheskoye obozreniye*. 2016; 3 (1): 6–34.
2. European statistical data base «Zdorovya dlya vsikh». <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
3. Melnyk PS, Slabky GO, Dzyuba OM et al. (editorial board). Report annual on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016 / Ministry of Health of Ukraine, SI «UISS Ministry of Health of Ukraine». Kyiv, 2017.
4. Ozdemir V, Kalow W, Tang BK et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 2000; 10 (5): 373–388.
5. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 95 (3): 281–293. DOI: 10.1038/clpt.2013.234.
6. Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, Nagele P. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013. 94 (3): 394–399. DOI: 10.1038/clpt.2013.96.
7. Brugts JJ, Simoons ML. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012. 10 (8): 1001–1009.
8. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008; 359 (8): 789–799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.
9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S1–S45.
10. Canestaro WJ., Brooks DG., Chaplin D et al. Statin Pharmacogenomics: Opportunities to Improve Patient Outcomes and Healthcare Costs with Genetic Testing. *Journal of Personalized Medicine*. 2012; 2 (4): 158–174. DOI: 10.3390/jpm2040158.
11. FDA Expands Advice on Statin Risks// http://www.fda.gov/downloads/for_Consumers/Consumer_Updates/UCM293705.
12. Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ et al. Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev Drug Discov*. 2010; 9 (3): 215–236. DOI: 10.1038/nrd3028.
13. Huang Y, Sadee W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and sensitivity of tumor cells // *Cancer Letters*. 2006; 239 (2): 168–182. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.07.032.
14. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers. Arch*. 2004; 447 (5): 653–665. DOI: 10.1007/s00424-003-1168-y.
15. König J, Seithel A, Gradhand U et al. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006; 372 (6): 432–443. DOI: 10.1007/s00210-006-0040-y.
16. Briz O, Romero MR, Martinez-Becerra P et al. OATP8/1B3-mediated cotransport of bile acids and glutathione: an export pathway for organic anions from hepatocytes? *J Biol Chem*. 2006; 281 (41): 30326–30335.
17. Tamai I, Nezu J, Uchino H et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 273 (1): 251–260. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2922.
18. SNPs database of National Center for Biotechnology Information (NCBI). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
19. Iwai M, Suzuki H, Ieiri I et al. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C). *Pharmacogenetics*. 2004; 14 (11): 749–757.
20. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K et al. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet. Genomics*. 2005; 15 (7): 513–522.
21. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16 (12): 873–879. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.
22. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82 (6): 726–733. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100220.
23. Deng JW, Song IS, Shin HJ et al. The effect of SLCO1B1*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by SLCO1B1*15. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (5): 424–433. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fb02a3.

24. Ieiri I, Suwannakul S, Maeda K et al. SLCO1B1 (OATP1B1, an uptake transporter) and ABCG2 (BCRP, an efflux transporter) variant alleles and pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82 (5): 541–547. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100190.
25. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16 (12): 873–879. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.
26. He YJ, Zhang W, Chen Y et al. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism. *Clin Chim Acta.* 2009; 405 (1–2): 49–52. DOI: 10.1016/j.cca.2009.04.003.
27. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80 (4): 356–366. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.06.010.
28. Morimoto K, Oishi T, Ueda S et al. A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19 (6): 453–455.
29. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 Variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008; 359 (8): 789–799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.
30. Voora D, Shah SH, Spasojevic I et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (17): 1609–1616. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.053.
31. Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12 (3): 233–237. DOI: 10.1038/tpj.2010.92.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2019

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.15](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.15)**В. А. Моченький, О. А. Савченко, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина***V. A. Mochoniyi, O. A. Savchenko, S. L. Podsevakhina, O. V. Tkachenko***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Problems of the treatment of pneumonia caused by pseudomonas aeruginosa

Резюме

Синегнойная инфекция является одной из наиболее проблемных возбудителей пневмонии, так как обладает природной резистентностью ко многим антибиотикам, способна быстро формировать приобретенную резистентность, часто вызывает тяжёлое течение пневмонии с неблагоприятным прогнозом. Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день *P. Aeruginosa* демонстрирует резистентность ко всем антисинегнойным антибиотикам, за исключением полимиксина. Уровни резистентности *P. Aeruginosa* значительно варьируют в зависимости от региона обследования и профиля стационара, что требует проведения мониторинга чувствительности микроорганизмов в каждом отделении больницы. Данные по степени резистентности к антибиотикам *P. Aeruginosa* в Украине ограничены, но имеющиеся единичные локальные исследования по этому вопросу также показывают высокий уровень резистентности этого микроорганизма к основным антисинегнойным антибиотикам. У больных с пневмонией и факторами риска участия синегнойной инфекции большинством авторов рекомендуется комбинированная антибактериальная терапия, обладающая синергичным влиянием на *P. Aeruginosa*, что позволяет, в большинстве случаев, преодолеть резистентность данного микроорганизма. По данным литературы такой синергизм доказан для комбинации: бета-лактамы (цефтазидим, цефепим, антисинегнойные карбапенемы) + аминогликозиды (амикацин) или фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин). Применение этих препаратов в максимально допустимой дозе позволяет

Abstract

Pseudomonas infection is one of the most problematic pathogens of pneumonia, because it has natural resistance to many antibiotics, is able to quickly form acquired resistance, often causes severe pneumonia with a poor prognosis. Analysis of the literature data showed that today *P. Aeruginosa* demonstrates resistance to all anti-pest control antibiotics, with the exception of polymyxin. The levels of resistance of *P. Aeruginosa* are very considerably depending on the region of the survey and the profile of the hospital, which requires monitoring the sensitivity of microorganisms in each department of the hospital. The data on the degree of resistance to *P. Aeruginosa* antibiotics in Ukraine are limited, but available local studies on this issue also show a high level of resistance of this microorganism to the main anti-pest antibiotics. In patients with pneumonia and risk factors for the involvement of *Pseudomonas* infection, most authors recommend combination antibiotic therapy, which has a synergistic effect on *P. Aeruginosa*, which allows, in most cases, to overcome the resistance of this microorganism. According to the literature, such synergism has been proven for the combination: beta-lactams (ceftazidime, cefepime, antipseudomonas carbapenems) + aminoglycosides (amikacin) or fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin). The use of these drugs in the maximum allowable dose allows a higher degree of probability to achieve the eradication of *P. Aeruginosa* in patients with pneumonia and to improve the prognosis for this disease.

Keywords: pneumonia, *Pseudomonas Aeruginosa*, resistance, treatment.

с большей степенью вероятности достигнуть эрадикации P. Aeruginosa у больных с пневмонией и улучшить прогноз при данном заболевании.

Ключевые слова: пневмония, Pseudomonas aeruginosa, резистентность, лечение.

Пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний [1]. В соответствии с современной классификацией выделяют четыре вида пневмонии: внебольничная, нозокомиальная, аспирационная и пневмония у лиц с выраженным нарушением иммунитета [2]. Этиология пневмонии разнообразна и существенно зависит от условий её возникновения, особенностей инфицирования тканей лёгких, а также состояния иммунной реактивности организма. Среди множества микроорганизмов, способных вызвать развитие пневмонии у человека, P. Aeruginosa является одной из наиболее проблемных возбудителей [3–5].

Клинически важной особенностью P. Aeruginosa является природная устойчивость ко многим антибиотикам, способность к быстрому формированию приобретенной резистентности, высокий риск колонизации пациентов в условиях стационара, особенно ОРИТ, способность вызывать тяжёлые формы пневмонии с высоким уровнем летальности [6–8]. В проведенных исследованиях летальность при нозокомиальной пневмонии, вызванной P. Aeruginosa достигала 45%, а при вентилятор – ассоциированной пневмонии (ВАП) – до 69% [7, 9, 10].

Синегнойная палочка является типичным грамотрицательным условно-патогенным микроорганизмом. В природе P. Aeruginosa распространена повсеместно. Существенное значение в циркуляции возбудителя имеет вода, в которой бактерия может выживать до года (при 37°C), в том числе во многих растворах, применяемых в медицине (например, фурацилине), устойчива к некоторым дезинфицирующим растворам (например, сульфохлорантину, часто использующимся в хирургии) [6, 11].

P. Aeruginosa обладает многими факторами вирулентности, но несмотря на это, инфекционные заболевания, вызванные P. Aeruginosa, редко развиваются у лиц с нормальной резистентностью и неповреждёнными анатомическими барьерами [7, 11].

Удельный вес этиологической роли P. Aeruginosa существенным образом зависит от вида пневмонии и тяжести её течения. В связи с особенностями вирулентности синегнойной палочки она редко бывает причиной развития внебольничной пневмонии, хотя при тяжёлом течении, требующим госпитализации в ОРИТ, роль P. Aeruginosa возрастает. В общей структуре этиологии внебольничной пневмонии, по данным российских

исследований, синегнойная палочка выявляется не более чем в 4% [1].

Практическому врачу важно помнить о факторах риска участия P. Aeruginosa в этиологии внебольничной пневмонии, т.к. эмпирическая антибактериальная терапия в таких случаях должна включать антибиотики, обладающие антисинегнойной активностью. Учёт факторов риска участия синегнойной палочки используется во многих руководствах по лечению внебольничной пневмонии [1, 2, 12]. В отечественных рекомендациях выделяют четыре основных фактора риска P. Aeruginosa: наличие у больного «структурных» заболеваний лёгких (муковисцидоз, бронхоэктазы); длительное лечение системными глюкокортикостероидами (приём преднизолона в дозе 10 мг и выше), терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца; истощение [2]. Важно помнить, что при отсутствии у больного с внебольничной пневмонией факторов риска синегнойной инфекции применение антисинегнойных антибиотиков не оправдано, так как последние обладают низкой активностью в отношении S. Pneumonia, являющегося основным возбудителем внебольничной пневмонии [1, 2, 12].

Значительно увеличивается роль P. Aeruginosa в этиологии нозокомиальной пневмонии. В целом, по данным исследований, на долю синегнойной инфекции в отделениях ОРИТ приходится от 30 до 50% от всех госпитальных инфекций [4, 5, 10, 13]. Причём, чаще всего, синегнойная инфекция поражает именно органы дыхания [6, 14]. Этот возбудитель является причиной от 21 до 37,7% нозокомиальных пневмоний и занимает первое место в этиологии вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), связанной с проведением ИВЛ [9, 10, 13]. Летальность при нозокомиальной пневмонии, вызванной P. Aeruginosa достигает 45%, а при вентилятор-ассоциированной пневмонии – 69% [7, 14].

Источник синегнойной инфекции при нозокомиальной пневмонии может иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение. Экзогенным источником синегнойной инфекции может быть медицинское оборудование, медицинский персонал, колонизированные и инфицированные пациенты. Эндогенным источником инфекции является кожа, слизистые, которые в условиях стационара быстро колонизируются P. Aeruginosa [6, 15]. Основное значение в патогенезе нозокомиальных пнев-

моний имеет эндогенная колонизация верхних дыхательных путей. В норме синегнойная инфекция редко колонизирует верхние дыхательные пути, но в условиях стационара колонизация *P. Aeruginosa* происходит очень быстро. Так, в исследовании, проведенном X. Bertrand et al., уже через неделю пребывания в ОРИТ количество колонизированных *P. Aeruginosa* пациентов достигало 23,4%, а через 2 недели уже 57,8% [15].

