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

**За підтримки:**

**Харківської медичної академії післядипломної освіти**

**Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги**

**Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»**




# МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

# EMERGENCY MEDICINE

## Medicina neotložnyh sostoânij

**Спеціалізований рецензований науково практичний журнал**

**Заснований у серпні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

Том 17, № 7, 2021

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

mif-ua.com

ZASLAVSKY Publishing house

journals.uran.ua

# МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Medicina neotložnyh sostoânij

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Том 17, № 7, 2021**

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

**Передплатний індекс 94563**

ZASLAVSKY Publishing house

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

**Завідуюча редакцією** ***Купріненко Н.В.***

**Адреси для звертань**

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

***З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби***
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

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

*Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 13 від 25.10.2021*

Українською та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,60
Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-118

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел.: +38 (057) 715-33-41.
E-mail: medredactor@i.ua
nikonov.vad@gmail.com
alexfeskov1963@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «МНС»)
www.mif-ua.com
http://emergency.zaslavsky.com.ua

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002



**Головний редактор**

**Ніконов В.В.**

**Науковий редактор**

**Бойко В.В.** (Харків, Україна)

**Редакційна колегія**

**Авдосьєв Ю.В.** (Харків, Україна)
**Більченко О.В.** (Харків, Україна)
**Воротинцев С.І.** (Запоріжжя, Україна)
**Георгіянц М.А.** (Харків, Україна)
**Голдовський Б.С.** (Запоріжжя, Україна)
**Долженко М.М.** (Київ, Україна)
**Зозуля І.С.** (Київ, Україна)
**Іванов Д.Д.** (Київ, Україна)
**Іванова Ю.В.** (Харків, Україна)
**Клигуненко О.М.** (Дніпро, Україна)
**Климовицький В.Г.** (Лиман, Україна)
**Кобеляцький Ю.Ю.** (Дніпро, Україна)
**Курділь Н.В.** (Київ, Україна)
**Курсов С.В.** (Харків, Україна)
**Лахно І.В.** (Харків, Україна)
**Лоскутов О.А.** (Київ, Україна)
**Михайлусов Р.М.** (Харків, Україна)
**Новицька-Усенко Л.В.** (Дніпро, Україна)
**Павлов О.О.** (Харків, Україна)
**Підгірний Я.М.** (Львів, Україна)
**Постернак Г.І.** (Рубіжне, Україна)
**Ринденко В.Г.** (Харків, Україна)
**Сушков С.В.** (Харків, Україна)
**Тарабан І.А.** (Харків, Україна)
**Федак Б.С.** (Харків, Україна)
**Феськов О.Е.** (Харків, Україна)
**Целуйко В.Й.** (Харків, Україна)
**Шейман Б.С.** (Київ, Україна)
**Черній В.І.** (Лиман, Україна)
**Миронов Л.Л.** (Мінськ, Білорусь)
**Вашадзе Шорена** (Батумі, Грузія)
**Macas Andrius** (Каунас, Литва)
**Stefan De Hert** (Гент, Бельгія)



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

**© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2021**
**© Заславський О.Ю., 2021**

# Зміст

## Сторінка редактора

Звернення головного редактора ..... 4

## Лекція

*Ткачишин В.С.*
Інтоксикація бензолом..... 5

## Науковий огляд

*Галушко О.А., Загранічний Т.С.*
Застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив (аналітичний огляд) ..... 10

*Мирошниченко В.П.*
Чрезвычайная ситуация: определения, проблемы и решения ..... 15

## Оригінальні дослідження

*Клигуненко О.М., Марзан О.О.*
Стан водних секторів у жінок із прееклампсією в перипартальному періоді..... 20

*Кучин Ю.Л., Горошко В.Р.*
Больовий синдром у пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами ..... 24

*Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Бєляєва К.П., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.*
Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації під час епідемії залежно від віку ..... 32

*Семененко С.І., Семененко А.І., Редькін Р.Г., Семененко І.Ф.*
Оцінка молекулярної мішені адемолу методом хемоінформатики ..... 37

# Contents

## Editor's Page

Appeal of editor-in-chief ..... 4

## Lecture

*V.S. Tkachyshyn*
Benzene poisoning ..... 5

## Scientific Review

*O.A. Halushko, T.S. Zahranychnyi*
Application of a free radical scavenger edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage (review) ..... 10