Выделяют ряд факторов, при которых резко возрастает вероятность развития пневмонии синегнойной этиологии: ИВЛ, катетеризация центральных вен, назогастральное зондирование, пребывание в ОРИТ, продолжительная предшествующая антибиотикотерапия, приём ГКС, бронхоэктазы, муковисцидоз, тяжёлая ХОЗЛ, иммунодефицитные состояния [2, 13, 16, 17].

Известно, что начальная терапия пневмонии всегда носит эмпирический характер и зависит от вида пневмонии. В настоящее время насчитывается около 10 антибиотиков с природной антипсевдомонадной активностью, но клинически значимыми являются только 3 группы: аминогликозиды (гентамицин, амикацин), бета-лактамы (цефтазидим, цефоперазон, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) [18].

При внебольничной пневмонии роль синегнойной инфекции невелика и главное, она, как правило, сохраняет чувствительность к стандартным антисинегнойным антибиотикам [18].

При нозокомиальных пневмониях наиболее оправданным подходом к эмпирической антибиотикотерапии является выбор в зависимости от времени возникновения пневмонии («ранняя» – до 5 дней пребывания в стационаре, «поздняя» – после 5 дней) и наличия модифицирующих факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов [2, 9, 10, 16].

При «поздней» нозокомиальной пневмонии или при наличии факторов риска участия полирезистентных возбудителей значительно увеличивается этиологическая роль *P. Aeruginosa*, поэтому многими руководствами рекомендовано в таких случаях в лечение обязательно включать антисинегнойные антибиотики [2, 9, 10, 16].

Факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами синегнойной палочки значительно варьируют в зависимости от когорты пациентов и профиля стационара. Наиболее значимыми факторами риска участия полирезистентных штаммов *P. Aeruginosa* являются: предшествующее применение у данного пациента антибиотиков ближайšie 2 недели – 6 месяцев; наличие колонизации/инфекции синегнойной палочкой в ближайšie 6–12 месяцев; длительная госпитализация; нахождение в ОРИТ; ИВЛ; вторичные иммунодефициты лю-

бого генеза [9, 10, 13, 16].

Подбор оптимальной антибиотикотерапии для лечения нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa*, представляет весьма сложную задачу, так как нозокомиальные штаммы синегнойной палочки демонстрируют резистентность практически ко всем существующим на сегодняшний день антисинегнойным антибиотикам, что значительно ухудшает прогноз при данном заболевании [5, 11, 19, 20].

По данным международного исследования NPRS, в России (1995–1996) резистентность *P. Aeruginosa* составила: к цефтазидиму – 12,2%, к гентамицину – 73,9%, к амикацину – 6,3%, к ципрофлоксацину – 32,8%, к имипенему – 22,9%, к меропенему – 3% [21]. Как видно из данного исследования, уже в конце прошлого века наблюдался очень высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* к гентамицину, при этом к амикацину уровень резистентности был незначительным, а наименьший уровень резистентности наблюдался к меропенему. Полученные в этот период уровни резистентности *P. Aeruginosa* в России были несколько ниже, чем в исследовании, проведенном в 40 различных больницах Бельгии и Люксембурга, хотя и в том, и в другом исследовании, наименьший уровень резистентности *P. Aeruginosa* демонстрировался к амикацину (6,3% в России и 10,5% в Бельгии) и меропенему (3 и 9,5%, соответственно) [5]. В другом российском исследовании были получены ещё более низкие уровни резистентности к амикацину и меропенему: 3,4 и 1,8%, соответственно [3]. В тоже время, исследования, проводившиеся в течение 8 лет в Екатеринбурге (1996–2004) показали, что к концу исследования наблюдался значительный рост резистентности *P. Aeruginosa*, как к амикацину (42,0%), так и к имипенему (36%), при этом резистентность к меропенему была на уровне 3,0% [19]. Тем не менее, многие авторы считают, что из аминогликозидов следует предпочесть именно амикацин, а не гентамицин в виду значительно большей резистентности синегнойной палочки к этому антибиотику [4, 18, 19, 22, 23].

Исследование MYSTIC показало, что меропенем демонстрировал не только высокую природную антипсевдомонадную активность, но и наименьшую частоту приобретенной резистентности по сравнению с имипенемом, причём это наблюдалось в течение всего периода наблюдения – с 1997 по 2005 годы [12]. Однако, позднее, исследование, проведенное в России, в 2005–2006 годы, показали значительный рост уровня резистентности синегнойной инфекции ко всем традиционным антисинегнойным антибиотикам, включая меропенем: к цефтазидиму – 47,9%, к гентамицину – 74,7%, к амикацину – 41,6%, к ципрофлоксацину – 65%, к имипенему – 41,4% и к меропенему – 52,9% [24]. Кроме того, в этом

исследовании выявлен крайне высокий (73,1%) уровень полирезистентности *P. Aeruginosa* (устойчивость к 3 и более антибиотикам), а пан-резистентность (устойчивость ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина) выявлена у 7,8% штаммов.

Ещё более высокие уровни резистентности нозокомиальных штаммов *P. Aeruginosa* продемонстрированы в исследованиях, проведенных в Беларуси (2011–2012 годы): нечувствительными к цефтазидиму были 62,9% штаммов, к гентамицину – 87,9%, к амикацину – 88,8%, к ципрофлоксацину – 96,6%, к имипенему – 67,2%, к меропенему – 58,6% [22].

В российском многоцентровом исследовании МАРАФОН обнаружено, что более 50% нозокомиальных штаммов *P. Aeruginosa* были резистентными к антисинегнойным цефалоспорином, к имипенему были устойчивы 65,7% и к меропенему – 59,7% [25]. По состоянию на 2015 год, резистентность *P. Aeruginosa* в Российской Федерации составила: к амикацину – 45,2%, к цефтазидиму – 56,8%, к ципрофлоксацину – 61,2%, к полимиксину – 2,2%, к имипенему – 51,5%, к меропенему – 53,5% [23].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что повсеместно наблюдается высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* ко всем антисинегнойным антибиотикам за исключением полимиксина.

Тревожным фактом является устойчивость *P. Aeruginosa* к карбапенемам, которые считаются одними из наиболее активных антисинегнойных антибиотиков [18, 26]. При сравнении карбапенемов, оказалось, что чувствительность синегнойной палочки была максимальной к дорипенему, а резистентность к нему была самой низкой [27]. Это существенным образом отразилось на прогнозе заболевания. Летальность от вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa*, была более чем в 2 раза ниже на дорипенеме, чем на имипенеме. На сегодняшний день, по данным программы эпиднадзора США, из карбапенемов наиболее высокую активность и наименьший уровень резистентности в отношении *P. Aeruginosa* демонстрирует именно дорипенем – к нему были чувствительны более 88,6% штаммов синегнойной инфекции [14].

Следует отметить, что существует достаточно большой разброс уровней резистентности *P. Aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам в зависимости от региона исследования и профиля стационара. Так, в Европейских исследованиях SENTRY, MYSTIC (1999–2001 годы) было показано, что резистентность *P. Aeruginosa* к цефтазидиму в разных центрах колебалась от 12 до 44%, к цефепиму – от 3 до 55%, к имипенему – от 5 до 45%, к меропенему – от 1,2 до 42%, к амикацину – от 0,5 до 33% [20, 26]. Су-

щественная разница в уровне резистентности *P. Aeruginosa* между различными стационарами многопрофильной больницы подтверждается и данными других исследований [5, 8, 24, 28].

Таким образом, для оптимального выбора эмпирической антибактериальной терапии синегнойной инфекции важно знать локальный уровень резистентности в каждом конкретном стационаре.

К сожалению, в Украине полномасштабных исследований по уровню резистентности синегнойной инфекции, не проводилось. В связи с этим, представляют интерес данные Украинского центра интенсивной терапии сепсиса [29]. Исследование показало, что резистентность *P. Aeruginosa* в данном ЛПУ составила: к цефтазидиму – 73,1%, к цефепиму – 78,0%, к имипенему – 71,5%, к меропенему – 54,3%, к дорипенему – 49,7%, к амикацину – 54,3%, к ципрофлоксацину – 88,9%, к левофлоксацину – 68,8%, наименьший уровень резистентности выявлен у полимиксина (Коломицин) – всего 7,3%. Отметим, что и в других исследованиях наиболее низкий уровень резистентности *P. Aeruginosa* наблюдается к полимиксину [6, 11, 28].

Конечно, нужно отметить, что чувствительность *P. Aeruginosa* определялась в данном исследовании у больных, которые уже длительно находились в тех или иных лечебных учреждениях и не получили ответа от предшествующей антибиотикотерапии. Поэтому не следует переносить данные по резистентности *P. Aeruginosa* этого ЛПУ на всю страну. Известно, что уровни резистентности, как и микробный пейзаж, могут существенно отличаться в разных отделениях даже одной многопрофильной больницы. Это подтверждается в исследовании, проведенном сотрудниками Запорожского медицинского университета в 8 отделениях одной многопрофильной больницы [28]. В этом исследовании выявлены существенные колебания уровней резистентности *P. Aeruginosa* в зависимости от профиля отделения: резистентность к гентамицину колебалась от 75 до 100%, к амикацину – от 20 до 84%, к меропенему – от 20 до 76%, к ципрофлоксацину – от 68 до 100%. Причём, самый высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* к антибиотикам, наблюдался в ОРИТ, достигая 100% резистентности к ципрофлоксацину и гентамицину.

Следует учесть, что в большинстве исследований уровни резистентности синегнойной инфекции были получены при проведении моно-терапии одним антибиотиком. В тоже время имеются исследования, в которых доказано, что некоторые комбинации антибиотиков *in vitro* могут синергично уничтожать *P. Aeruginosa*, что, в свою очередь, может предотвратить развитие резистентнос-

ти к антибиотикам. Синергизм доказан для комбинации бета-лактамов + аминогликозиды/фторхинолоны [18, 19, 30]. К сожалению, отсутствуют рандомизированные исследования, в которых сравнивалась бы моно- и комбинированная антибактериальная терапия при данной инфекции [18, 19]. Тем не менее, большинство авторов считают комбинированную терапию синегнойной инфекции предпочтительнее монотерапии [10, 16, 18, 30]. В отечественных рекомендациях по лечению внебольничной пневмонии с факторами риска синегнойной инфекции рекомендуется комбинировать бета-лактамные антибиотики с антисинегнойной активностью (цефтазидим или цефепим или карбапенемы: имипенем, меропенем, дорипенем) с аминогликозидами (амикацин) или фторхинолонами (ципрофлоксацин/левофлоксацин) [2]. При нозокомиальной пневмонии, особенно «поздней» или с факторами риска полирезистентных штаммов микроорганизмов также рекомендуется комбинированная терапия с включением, как минимум двух антисинегнойных антибиотиков.

Так как течение пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa*, как правило, тяжёлое, обосновано назначение антисинегнойных антибиотиков в максимально высоких дозах и преимущественно в/в их введение [2, 19, 18, 22]. Создание высокой концентрации комбинации антисинегнойных антибиотиков в очаге поражения позволяет во многих случаях преодолеть резистентность *P. Aeruginosa* и, тем самым, улучшить результаты лечения больных с пневмониями, вызванными этим микроорганизмом. Рекомендованы следующие дозы антисинегнойных антибиотиков: цефтазидим по 2,0 г 3 раза в день,

цефепим – по 2,0 г 2–3 раза в день, ципрофлоксацин – по 400 мг 3 раза в день, левофлоксацин – по 750 мг 1 раз в день, имипенем – по 1,0 г 4 раза в день, меропенем – 1,0-2,0 г 3 раза в день, амикацин – 15 мг/кг веса 1 раз в день [18, 19, 22]. Применение этих препаратов в максимально допустимой дозе позволяет с большей степенью вероятности достигнуть эрадикации *P. Aeruginosa* у больных с пневмонией и улучшить прогноз при данном заболевании.

ВЫВОДЫ

1. Анализ литературных данных показывает, что повсеместно наблюдается высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* ко всем антисинегнойным антибиотикам.

2. Значительный разброс в уровнях резистентности *P. Aeruginosa* к антибиотикам в зависимости от региона и профиля стационара требует проведения локального мониторинга уровня резистентности в каждом стационаре лечебно – профилактического учреждения.

3. При наличии у пациента с пневмонией факторов риска *P. Aeruginosa*, рациональная эмпирическая антибиотикотерапия должна включать комбинированную терапию антисинегнойных бета-лактамов (цефтазидим, цефепим, карбапенемы) с аминогликозидами (амикацин) или фторхинолонами (ципрофлоксацином/левофлоксацином).

4. Применение комбинированной антибактериальной терапии в максимально допустимой дозе антибиотиков, с большей степенью вероятности, позволяет достичь эрадикации *P. Aeruginosa* и улучшить прогноз при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis and treatment. Tutorial. Moscow, 2010, 106.
2. Non-hostile and nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 19, 2007 № 128.
3. Strachunsky LS, Reshedko GK, Stetsyuk OI, Andreeva FS. Comparative activity of antipeptidase antibiotics against nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa*, isolated in the intensive care units and intensive care in Russia (research group ROSNET). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2003; 1 (5): 35–46.
4. Hauser AR, Sritram P. Severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. Tackling the conundrum of drug resistance. *Postgrad Med*. 2005; 117 (1): 41–48.
5. Van Eldre J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* subseability patterns in nosocomial infections. *J of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51 (2): 347–352.
6. Egorova ON. Infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Obshchaya reanimatsiya*. 2010; 1 (5): 51–54.
7. Giamarellon H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J of Antimicrobial chemotherapy*. 2002; 49 (2): 229–233. DOI: 10.1093/jac/49.2.229.
8. Rello J, Sa-Borges M, Correa H et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 608–613. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.9812034.
9. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health-care associated pneumonia. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 2005; 117 (4): 388–416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
10. Rotstein C, Evans G, Bom A et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19 (1): 19–53.
11. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs.* 2007; 67 (3): 351–368. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00003.
12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 Suppl 6: E1–59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
13. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *American J Respiratory Critical Care Medicine.* 2002; 165 (7): 867–903. DOI: 10.1164/ajrccm.165.7.2105078.
14. Morrow BJ, Pillar CM, Deane J et al. Activities of carbapenem and comparator agents against contemporary US *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the CAPITAL surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 75 (4): 412–416. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.012.
15. Berttrand X, Thouverer M, Talon D. et al. Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (8): 1263–1268.
16. Avdeev SN. Nosocomial pneumonia in adults. National recommendations. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2009; 11 (2): 38–100.
17. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 2006; 50 (1): 43–48. DOI: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.
18. Strachunsky LS, Belousov YuB, Kozlov SN. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Smolensk, МАКМАН, 2007, 464 p.
19. Rudnov VA. Antibiotic treatment of nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2005; 13. (7): 28–35.
20. Jones RN, Sander HS, ML. Beach Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacille isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22: 6–55.
21. Stratchounski L, Reshedko G, Stetsiouk O et al. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria from 28 intensive care units (ICUs). In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16–19, Chicago, USA, 113.
22. Gorbunov VA, Titov LP, Erlakova TS. Multicenter study of the antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in the Republic of Belarus. *Zdravookhraneniye.* 2007; 1: 28–31.
23. Skleyenova YY, Azizov IS, Shek YA et al.. *Pseudomonas aeruginosa* in the RF: the story of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20 (3): 164–171.
24. Reshedko GK, Ryabkova EL, Farashchuk AN, Strachunsky LS. Non-fermentative gram-negative pathogens of nosocomial infections in the ICU of Russia: problems of antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2006; 3 (8): 243–259.
25. Eidelstein MB, Sukhorukov MV, Skleenko EY et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Russia: the results of a multicenter epidemiological study «MARAFON» 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017; 1 (9): 37–41.
26. Goossens H. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from Europe: comparison of antibiotic susceptibilities between countries and centre types. MYSTIC Study Group (European centres only). *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46 (2): 39–52.
27. Luyt CE, Aubry A, Lu Q et al. Imepenem, Meropenem or Doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* 2014; 58 (3): 1372–1380. DOI: 10.1128/AAC.02109-13.
28. Mangurenko OI, Fedchuk EA, Levchuk PV, Gritsay VF. Local monitoring of antibiotic resistance. *Aktual'ni pytannya farmakolohiyi i medychnoyi nauky ta praktyky.* 2011; Issue XXIV (1): 126–128.
29. Kharchenko LA. *Pseudomonas aeruginosa*: modern realities of antibacterial therapy. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2015; 64 (1): 164–168.
30. Dundar D, Otkun M. In-vitro efficacy of synergistic antibiotic combination in multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Yonsei Med J.* 2010; 51 (1): 111–116. DOI: 10.3349/yjmj.2010.51.1.111.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.14](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.14)**В. А. Каширин, А. Д. Гусаков***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина***V. A. Kashirin, A. D. Gusakov***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПАРЕЗЫ И ПАРАЛИЧИ ГОРТАНИ (Обзор литературы)

Laryngeal paresis and paralysis (Review)

Резюме

В обзоре представлены отдельные вопросы этиологии и клинических проявлений парезов/параличей голосовых складок, таких как ятрогенные/травматические, связанные с новообразованиями или с инфекционными и системными заболеваниями.

Ключевые слова: гортань, анатомия, иннервация, парез, паралич.

Abstract

Same questions about etiology and clinical symptomatic of vocal fold paresis/paralysis, e.g. iatrogenic/traumatic, associated with neoplasm or with infectious and systemic diseases in this review are present.

Keywords: larynx, anatomy, innervations, paresis, paralysis.

Парезы и параличи гортани могут быть врождёнными или приобретёнными, но в большинстве случаев являются следствием патологических процессов и травм, затрагивающих собственно блуждающий нерв, его верхнюю и/или возвратную гортанную ветви (рис. 1). При этом выделяют:

– односторонние и/или двусторонние парезы и параличи собственных мышц гортани;
– нейропатические (бульбарные, корковые) парезы и параличи гортани;
– функциональные (проявления дисбаланса возбуждения и торможения в головном мозге) парезы и параличи гортани.



Рис. 1. Классификация парезов и параличей гортани

В клинической практике под парезом подразумевают временное, до 6 месяцев, в той или иной степени выраженное ограничение подвижности мышц гортани (возможно восстановление подвижности в сроки от нескольких месяцев до 2 лет). Паралич гортани – состоя-

ние, характеризующееся стойким односторонним или двусторонним расстройством двигательной функции гортани в виде полного отсутствия произвольных движений голосовых складок [1–5].

Существующая тенденция к увеличению числа

наблюдений периферических парезов и параличей гортани вызвана резким количественным ростом больных разнообразной патологией органов шеи и грудной клетки, обуславливающей необходимость проведения сложных, за-

частую расширенных, хирургических вмешательств [6–13]. Так, к примеру, заболеваемость злокачественными новообразованиями щитовидной железы, возросла в Украине, с 2001 года, практически в два раза (рис. 2).

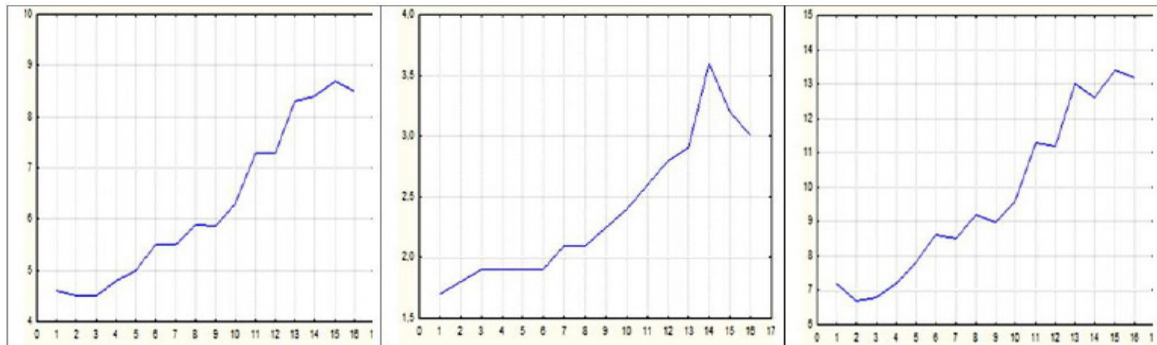


Рис. 2. Злокачественные новообразования щитовидной железы. Национальный канцер-реестр Украины: описание имеющейся информации по состоянию на 1.01.2017 год

Год	Общий (грубый) показатель	Мужчины	Женщины
2001	4,6	1,7	7,2
2005	5,0	1,9	7,8
2010	6,3	2,4	9,6
2016	8,5	3,0	13,2

АНАТОМИЯ ГОРТАНИ

Гортань (*Larynx*) занимает среднее положение в передней области шеи и расположена на уровне IV–VI шейных позвонков (у детей выше, у лиц пожилого возраста ниже на один позвонок). Преддверие гортани (*aditus laryngis seu vestibulum laryngis*), спереди ограничивается гортанной поверхностью надгортанника, с боков черпало-надгортанными складками (*plicae aryepiglotticae*) и верхушками черпаловидных хрящей. Нижняя граница гортани – нижний край перстневидного хряща.

Между язычной поверхностью надгортанника и корнем языка имеется приязычно-надгортанные складки, из них одна средняя (*уздечка надгортанника – frenulum epiglottidis*) и две боковые (*plicae glosso-epiglotticae lat.*). Между этими складками расположены два язычно-надгортанных углубления (*valleculae glosso-epiglotticae*).

В полости гортани расположенные одна над другой складки слизистой оболочки. Верхние – ложные голосовые, или желудочковые складки (*plicae vocales spuriae seu ventriculares*), нижние – истинные голосовые складки (*plicae vocales verae*), образующие голосовую щель, в которой различают:

– расположенную между собственно голосовыми связками межперепончатую (лигаментозную) часть – *pars intermembranacea*;

– расположенную между голосовыми отростками (*processus vocalis*), черпаловидных хря-

щей межхрящевую часть – *pars intercartilaginea*; – расположенную между верхушками черпаловидных хрящей межчерпаловидную складку – *plica interarytenoidea*.

Между желудочковыми и голосовыми складками находятся гортанные желудочки.

На передней стенке полости гортани, несколько выше ложных голосовых связок, имеется надгортанный бугорок (*tuberculum epiglotticum*), который соответствует стеблю надгортанника (*petiolus epiglottidis*).

Полость гортани выстлана слизистой оболочкой, покрытой мерцательным эпителием (кроме голосовых складок, части черпаловидных хрящей и надгортанника, где эпителий многослойный плоский) и содержит значительное количество серозно-слизистых желез. В подслизистой основе гортани расположена фиброзно-эластическая мембрана, состоящая из двух частей: четырехугольной мембраны в стенке преддверия и эластического конуса в стенке подскладочного отдела гортани [14–17].