*V.P. Miroshnychenko*
Emergency: definitions, problems and solutions..... 15

## Original Researches

*O.M. Klygunenko, O.O. Marzan*
The body water compartments in women with preeclampsia in the peripartum period ..... 20

*Yu.L. Kuchyn, V.R. Horoshko*
Pain syndrome in patients with gunshot wounds of the limbs and post-traumatic stress disorders ..... 24

*V.I. Trykhlib, N.R. Tsiurak, K.P. Beliaeva, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk*
Peculiarities of clinical manifestations of the new COVID-19 coronavirus infection in patients hospitalized during the epidemic depending on their age ..... 32

*S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, R.G. Redkin, I.F. Semenenko*
Evaluation of molecular target of ademol by chemoinformatic method ..... 37

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244586



# Уважаемые коллеги!

Время летит быстро, и наступила глубокая осень. Нам всем жалко расставаться с теплым солнышком, но впереди весна, и мы ее уже ждем… Да, совсем забыл: ведь скоро Новый год, а уже потом — весна…

А сейчас мы с вами держим в руках 7-й номер нашего любимого журнала. Материалы, опубликованные в этом номере, с точки зрения редакции, очень интересны и посвящены самым разнообразным проблемам медицины неотложных состояний. Это проблемы и COVID-19, и различных отравлений. Интересен, на наш взгляд, и интернет-обзор.

Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

То, что происходит
вокруг тебя,
выбираешь ты сам.
Держись,
проживи свою жизнь
наилучшим известным
тебе образом,
и вскоре
ты поймешь,
в чем тут дело…

***Ваш главный редактор***
***проф. В.В. Никонов***

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 613.62:616.099 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244587

*Ткачишин В.С.*
*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

# Інтоксикація бензолом

**Резюме.** *Бензол є представником групи ароматичних вуглеводнів і належить до групи кров'яних отрут, що викликають пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком гіпопластичної або апластичної анемії. При впливі бензолу можуть розвиватися гострі та хронічні інтоксикації. У виробничих умовах проникнення бензолу і його гомологів в організм людини можливе через легені і неушкоджену шкіру. Симптоматика змін нервової системи і кістковомозкового кровотворення при гострому і хронічному впливі бензолу розрізняється. Гостра інтоксикація проявляється симптоматикою ураження центральної нервової системи із явищами загальних мозкових порушень, аналогічних до отруєння речовинами, що мають наркотичні властивості. Хронічна інтоксикація розвивається повільно, непомітно для хворого і характеризується ураженням кісткового мозку з порушенням процесів утворення клітин крові. Атиповою формою хронічної бензольної інтоксикації є розвиток бензольного лейкозу. Тому бензол відноситься до групи промислових канцерогенів. Типові форми гострої і хронічної бензольної інтоксикації неважко розпізнати. Для встановлення діагнозу бензольної інтоксикації насамперед необхідно мати дані, що підтверджують контакт хворого з бензолом. Важливе значення мають повторні дослідження периферичної крові, пункція кісткового мозку. Специфічних антидотів при бензольній інтоксикації немає. Проводиться симптоматичне лікування. Тому важливе значення має профілактика розвитку бензольної інтоксикації на виробництві до стадії виникнення глибоких необоротних порушень.*

**Ключові слова:** *бензол; гостра та хронічна інтоксикація; клінічні прояви; анемія; порушення кістковомозкового кровотворення; канцероген; лейкоз*

## Вступ

Бензол є представником групи ароматичних вуглеводнів і належить до групи кров'яних отрут, що викликають пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком гіпо- або апластичної анемії. Аналогічно впливають на організм людини і його гомологи (толуол або метилбензол, ксилол, стирол). Введення радикалів у бензольне кільце часто змінює токсикологічні характеристики похідних бензолу. Хлорпохідні бензолу і його гомологи в цілому мають більш виражений подразнюючий вплив на слизові оболонки ока та дихальних шляхів і менш виражений вплив на систему крові і кровотворення. Аміно- та нітропохідні бензолу будуть розглядатися в окремій статті, оскільки мають значні відмінності від бензолу у їх впливі на організм людини.