Эластичность и упругость гортани обеспечиваются ее хрящевым, связочным и мышечным аппаратом, а также межхрящевыми суставами, благодаря которым хрящи гортани сохраняют подвижность относительно друг друга.

Хрящи гортани

Скелет гортани представлен парными (черпаловидные, рожковидные и клиновидные)

и непарными (надгортанник, щитовидный, перстневидный) хрящами, которые соединены между собой суставами и связками. Надгортанник, рожковидные и клиновидные хрящи являются эластическими, остальные — гиалиновыми. Хрящи гортани соединены между собой с помощью суставов и связок, обеспечивающих их соединение и подвижность.

Надгортанник (*cartilago epiglottis*) – своим свободным отделом (лепестком) прикрывает вход в гортань, а узкой частью (стебельком, *petiolus*) прикреплен к внутренней поверхности у верхней вырезке щитовидного хряща.

Щитовидный хрящ (*cartilago thyroidea*) – самый крупный, состоящий из двух четырехугольных пластинок, соединенных спереди по средней линии и образующих выступ гортани. На наружной поверхности пластинок щитовидного хряща определяется линия (*linea obliqua*), идущая косо сзади сверху в направлении кпереди и книзу.

Следует отметить, что нахождение проекционной точки переднего края истинных голосовых складок ниже середины высоты щитовидного хряща, у мужчин на 3–4 мм, у женщин на 1,5–1,7 мм. Соответственно, проекционная линия истинной голосовой складки на наружной поверхности пластины щитовидного хряща располагается ниже середины высотных размеров пластины на 1,5–4 мм [18].

Перстневидный хрящ (*cartilago cricoidea*) – самый нижний (к нему прикрепляется трахея), составляет основание гортани, по форме напоминает перстень, узкая часть которого – дуга обращена вперед, а широкая – печатка расположена сзади.

Черпаловидные хрящи (*cartilago arytenoidea*) расположены над печаткой перстневидного хряща. К ним прикреплены голосовые связки и большинство внутренних мышц гортани. Благодаря их подвижности суживается и расширяется голосовая щель.

Рожковидные хрящи (*cartilago corniculata*) – расположены на верхушке черпаловидных хрящей.

Клиновидные хрящи (*cartilago cuneiformis*) находятся по сторонам от черпаловидных хрящей в толще черпалонадгортанных складок.

Связки гортани

Lig. Thyrohyoideum lat. (*щито-подъязычная боковая связка*) – утолщенный эластичный тяж, соединяющий верхний рог щитовидного хряща с кончиком большого рога подъязычной кости.

Lig. Thyrohyoideum med. (*щито-подъязычная срединная связка*) – расположена между подъязычной костью и верхним краем щитовидного хряща.

Lig. Thyrohyoideum lat. u lig. Thyrohyoideum med. образуют щито-подъязычную мембрану (*membrana thyrohyoidea*), которой гортань при-

креплена к подъязычной кости, а через боковые отделы мембраны проходят сосудисто-нервные пучки гортани.

Lig. Hyoepiglotticum (*подъязычно-надгортанная связка*) – соединяет надгортанник с подъязычной костью.

Lig. Thyroepiglotticum (*щито-надгортанная связка*) – соединяет надгортанник с щитовидным хрящом.

Lig. Cricothyroideum med. (*срединная перстне-щитовидная связка*) – толстый вертикально ориентированный тяж, расположенный по средней линии между щитовидным и перстневидным хрящами.

К внутренней поверхности хрящей гортани прилежит фиброэластическая мембрана (*membrana fibroelastica laryngea*), состоящая из двух частей:

– *четырёхугольной мембраны* (*membrana quadrangularis*), верхний край которой представляет собой черпало-надгортанную связку (*lig. Aryepiglotticum*), входящую в состав черпало-надгортанной складки, а нижний ее край является основанием вестибулярной складки (*lig. Vestibulare*), которая, снизу, ограничивает преддверие гортани;

– *эластический конус* (*conus elasticus*), верхний свободный край которого образует голосовую связку (*lig. Vocale*), а передненижние волокна являются перстне-щитовидной, или конической, связкой (*lig. Cricothyroideum, seu Conicum*), соединяющей щитовидный и перстневидный хрящ.

Lig. Ceratocricoideum – рожково-перстневидная связка, соединяет нижний рожок щитовидного хряща с перстневидным хрящом.

Lig. Cricoarytenoideum (*перстне-черпаловидная связка*) – соединяет одноименные хрящи, содержит эластичные волокна, ограничивает движение черпаловидного хряща кпереди.

Lig. Cricopharyngeum (*перстне-глоточная связка*) – начинается от рожковидного хряща, прикрепляется к задней поверхности пластинки перстневидного хряща и продолжается в стенку глотки.

Lig. Cricotracheale (*перстне-трахеальная связка*) – расположена между перстневидным хрящом и первым кольцом трахеи.

Суставы гортани

Перстне-щитовидный сустав (*articulatio Cricothyroidea*) – сочленение между нижними рожками щитовидного хряща и суставными поверхностями перстневидного хряща. Сустав парный. При сокращении мышц верхний отдел щитовидного хряща наклоняется вперед либо назад, тем самым изменяя расстояние между щитовидным и черпаловидными хрящами, при этом ослабляется или усиливается натяжение

голосовых складок. Также происходит сближение или расхождение передних краев щитовидного и перстневидного хрящей.

Перстне-черпаловидный сустав (articulatio Cricoarytaenoidea) – сочленение суставных поверхностей черпаловидных хрящей с перстневидным хрящом. В суставах возможны вращательные движения черпаловидных хрящей вокруг продольной (вертикальной) оси, а также скользящие перемещения вперед, назад, медиально и латерально. При вращении в данном суставе голосовые отростки черпаловидных хрящей сближаются или отдаляются; при скользящем движении по перстневидному хрящу они расходятся или сближаются. Движения в этом суставе обуславливают также изменение положения голосовых складок по отношению к срединной линии, что определяет ширину голосовой щели.

Мышцы гортани

К гортани имеют отношение 10 мышц, которые разделяются на наружные и внутренние [14, 15, 19–21].

Наружные мышцы расположены на передней и боковой поверхности гортани и при сокращении перемещают гортань вверх или вниз:

Грудинно-подъязычная мышца (m. Sternohyoideus) тонкая парная мышца, лежащая вблизи средней линии, нижним своим концом прикрепляется к задней поверхности рукоятки грудины, а верхним к телу подъязычной кости. При сокращении тянет вниз подъязычную кость, вследствие чего гортань опускается книзу.

Грудинно-щитовидная мышца (m. Sternothyreoideus) парная мышца, находится за грудино-подъязычной мышцей. Внизу прикреплена к задней поверхности рукоятки грудины, а сверху к передней поверхности щитовидного хряща. При сокращении опускает гортань книзу.

Щито-подъязычная мышца (m. Thyroehyoideus) парная мышца (может рассматриваться как продолжение *m. Sternothyreoideus*), нижним концом прикрепляется к передней поверхности щитовидного хряща, а верхним к телу подъязычной кости. При сокращении поднимает гортань кверху.

Внутренние мышцы гортани могут быть разделены на четыре группы (рис. 3):

1. *Задняя перстне-черпаловидная мышца (m. Cricoarytaenoideus posticus)* – парная, единственная мышца, расширяющая просвет гортани. При сокращении приближает к средней линии мышечные отростки черпаловидных хрящей, вследствие чего голосовые складки расходятся в стороны. Мышца начинается на задней поверхности пластинки перстневидного хряща и проходит кверху к задней поверхности и верхушке мышечного отростка черпаловидного хряща (а – на рисунке 3).

2. Мышцы, суживающие голосовую щель

(аддукторы голосовых складок):

– *боковая перстне-черпаловидная мышца (m. Cricoarytenoideus lateralis)* – парная мышца. Начинается на боковой поверхности перстневидного хряща и прикрепляется к мышечному отростку черпаловидного хряща. При ее сокращении *m. Cricoarytenoideus lateralis* мышечные отростки движутся вперед и вниз, а голосовые отростки сближаются, суживая голосовую щель (b – на рисунке 3);

– *поперечная черпаловидная мышца (m. Arytaenoideus transversus)* – единственная непарная мышца. Имеет трапециевидную форму, прикрепляется к задней поверхности обоих черпаловидных хрящей. При сокращении сближает черпаловидные хрящи и, тем самым, способствует сужению голосовой щели (с – на рисунке 3);

– *косая черпаловидная мышца (m. Arytenoideus obliquus)* – парная мышца. Находится непосредственно за задней поверхностью черпаловидной поперечной мышцы. Одним концом прикрепляется к мышечному отростку черпаловидного хряща, а другим к верхушке черпаловидного хряща другой стороны. Сокращаясь, обе черпаловидные косые мышцы сближают черпаловидные хрящи, суживая голосовую щель.

Косые черпаловидные мышцы перекрещиваются между собой под острым углом, усиливают функцию поперечной черпаловидной мышцы. Часть пучков косой черпаловидной мышцы продолжается в черпало-надгортанную мышцу, которая находится в толще одноименной складки и прикрепляется к латеральному краю надгортанника.

3. Мышцы, натягивающие голосовые складки:

– *щито-черпаловидная мышца (m. Thyroarytaenoides)* парная мышца. Является мышцей голосовой складки. Начинается на внутренней поверхности пластинки щитовидного хряща. Направляясь кзади и несколько кверху, она прикрепляется к мышечному отростку черпаловидного хряща. Щито-черпаловидные мышцы при сокращении тянут мышечные отростки вперед, голосовые отростки при этом приближаются друг к другу и межперепончатая часть голосовой щели суживается (d – на рисунке 3);

– *голосовая мышца (m. Vocalis)* – парная мышца. Располагается кнутри от щито-черпаловидной мышцы, трехгранная, вдается в просвет гортани, залегает в толще голосовой связки. Начинается от внутренней поверхности щитовидного хряща вблизи угла, направляется кзади и прикрепляется к голосовому отростку и продолговатой ямке черпаловидного хряща. Мышца поддерживает тонус голосовой складки и принимает участие в суживании голосовой щели;

– *перстне-щитовидная мышца (m. Cricothyroideus)* парная мышца. Начинается от дуги перстневидного хряща и, направляясь косо вверх и латерально, прикрепляется к нижнему краю щитовидного хря-

ща, достигая нижнего рога. В мышце различают прямую часть (*pars recta*), которая отделяется у нижнего щитовидного бугорка от косой части (*pars obliqua*), расположенной кзади и идущей

почти горизонтально. Сокращение этих мышц приводит к смещению щитовидного хряща вниз и кпереди, что также способствует натяжению голосовых складок (е – на рисунке 3).

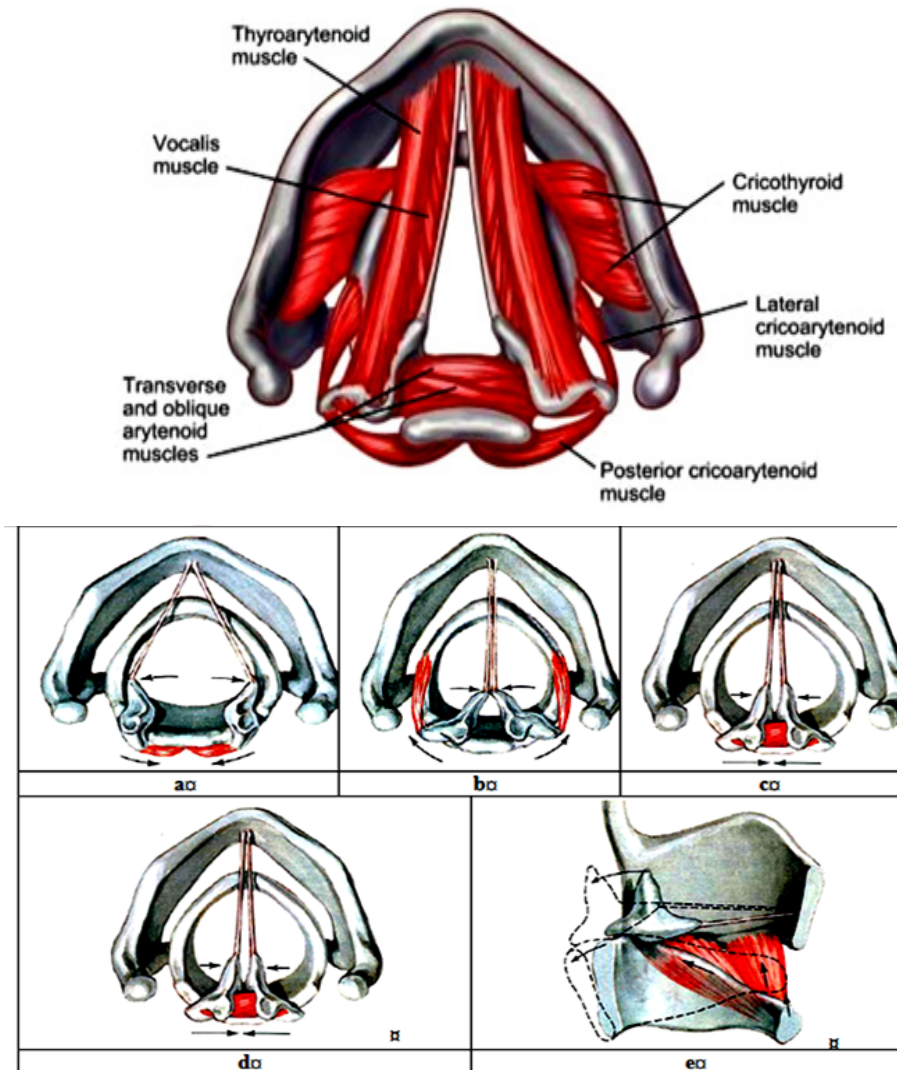


Рис. 3. Собственные мышцы гортани и их эффекты. А. В. Савенок, 2014 [22]

4. Мышцы, опускающие и поднимающие надгортанник:

– *черпало-надгортанная мышца (m. Aryepiglotticus)* парная мышца. Соединяет верхушку черпаловидного хряща и край надгортанника (расположена в одноименной складке). Опускает надгортанник;

– *щито-надгортанная мышца (m. Thyreoepiglotticus)* парная мышца. Соединяет переднюю поверхность надгортанника с внутренней поверхностью щитовидного хряща. Поднимает надгортанник.

В толще складки преддверия имеется, описанная Н. П. Симановским мышца (*m. Ventricularis*), идущая от внутренней поверхности щитовидного к черпаловидному хрящу. Сокращаясь, эта мышца изменяет натяжение складки преддверия. Считают, что *mm. Ventricularis* служат

для смыкания вестибулярных складок над голосовыми складками и при нарушении подвижности голосовых складок они участвует в образовании ложного голоса.

Кровоснабжение гортани

Артериальное кровоснабжение гортани осуществляется за счет ветвей наружной сонной и подключичной артерии.

Верхняя гортанная артерия (a. Laryngea superior) – отходит от ствола верхней щитовидной артерии над верхним краем щитовидного хряща, где пронизывает щито-подъязычную мембрану и снабжает кровью внутреннюю поверхность гортани.

От верхней щитовидной артерии отходит и

средняя гортанная артерия (*a. Laryngeae med.*), начинающаяся на высоте перстневидного хряща и, проникая через перстне-щитовидную мембрану, снабжает кровью ткани нижнего этажа гортани.

Нижняя гортанная артерия (*a. Laryngeae inferior*) отходит от нижней щитовидной артерии, идет вверх позади щито-перстневидного сочленения и отдает веточки для задней перстне-черпаловидной мышцы, а также дает анастомозы к *aa. laryngeae sup. et med.*

Вены гортани: верхне-гортанные идут к верхней щитовидной вене, ниже-гортанные идут к нижней щитовидной вене.

Лимфатические сосуды и лимфатические узлы гортани

От верхней области гортани лимфатические

сосуды собираются в более крупные стволы, которые проникают сквозь щито-подъязычную мембрану и, сопровождая верхнюю гортанную вену, вливаются в верхние глубокие шейные лимфатические узлы. Отдельные лимфатические стволы иногда направляются к лимфатическому узлу, находящемуся в области заднего брюшка двубрюшной мышцы.

От нижнего отдела гортани лимфатические сосуды проходят под и над перстневидным хрящом и, проникая сквозь перстне-щитовидную связку, вливаются в предгортанные и глубокие шейные лимфатические узлы. Кроме того, лимфатические сосуды нижней области гортани имеют связь с претрахеальными лимфатическими узлами. Ниже дуги перстневидного хряща лимфатические стволы проходят сквозь перстне-трахеальную связку и впадают в околотрахеальные и надключичные лимфатические узлы (табл. 1).

Таблица 1

Топография лимфатических узлов гортани

Предгортанные лимфатические узлы (Nodi lymphatici prelaryngeales)	Расположены на перстнещитовидной связке гортани.
Глубокие шейные лимфатические узлы (Nodi lymphatici cervicales profundi)	Верхние – расположены на уровне начала верхней щитовидной, язычной и лицевой артерий, на передней поверхности внутренней яремной вены и наружной сонной артерии. Наиболее крупные глубокие верхние шейные лимфатические узлы расположены в венозном углу (место впадения общей лицевой вены во внутреннюю яремную). Средние – расположены вдоль внутренней яремной вены от начала наружной сонной артерии до места пересечения внутренней яремной вены с лопаточно-подъязычной мышцей. Нижние – расположены от уровня начала щито-шейного ствола подключичной артерии и книзу, вдоль внутренней яремной вены, – связующее звено между лимфатическими узлами шеи и грудной полости.
Претрахеальные и околотрахеальные лимфатические узлы (Nodi lymphatici pretracheales et laryngotracheales)	Расположены на передней поверхности шейного отдела трахеи и в желобке между трахеей и пищеводом
Надключичные лимфатические узлы (Nodi lymphatici supraclaviculares)	4–5 лимфатических узлов, которые располагаются в надключичной ямке.

Нервы гортани

Иннервация гортани осуществляется двумя ветвями блуждающего нерва (*nn. Laryngeus superior et inferior*), а также веточками (*rr. Laryngopharingei*), отходящими от верхнего шейного симпатического узла (*ganglion Cervicale superius*).

Верхний гортанный нерв (*n. Laryngeus superior*), снабжает двигательными волокнами перстне-щитовидную мышцу, а чувствительными – слизистую оболочку гортани

выше голосовой щели. Начинаясь от нижнего узла блуждающего нерва (*ganglion Caudalis (inferius) n. Vagi, ganglion Nodosum n. Vagi*) *n. Laryngeus superior* направляется книзу вдоль внутренней сонной артерии, подходит к боковой поверхности гортани, где на уровне подъязычной кости делится на ряд ветвей:

– наружную ветвь (*ramus externus n. Laryngeus superior*), иннервирующую перстнещитовидную мышцу;

– внутреннюю ветвь (*ramus internus*

n. Laryngeus superior), иннервирующую слизистую оболочку вестибулярного отдела гортани и надгортанник;

– соединительную ветвь (*ramus communicans n. Laryngeus superior*), как правило, отходящую от внутренней ветви и контактирующую с нижним гортанным нервом.

Диагностика поражений верхнего гортанного нерва, в особенности односторонних и инфекционного генеза, достаточно затруднительна и ба-

зируется на основании тактильных, фоноторных и ларингоскопических признаках.

Вместе с тем, повреждения верхнего гортанного нерва, при расширенных и/или повторных хирургических вмешательствах на органах и сосудах шеи, наблюдаются достаточно часто (от 2–8 до 30% случаев), что обуславливает необходимость четких представлений о вариантах топографии верхнего гортанного нерва (табл. 2) [23–32].

Таблица 2

Варианты топографической анатомии верхнего гортанного нерва

Автор	Топография <i>n. Laryngeus superior</i>	Тип	Частота наблюдений
Cernea C. R. [24]	Нерв пересекается с верхней щитовидной артерией более чем на 1 см выше верхнего полюса щитовидной железы	I	22,5%
	Нерв пересекается с верхней щитовидной артерией менее чем на 1 см выше верхнего полюса щитовидной железы	IIa	60%
	Нерв пересекается с верхней щитовидной артерией под верхним полюсом щитовидной железы	IIb	17,5%
Friedman M. [29]	Поверхностное расположение нерва относительно нижнего констриктора глотки	I	22,5%
	Нерв проникает в нижний констриктор глотки	II	67,5%,
	Не удается идентифицировать нерв относительно нижнего констриктора глотки	III	10%

Возвратный нерв (*n. Laryngeus recurrens*)

В грудной клетке левый блуждающий нерв ложится на переднюю поверхность аорты между левой общей сонной артерией (*a. Carotis communis sinistra*) и левой подключичной артерией (*a. Subclavia sinistra*), где под нижним краем дуги аорты отдает возвратную ветвь (*n. Recurrens sinister*), которая огибает дугу аорты снизу и сзади и направляется вверх по желобку между трахеей и пищеводом. На уровне нижнего края перстневидного хряща и далее кверху этот нерв носит название нижнего гортанного (*n. Laryngeus inferior*).

Правый возвратный гортанный нерв (n. Recurrens dexter) отходит от блуждающего нерва несколько выше левого, на уровне правой подключичной артерии, огибает её спереди назад и, подобно левому возвратному нерву, направляется вверх к гортани по желобку между трахеей и пищеводом. При этом следует помнить, что примерно в 5 из 1000 случаев (0,5%) встречается аномально расположенный правый гортанный нерв, который отходит от *n. Vagus* на уровне перстневидного хряща, где и входит прямо в гортань [33].

Нижние гортанные нервы (nn. Laryngeus inferior) – конечные ветви возвратных нервов, проходят медиально от долей щитовидной железы, в непосредственной близости от нижней щитовидной артерии, и на уровне перстневидно-

го хряща делятся на две ветви – переднюю и заднюю.

Передняя ветвь иннервирует голосовую мышцу (*m. Vocalis*), щито-черпаловидную мышцу (*m. Thyroarytenoideus*), латеральную перстне-черпаловидную мышцу (*m. Cricothyroideus lateralis*), черпало-надгортанную мышцу (*m. Aryepiglotticus*), щито-надгортанную мышцу (*m. Thyreoepiglotticus*), косую и поперечную черпаловидные мышцы (*m. Arytenoideus obliquus et m. arytenoideus transversus*).

Задняя ветвь иннервирует заднюю перстне-черпаловидную мышцу (*m. Cricothyroideus posterior*) и слизистую оболочку в области угла и двух передних третей пластинок щитовидного хряща ниже истинных голосовых складок.

Повреждения блуждающего нерва или его ветвей проявляются изменениями со стороны гортани (парезы, параличи голосовых складок), проявления которых зависят как от места (табл. 3). Так и от характера (степени) поражения нервов (табл. 4). Причем, какой-либо закономерности, строго определяющей положение парализованной голосовой складки, не существует, выявляется лишь тенденция [33–38]. Вместе с тем, согласно закону Розенбаха-Семона (O. Rosenbach, F. Semon) – при сдавлении возвратного гортанного нерва в первую очередь возникает паралич мышц, расширяющих голосовую щель.

Таблиця 3

Локалізація і клінічні прояви уражень блуждаючого і гортанних нервів

Локалізація ураження	Клінічні прояви
Пораження подвійного ядра (крововилив, пухлина)	Голосова складка в проміжному і парамедіанному положенні.
Пораження на рівні яремного отвору над нижнім вузлом (пухлини основи черепа, аневризми внутрішньої сонної артерії)	Голосова складка знаходиться в проміжному положенні, м'язи м'якого неба паралізовані. Локалізація ураження на рівні яремного отвору може викликати також супутній параліч язикового, додаткового і під'язичного нервів.
Пораження на рівні верхнього гортанного нерва (операції на сонній артерії, щитовидній залозі)	Втрата тону м'язів перстнеподібної м'язи, слабкість голосової складки.
Пораження зворотного гортанного нерва (при операціях по приводу бронхогенного раку легкого, аневризми аорти, захворювань щитовидної залози)	Параліч голосової складки з розташуванням її в парамедіанному положенні.

Таблиця 4

Класифікація уражень нервів по Сандерленду

Степень	Характер ураження
1	Відповідає нейропраксії – найлегший тип ураження нерва: компресія або ішемія – місцева блокада проведення. Може спостерігатися місцева демієлінізація. Відновлення звичайно настає в термін 2–3 тижнів (не за правилом 1 мм/день)
2	Відповідає аксонотмізису – травматичне ураження нерва, при якому відбувається перерив аксона і мієлінової оболонки нервного волокна, але його зв'язуюча оболонка (ендоневрій, периневрій, епіневрій) залишається збереженою. Спостерігається валлерова дегенерація. Відновлення відбувається по 1 мм/день по мірі того, як аксон проростає по збереженій трубці.
3	Ураження ендоневрія, але епіневрій і периневрій збережені. Відновлення може бути від поганого до повного і залежить від ступеня внутрішньочувкової фіброзу.
4	Перерив всіх нервних і підтримуючих структур. епіневрій збережений.
5	Повне анатомічне переривання з втратою цілості.
6	Комбінація елементів 1–4-ї ступенів. Може зберігатися деякі чутливі волокна. Не входить в оригінальну класифікацію Сандерленда.

Парези і паралічи м'язів гортани

Денервація перстне-щитовидної і голосової м'язи (*m. Cricothyroideus et m. Vocalis*) – порушення чутливості слизової оболонки гортани, неможливість вироблення високочастотних тонів, зміщення стебелька надгортанника (*petiolus Epiglottidis*). На стороні ураження голосова складка не напружується, лежить нижче і здається коротше, при фонатії голосова щель має вигляд извилистої лінії. При двосторонньому паралічі голосова щель з'являється в лігаментозній частині.

При парезах і паралічах приводячих (аддукторів) м'язів гортани ларингоскопічна картина характеризується (рис. 4):

Денервація поперечної черпаловидної м'язи (*m. Arytaenoideus transversus*) – при сомкнутих голосових складках в хрящовій частині залишається трикутна щель.

Денервація косої черпаловидної м'язи (*m. Arytenoideus obliquus*) – при односторонньому ураженні вільний край голосової складки утворює вигнуту дугу. При двосторонньому паралічі, при фонатії, голосові складки утворюють овальну щель.

Денервація бокової перстне-черпаловидної м'язи (*m. Cricoarytenoideus lateralis*) – при двосторонньому паралічі, при фонатії, голосова щель має форму ромба, як правило поєднується з ураженням *m. Arytaenoideus transversus* і *m. Arytenoideus obliquus*.

Денервація *m. Arytaenoideus transversus* і *m. Arytenoideus obliquus* – при двосторонньому паралічі голосова щель по формі нагадує писочні години з перетяжкою в області з'єднання голосових отростків черпаловидних хрящів.

Денервація *m. Obliquus*, *m. Lateralis*, *m. Transversus* голосова щель має вигляд рівнобедреного трикутника з вигнутими сторонами.

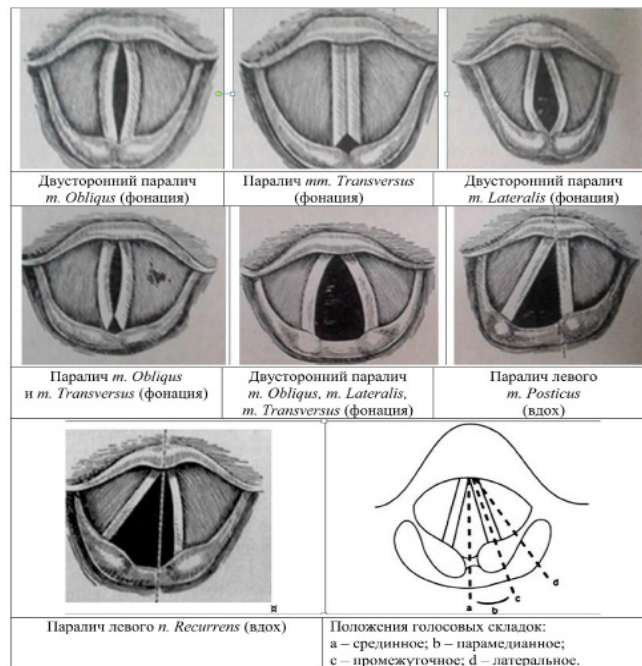


Рис. 4. Варианты положения голосовых складок при денервации собственных мышц гортани. М. Я. Бомаш, 1954 [34], А. В. Савенок, 2014 [22]

При одностороннем параличе *m. Posticus* – дыхание существенно не затруднено, голосовая функция практически не нарушена, или отмечается легкая охриплость, голосовая щель имеет вид прямоугольного треугольника. При фонации здоровая связка подходит и полностью смыкается с парализованной.

При двустороннем параличе *m. Posticus* основной симптом – резкое затруднение дыхания. Голосовые складки расположены по средней линии, с узкой линейной щелью между ними.

При двустороннем полном параличе *n. Recurrens* голосовые складки, как при дыхании, так и при фонации, неподвижны, стоят в промежуточном положении (голосовая щель имеет форму узкого равнобедренного треугольника с вогнутыми (экскавированными) сторонами), дыхание затруднено, особенно при физической нагрузке, голос беззвучный (частичная компенсация за счет сокращений *m. Cricothyroideus*).

При выявлении картины пареза или паралича гортанных нервов причину их поражения следует искать на всем протяжении блуждающего нерва, от основания черепа в области яремного отверстия и далее, вдоль его следования в области шеи и в грудной клетке. Вместе с тем, всегда необходимо рассматривать не только вероятность ятрогенных повреждений, включающих интубацию трахеи, перерезку, сдавливание, растяжение нервов, другие нежелательные эффекты хирургических манипуляций, но учитывать и иные этиологические причины, которые могут влиять на подвижность голосовых складок – некоторые неврологические, аутоиммунные и инфекционные заболевания: рассеянный скле-

роз, боковой амиотрофический склероз, сирингомиелию, миастению, диабет, болезнь Паркинсона, Гийена-Барре, Лайма, инфекционный мононуклеоз, герпес и другие [39–47].

Данные литературы свидетельствуют – после хирургических вмешательств на шейном отделе позвоночника, сосудах и внеорганных новообразованиях шеи, щитовидной и паращитовидной железе, ряда операций в торакальной хирургии, у больных (до 87% наблюдений) развиваются переходящие «гортанные (голосовые) симптомы» – охриплость и быстрая «утомляемость голоса», афония или в той или иной степени выраженности затруднение дыхания. В любом случае данная группа больных нуждается в проведении интенсивного курса комплексной терапии, который (по показаниям) может включать назначение антибиотиков, диуретиков, витаминов, гипосенсибилизирующих и гормональных препаратов, препаратов для улучшения нервной проводимости и стимуляции регенерации нерва в месте повреждения. При отсутствии противопоказаний могут назначаться и физиотерапевтические процедуры. Вместе с тем, если в течение до 6 месяцев не удалось добиться положительного эффекта, следует решать вопрос о вариантах хирургического лечения [48–58]:

- при односторонних параличах – реиннервация гортани, медиализация, латерализация голосовых складок, имплантационная хирургия.

- при двусторонних параличах (при ранее выполненной трахеостомии) – аритеноидэктомия, лазерная хордэктомия.

ЛІТЕРАТУРА

1. Benninger MS, Gillen JB, Altman JS. Changing etiology of vocal fold immobility. *The Laryngoscope*. 1998; 108 (9): 1346–1350.
2. Miyamoto RC et al. Bilateral congenital vocal cord paralysis: a 16-year institutional review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 133 (2): 241–245.
3. Vyazmenov EO, Radtsig YeYu, Bogomilskiy MR. Laryngeal paresis and paralysis in children: features of development and course, methods of diagnosis and treatment. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2007; 2: 63–67.
4. Woodson G. Evolving concepts of laryngeal paralysis. *Journal of Laryngol. Otol*. 2008; 122, (5): 437–441. DOI.ORG/10.1017/S002221510700045X.
5. Daykhes NA. et al. Paresis and paralysis of the larynx. Clinical recommendations. 2014, Moskva, (in Russian).
6. Gagarkin GN, Uzhva VP, Gagarkin IG. Injury of nerve recurrent during the operation on the thyroid gland. *Klinicheskaya khirurgiya*. 1991; 12: 47–48.
7. Vetshev PS et al. The violations mobility of vocal folds during thyroid surgery: prophylaxis and treatment. *Khirurgiya*. 2001; 10: 47–50.
8. Karimova NR. Indications and choice of the operation method on the main vessels during the removal of tumors of various localization and morphology. PhD Thesis, Dushanbe, 2005, (in Russian).
9. Kan IV. The main blood vessels anatomy variant of the medial triangles of the human neck. PhD Thesis, 2013, Krasnoyarsk, (in Russian).
10. Nasimov BT. Prophylaxis of intraoperative injuries of recurrent laryngeal nerve with the use of a nerve integrity monitor. PhD Thesis, 2015, Moskva, (in Russian).
11. Siluyanova AS. Operations reconstructive in patients with pathological twisted of the internal carotid artery. PhD Thesis, 2015, Moskva, (in Russian).
12. Malcolm WF et al. Vocal fold paralysis following surgical ductal closure in extremely low birth weight infants: a case series of feeding and respiratory complications. *Journal of Perinatology*. 2008; 28: 782–785.
13. Benjamin JR et al. Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2010; 30: 408–413.
14. Minkovskiy AKh. Anatomy of the larynx, trachea and bronchi. *Surgical diseases of the pharynx, larynx and esophagus*. Moskva. 1954; 203–216, (in Russian).
15. Likhachev AG et al. Leadership on Otorhinolaryngology. Moskva. 1960; 1, (in Russian).
16. Lupay YeD. Methodological approaches to the study of human laryngeal anatomy and microtopography in the prenatal period of ontogenesis. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2011; 7: 94–98.
17. Layko AA, Kosakovskyy AL, Zabolotna DD. Children's Otorhinolaryngology. 2013; Kyiv, (in Ukrainian).
18. Starostina SV. Constitutional morphology of the larynx and hyoid bone in the aspect of the individualization of the technology of operations for peripheral paralysis and laryngeal combined stenosis. MD Thesis, 2011, Saratov, (in Russian).
19. Shumilov VS. Age morphology of the human larynx muscles. PhD Thesis, 2004, Ufa, (in Russian).
20. Aleksina LA, Zvyagin VN, Maltseva NL. Variants of shape and features of the structure of the human hyoid bone. *Morfologiya*. 2006; 129 (4): 8.
21. Maltseva NL. Anatomy variant of the hyoid bone and the possibility of its application in the person identification. PhD Thesis, 2006, Sankt-Peterburg, (in Russian).
22. Savenok AV. The laryngeal paresis and paralysis. Clinical recommendations J38.0. Khabarovsk, 2014, (in Russian).
23. Dolgov OI. Endoscopic surgical treatment and rehabilitation of patients with paralytic stenosis of the larynx. PhD Thesis, 2015, Sankt-Peterburg, (in Russian).
24. Cernea CR et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck*. 1992; 14: 380–383.
25. Dursun G et al. Superior laryngeal nerve paresis and paralysis. *J. Voice*. 1996; 10 (2): 206–211.
26. Kierner A. The external branch of the superior laryngeal nerve: its topographical anatomy as related to surgery of the neck. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1998; 124 (3): 301–303.
27. Lore J. Thirty-eight-year evaluation of a surgical technique to protect the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Ann. Otol Rhinol Laryngol*. 1998; 107: 1015–1022.
28. Röher HD et al. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy. *Chirurg*. 1999; 70 (9): 999–1010.
29. Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. Superior

- laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 128 (3): 296–303.
30. Ozlugedik S et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Clin. Anat.* 2007; 20 (4): 387–391. DOI: 10.1002/CA.20399.
31. Kochilas X, Bibas A, Xenellis J, Anagnostopoulou S. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve and its clinical significance in head and neck surgery. *Clin. Anat.* 2008; 21 (2): 99–105. DOI: 10.1002/CA.20604.
32. Roy N. Denervation of the external branch of the superior laryngeal nerve: laryngeal and phonatory features. *Curr. Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 19 (3): 182–187. DOI: 10.1097/MOO.0B013E3283452247.
33. Rubin AD., Sataloff RT. Vocal fold paresis and paralysis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2007; 40 (5): 1109–1131.
34. Bomash MYa. Paralysis of the larynx. Surgical diseases of the pharynx, larynx and esophagus. Moskva. 1954; 282–293, (in Russian).
35. Slomka WS et al. Paralysis of the recurrent laryngeal nerve by an extracapsular thyroid adenoma. *Ear Nose Throat. J.* 1989; 68 (11): 855–860.
36. Crumley R. Repair of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngol Clin. North Am.* 1990; 23 (3): 553–563.
37. Jellish WS et al. Intraoperative electromyographic assessment of recurrent laryngeal nerve stress and pharyngeal injury during anterior cervical spine surgery with Caspar instrumentation. *J. Neurosurg.* 1999; 91: 170–174.
38. Barczynski M et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2013; 123 (4): 1–14. DOI: 10.1002/LARY.24301.
39. Willis WH, Weaver DF. Syringomyelia with bilateral vocal cord paralysis. Report of a case. *Arch. Otolaryngol.* 1968; 87 (5): 468–470.
40. Magnussen R, Patanella H. Herpes simplex virus and recurrent laryngeal nerve paralysis: Report of a case and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139 (12): 1423–1424.
41. Feleppa AE. Vocal cord paralysis secondary to infectious mononucleosis. *Trans Pa Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1981; 34 (1): 56–59.
42. Plasse H, Lieberman A. Bilateral vocal cord paralysis in Parkinson's disease. *Arch. Otolaryngol.* 1981; 107 (4): 252–253.
43. Kabadi U. Unilateral vocal cord palsy in a diabetic patient. *Postgrad Med.* 1988; 84 (4): 53–56.
44. Rontal E et al. Botulinum toxin injection in the treatment of vocal fold paralysis associated with multiple sclerosis: a case report. *J. Voice.* 1999; 13 (2): 274–279.
45. Cridge PB., Allegra J, Gerhard H. Myasthenic crisis presenting as isolated vocal cord paralysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2000; 18 (2): 232–233.
46. Yoskovitch A et al. Guillain-Barre syndrome presenting as bilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000; 122 (2): 269–270.
47. Mao V et al. Laryngeal myasthenia gravis: report of 40 cases. *J. Voice.* 2001; 15 (1): 122–130.
48. Kotova IA, Shapovalenko YeA, Davoyan OV. Approach of the treatment for patients with paresis and paralysis of larynx after thyroid surgery. *Zhurnal vushnikh, nosovikh gorlovikh khvorob.* 2015; 1: 40–45.
49. Broniatowski M, Tucker H, Nose Y. The future of electronic pacing in laryngeal rehabilitation. *Am. J. Otolaryngol.* 1990; 11 (1): 51–62.
50. Kojima H et al. Electrical pacing for dynamic treatment of unilateral vocal cord paralysis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1991; 100 (1): 15–18.
51. Lundy D et al. Effects of vagal nerve stimulation on laryngeal function. *J. Voice.* 1993; 7 (4): 359–364.
52. Goldfarb D, Keane W, Lowry L. Laryngeal pacing as a treatment for vocal fold paralysis. *J. Voice.* 1994; 8 (2): 179–185.
53. Lichtenberger G, Toohill RJ. Technique of endo-extralaryngeal suture lateralization for bilateral abductor vocal cord paralysis. *Laryngoscope.* 1997; 107 (9): 1281–1283.
54. Sataloff RT, Hawkshaw M, Spiegel JR. Complex bilateral arytenoid dislocation. *Ear Nose Throat J.* 1999; 78 (4): 230–232.
55. Ezzat WF et al. Adjustable laterofixation of the vocal fold in bilateral vocal fold paralysis. *Laryngoscope.* 2010; 1204: 731–733.
56. Katilmis H et al. New technique for the treatment of bilateral vocal cord paralysis: Vocal and ventricular fold lateralization using crossing sutures with thyroplasty technique. *Acta Otolaryngol.* 2011; 131: 303–309.
57. Chen X et al. Types and Timing of Therapy for Vocal Fold Paresis/Paralysis After Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Voice.* 2014; 28 (6): 799–808. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.02.003>.
58. Gandi S, Bidaye R, Dnsal D. Suture

lateralization for bilateral vocal fold J. of Laryngjl. & Voice. 2016; 6 (1): 1–6. DOI:
immobility: A review of various techniques. 10.4103/JLV.JLV_15_16.

Стаття надійшла до редакції 15.11.2018

ЗВІТ
ПРО РОБОТУ ВСЕУКРАЇНСЬКОГО СИМПОЗИУМУ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СЕПСИСУ»
ЗАПОРІЖЖЯ 16–17.05.2019 РОКУ

16–17 травня 2019 року в Запоріжжі відбувся Всеукраїнський симпозиум з міжнародною участю «Новітні технології в діагностиці та лікуванні сепсису».

Симпозиум був організований Інститутом сепсису ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Департаментом управління охорони здоров'я Запорізької обласної державної адміністрації, асоціацією хірургів України. Симпозиум внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводяться в 2019 році за № 7.

Метою симпозиуму було: ознайомлення лікарів із актуальними питаннями діагностики, сучасними підходами до лікування, реабілітації хворих на сепсис і септичний шок (СШ); досвідом використання інноваційних діагностичних, фармакологічних методів у програмах лікування й реабілітації, питанням попередження розвитку гнійно-септичних ускладнень та антибіотикорезистентності.

Науково-практичні напрямки роботи симпозиуму:

1. Сепсис у хворих із гнійно-некротичними процесами м'яких тканин.
2. Абдомінальний сепсис. Сучасний стан проблеми.
3. Панкреатогенний та холангіогенний сепсис.
4. Гнійно-септичні ускладнення при бойовій та вогнепальній травмі.
5. Судинний сепсис.
6. Опіковий сепсис.
7. Сепсис в торакальній хірургії.
8. Сепсис в ортопедично-травматологічній практиці.
9. Сепсис в онкологічних хворих.
10. Стопа діабетика.
11. Знеболення у хворих на хірургічний сепсис та принципи інтенсивної терапії.
12. Антибіотикопрофілактика та емпірична антибіотикотерапія в хірургії, питання антибіотикорезистентності.

На симпозиум були запрошені та прийняли участь академіки НАН та НАМН України, член-кореспонденти НАМН України, вчені та лікарі різного профілю, які займаються проблемами сепсису, аспіранти, лікарі-інтерни, викладачі вузів.

На симпозиумі були присутні: 46 професорів, 41 доктора медичних наук, 42 доцентів, 76 кандидатів медичних наук.

Симпозиум відкрив ректор ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д. мед. н., професор Никоненко Олександр Семенович.

З привітаннями виступили: проректор з наукової роботи ЗДМУ д. мед. н., професор В. О. Туманський, директор Департаменту охорони здоров'я Запорізької облдержадміністрації, професор, д. мед. н., зав. кафедри організації охорони здоров'я, соціальної медицини та лікарсько-трудової експертизи ЗДМУ В. І. Клименко, директор департаменту охорони здоров'я Запорізької міської ради В. В. Ушакова, голова Асоціації хірургів України член-кор. НАМНУ д. мед. н., професор О. Ю. Усенко.

За два дні роботи симпозиуму було зроблено 53 із запланованих 55 доповідей.

У перший день роботи симпозиуму було розглянуто питання феномену розвитку антибіотикорезистентності та засобам, які її стримують. ведення пацієнтів з сепсисом і СШ, тактиці при вогнепальним пораненням, септичному ендокардиті та ендопротезній інфекції. Загострено увагу на ранній діагностиці сепсису та пошуку більш інформативних маркерів запалення. Розглянуті питання щодо тактики ведення хворих на деструктивний панкреатит, біліарний та холангіогенний сепсис.

Великий інтерес викликали доповіді член.-кор. НАМНУ В. І. Чернія про інтенсивне забезпечення хворих на сепсис і СШ, засоби ресуситації.

Другий день було присвячено сучасним аспектам надання допомоги хворим на вторинний та третинний перитоніт, абсцесам печінки, ускладненням гострого панкреатиту, сучасним методам надання медичної допомоги хворим на стопу діабетика.

У роботі симпозиуму прийняло участь 492 лікарів, у тому числі 114 іногородніх лікарів. Роздано 387 сертифікатів.

Симпозиум закінчився прийняттям резолюції.

РЕЗОЛЮЦІЯ СИМПОЗИУМА

«Новітні технології в діагностиці та лікуванні сепсису»
Запоріжжя, 16–17 травня 2019 року

Сепсис на сьогодні є однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я в світі. Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, летальність у пацієнтів на сепсис складає 18–40%, а при септичному шоці (СШ) 60–80% і більше. На жаль, в Україні відсутня адекватна статистика по оцінці частоти виникнення сепсису та летальності при сепсисі.

Учасники симпозиуму констатують:

У зв'язку зі старінням та урбанізацію населення, змінами харчування та фізичними навантаженнями, стають більш виразними передумови до виникнення гнійно-септичних уражень.

Підвищення ефективності лікування гнійно-септичних уражень потребує використання молекулярно-генетичних способів оцінки причин його виникнення та способів лікувального впливу. Пошук нових способів лікування погребує ще більш тонких методів дослідження.

Лікування гнійно-септичних уражень пов'язане з великими матеріально-фінансовими витратами, що потребує створення нових моделей фінансування охорони здоров'я.

Для покращення ситуації у такому складному медико-соціальному питанні симпозиум вирішує:

1. Головним позаштатним хірургам Департаментів (Управлінь) охорони здоров'я України: своєчасно 1 раз на рік надавати до організаційно-методичного відділу Інституту хірургії та трансплантації ім. О. О. Шалімова НАМН України відомості щодо кількості зареєстрованих випадків сепсису в області з аналізом їх летальності.

Відповідальний – МОЗ України.

Термін впровадження – протягом півроку.

2. Повноцінна санація у хворих на сепсис і СШ повинна бути стратегічним завданням та бути аксіомою і в подальшому обговорення не підлягає. Слід пам'ятати, що адекватне оперативне втручання і антибактеріальна терапія (АБТ) дає змогу зменшити летальність до 6%, тоді як неадекватне оперативне втручання і адекватна АБТ призводить до летальності в 90%.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – протягом 3 місяців.

3. Для постановки діагнозу «сепсис» слід керуватися критеріями, які запропоновані III Консенсусною конференцією «Сепсис-3», в основі яких є наявність інфекцій й оцінка органної дисфункції за шкалою SOFA як 2 бали та більше: quick SOFA (зниження АТ нижче 100 мм рт. ст., тахіпноє > 20 на хвилину, порушення ментального статусу).

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – протягом півроку.

4. Діагноз СШ полягає в наявності сепсису з артеріальною гіпотензією (середній АТ < 65 мм рт. ст.), для корекції якої необхідно застосування вазопресорів, а також збільшення рівня лактату > 2,0 ммоль/л.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – протягом півроку.

5. Лікування хворих на сепсис та СШ необхідно розпочинати негайно на протязі однієї години, бажано, після забору матеріалу для бактеріологічного дослідження із застосуванням антибіотиків широкого спектру дії та підтримуючій терапії.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

6. Серед різновидів сепсису понад 45% складають гнійно-запальні процеси м'яких тканин, у яких у післяопераційному періоді при місцевому лікуванні доцільно застосовувати препарати сорбційної дії з антимікробними властивостями.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – протягом року.

7. Визначення рівня прокальцитоніну – як головного маркера сепсису, слід проводити сумісно з С-реактивним білком та, бажано, з цитокінами, а у якості раннього об'єктивного маркера сепсису слід визначати рівень пресепсину.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – протягом півроку.

8. Після визначення осередку інфекції потрібно негайно розпочати внутрішньовенну АБТ карбапенемами з включенням препаратів, що мають дію на MRSA-штами стафілококів.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

9. Для прийняття рішення про тривалість АБТ слід використовувати визначення рівню прокальцитоніну.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

10. Використання дефініцій, що наведені в настанові «Сепсис 3», потрібно використовувати й при абдомінальному сепсисі.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

11. Для стримування феномену антибіотикорезистентності щоденно робити оцінку для екскалації АБТ у хворих на сепсис та СШ, а при ідентифікації патогену або при адекватному клінічному покращенні стану пацієнта, емпіричну терапію необхідно обмежувати.

Відповідальний – МОЗ України.

Термін впровадження – негайно.

12. Приймаючи до уваги постійні зміни резистентності нозокоміальних штамів *S. Aureus*, необхідно здійснювати постійний моніторинг за резистентністю до дії антибіотиків у кожному стаціонарі та, на основі отримання локальних даних, розпрацьовувати лікарняний формуляр антибіотиків.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

13. Оптимізовану стратегію дозування антимікробних засобів здійснювати за принципами фармакокінетики-фармакодинаміки препаратів, а оцінку для деескалації АБТ у хворих на сепсис та СШ потрібно робити щоденно.

Відповідальний – МОЗ України.

Термін впровадження – протягом року.

14. Необхідно налагодити систему епідеміологічного контролю за мікробною резистентністю на локальному, регіональному та національному рівнях.

Відповідальний – МОЗ України.

Термін впровадження – протягом року.

15. Септичні післяопераційні ускладнення супроводжуються, як правило, формуванням гострої ентеральної (СГЕД) та поліорганної дисфункції (СПОД) зі стійкою втратою працездатності (інвалідністю) та летальністю в межах 50–75%.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

16. Критерії сепсису при гострому деструктивному панкреатиті відповідають загальноновизнаним та не є специфічними, але засновуються тільки при підтвердженні інструментального (КТ черевної порожнини і заочеревного простору із контрастним підсиленням) або при будь-якому хірургічному втручанні, що підтверджує наявність осередків некрозу підшлункової залози або їх інфікування, а для діагностики панкреатогенного сепсису слід використовувати «step-up approach» підхід.

Відповідальний – Асоціація хірургів України, як інформація.

17. Санація осередків некрозу (секвестри) та інфікованих рідинних скупчень (абсцес, флегмона) повинна проводитися на підставі даних об'єктивного контролю в динаміці: КТ із контрастним підсиленням не рідше 1 разу на тиждень, УЗД – не рідше 1 раз у 2 діб, черездренажна фістулографія (за показаннями).

Відповідальний – Асоціація хірургів України, як інформація.

18. У хворих на судинний сепсис потрібно негайно видалити внутрішньосудинний катетер, що був встановлений раніше, після того, як налагоджений другий судинний доступ.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – негайно.

19. У хворих з підозрою на судинний сепсис слід зменшити час передопераційного перебування для уникнення розвитку антибіотикорезистентної мікрофлори, а під час операції максимально використовувати аутопротези.

Відповідальний – Асоціація хірургів України.

Термін впровадження – протягом року.

20. Зважаючи на складність встановлення діагнозу «сепсис» при госпіталізації пацієнтів на ускладнений синдром діабетичної стопи, лікування слід проводити вважаючи сепсис наявним.

*Відповідальний – Асоціація хірургів України.
Термін впровадження – негайно.*

21. Встановлення діагнозу сепсису обмежує термін прийняття рішення про можливість збереження опороздатності стопи оцінкою покращення або погіршення стану хворого впродовж 4 діб лікування.

*Відповідальний – Асоціація хірургів України.
Термін впровадження – протягом року.*

22. Термінове відновлення відповідного перфузійного тиску для життєво важливих органів має ключове значення для ресусцитації. Інфузійну терапію слід розпочинати негайно з внутрішньовенного введення розчинів кристалоїдів 30мл/кг протягом перших 3 годин, після чого проводити повторну оцінку гемодинамічного стану пацієнту за допомогою динамічних показників (реакції організму на введення рідини). Рекомендовано продовжувати інфузійну терапію доти, поки гемодинамічні фактори продовжують поліпшуватися.

*Відповідальний – МОЗ України.
Термін впровадження – негайно.*

23. Для інфузійної терапії у хворих на сепсис та СШ потрібно використовувати сбалансовані кристалоїди (стерофундін – ізо; розчин Рингер – малат), ізотонічний розчин NaCl можливо застосовувати в порівняно невеликому об'ємі (до 2,5–3,0 л). Якщо пацієнти потребують значної кількості кристалоїдів, слід застосовувати розчини колоїдів, перевагу слід надавати розчину альбуміну.

*Відповідальний – МОЗ України.
Термін впровадження – негайно.*

24. У якості вибору першої лінії вазопресорів слід застосовувати норадреналін. Пропонується додавати вазопресин або адреналін до норепінефрину з метою підвищення САТ до цільового рівня або залучати вазопресин (до 0,03 од/хв) з метою зменшення дозування норепінефрину. У всіх пацієнтів, які потребують вазопресорної підтримки, має використовуватись артеріальний катетер.

*Відповідальний – МОЗ України.
Термін впровадження – негайно.*

25. Пропонується використовувати допутамін у пацієнтів з постійною недостатністю перфузії, незважаючи на відповідне навантаження рідиною та використанню вазопресорних засобів. Призначення дофаміну в якості альтернативного вазопресорного препарату норадреналіну може бути тільки в пацієнтів з низьким ризиком розвитку тахіаритмії та абсолютною чи відносною брадикардією.

*Відповідальний – МОЗ України.
Термін впровадження – негайно.*

26. Якщо адекватна рідинна ресусцитація і терапія вазопресорами стабілізують гемодинаміку – застосовувати внутрішньовенний гідрокортизон непотрібно. Якщо це не відбувається – потрібно вводити внутрішньовенно гідрокортизон 200 мг 1 раз на добу.

*Відповідальний – МОЗ України.
Термін впровадження – негайно.*

27. Відносно застосування розчинів гідроксиетилкрохмалю, свіжезамороженої плазми, інгібіторів протонної помпи чи антагоністів H₂-гістамінових рецепторів, профілактику тромбоемболічних ускладнень та призначення інсуліну – слід керуватися настановою «Сепсис 3».

*Відповідальний – МОЗ України.
Термін впровадження – негайно.*

28. Застосування методів екстракорпоральної детоксикації, а саме тривалої вено-венозної великооб'ємної гемофільтрації, призначення внутрішньовенного імуноглобуліну однозначних рекомендацій дати не можна бо не має достатньої доказової бази.

Відповідальний – МОЗ України, як інформація.

29. Патогенетична терапія, тобто імуномодуляторні засоби, поки що відсутні, але таку терапію можна вважати перспективною в майбутньому.

Відповідальний – МОЗ України, як інформація.

30. Мету догляду і прогноз пацієнтів на сепсис і СШ потрібно обговорювати з хворими та їх близькими протягом 72 годин після госпіталізації для усунення можливих конфліктів.

*Відповідальний – Асоціація хірургів та інтенсивістів України.
Термін впровадження – негайно.*

На сьогодні ми маємо нові визначення та протоколи лікування пацієнтів із сепсисом та септичним шоком, однак дискусії та пошук нових ефективних методів лікування триває.

Проведений симпозіум виступив джерелом інтерактивного обміну досвідом, дозволив суттєво розширити медичний світогляд у контексті інтеграції в глобальний інформаційний простір. Це сприятиме підвищенню рівня кваліфікації та допоможе багатьом фахівцям втілити в клінічну практику новітні технології діагностики, лікування та реабілітації хворих на сепсис і СШ.

Пошук ефективних програм діагностики та лікування сепсису і СШ, комплексного використання хірургічних та фармакологічних засобів при проведенні медичної та фізичної реабілітації хворих на сепсис і СШ є перспективним напрямком сучасної медицини.

Проректор з наукової роботи ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», д. мед. н., професор

І. М. Фуштей

Директор Інституту сепсису ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», д. мед. н., професор

С. Д. Шаповал

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



ISSN 2072-9367



АКВА МАРИС®

Море рішень для носа і горла



Реклама виробу медичного призначення. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Аква Маріо® краплі назальні 10 мл, Аква Маріо® назальний спрей 30мл, 50, 150мл, Аква Маріо® назальний спрей 50 мл з насадкою для дітей, Аква Маріо® Сенс, назальний спрей 20 мл, Аква Маріо® Стронг, назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Плюс, назальний спрей 30 мл, Аква Маріо® Прополіс спрей для горла та ротової порожнини 150мл. Сертифікат відповідності №РЗМ 191.351.В1 від 16.06.2017р. ДПВ № 20/2017 від 28.08.2017р. Медичні вироби. Не є лікарськими препаратами. З приводу більш детальної інформації звертайтеся до інструкції по застосуванню. «Ядран-Галенська Лабораторія д.д.» Хорватія. Представництво в Україні: вул. Московська, буд.43/11, м. Київ, 01015, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044)377 54 16