У промисловості бензол використовується як розріджувач і розчинник фарб, смол, лаків, для виготовлення низки синтетичних продуктів. Дана група речовин є вибухонебезпечною, тому з них виготовляють вибухівку. Із дихлорбензолу, при зіткненні його парів з полум'ям, утворюється бойова отруйна речовина фосген ($COC_{12}$):

$$2C_6H_4C_{12} + 13O_2 = 2COCl_2 + 10CO_2 + 4H_2O.$$

Бензол ($C_6H_6$) — рухлива, безбарвна, летка рідина зі специфічним ароматичним запахом (звідси назва — ароматичні вуглеводні). Гранично допустима концентрація бензолу становить 20 мг/м$^3$. Легко розчиняється в спирті, ефірах, жирах, ліпідах і погано — у воді. З повітрям в об'ємній концентрації 1,5–8 % утворює вибухонебезпечну суміш.

При впливі бензолу можуть розвиватися гострі і хронічні інтоксикації [1, 2].

У виробничих умовах проникнення бензолу і його гомологів в організм людини можливе через легені і неушкоджену шкіру. При розвитку гострих інтоксикацій за короткочасного впливу бензол може бути виявлений у крові, мозку, печінці, наднирниках. При хронічному впливі на організм значна частина бензолу виявляється в жировій тканині і кістковому мозку.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38 (097) 255-14-72.
For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: +38 (097) 255-14-72.

Частина бензолу швидко виводиться з організму в незміненому вигляді через легені з повітрям, що видихається. Частина бензолу зазнає метаболізму в організмі за ланцюгом наведених реакцій: бензол (окиснення) → фенол, дифенол → гідрохінон → пірокатехін, оксигідрохінон → муконова кислота + SH-амінокислоти = меркаптурові кислоти + глюкуронова кислота → парні сполуки (виводяться з сечею).

## Патогенез

Бензол при однократному інтенсивному впливі на організм людини з розвитком гострої інтоксикації призводить до ураження центральної нервової системи (ЦНС) і незначних проявів зі сторони системи крові і кровотворення. Найбільш тяжкі форми ураження ЦНС спостерігаються при гострих інтоксикаціях внаслідок прямого токсичного впливу бензолу на цю структуру. Зміни, що виникають у ЦНС за первинного впливу бензолу, в свою чергу, можуть рефлекторно впливати і на регуляцію кровотворення. Зокрема, короткочасний лейкоцитоз у периферичній крові в таких випадках може бути віднесений до так званого перерозподільного лейкоцитозу внаслідок порушень центральної регуляції системи кровотворення.

Бензол, при тривалому його впливі на організм з розвитком хронічної інтоксикації, є отрутою політропної дії, але викликає переважне ураження кісткового мозку і ЦНС. При цьому реалізуються патогенетичні механізми, наведені у табл. 1.

## Патологоанатомічна картина

При гострій інтоксикації бензолом виявляють застійне повнокров'я у головному мозку і внутрішніх органах (в легенях, плеврі, епікарді, очеревині, слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту), а також точкові крововиливи в них.

При хронічній інтоксикації бензолом спостерігаються крововиливи в шкіру, слизові і серозні оболонки, внутрішні органи, м'які мозкові оболонки, речовину великих півкуль мозку, його шлуночки, мозочок на фоні підвищеної проникності стінок кровоносних судин. Виявляються різке загальне недокрів'я, периваскулярний склероз.

Кістковий мозок слизеподібної консистенції, жовто-рожевого кольору. Мікроскопічно виявляють гіпоплазію кісткового мозку, рідше — атрофію й аплазію. Іноді зберігаються вогнища кровотворення з вираженою гіперплазією кісткового мозку, що часто мають лейкемічний характер.

Селезінка зменшена, з явищами гемосидерозу. Печінка незначно збільшена, з явищами жирової дистрофії, гемосидерозу, склерозу проміжної тканини, інфільтратами з лімфоїдних і плазматичних клітин. У нирках дистрофічні зміни епітелію звивистих канальців.

## Клінічна картина

Симптоматика змін НС і кістковомозкового кровотворення при гострому і хронічному впливі бензолу розрізняється.

***Гостра інтоксикація*** проявляється симптоматикою ураження ЦНС із явищами загальних мозкових порушень, аналогічних до отруєння речовинами, що мають наркотичні властивості.

При легкому ступені гострої інтоксикації бензолом потерпілі знаходяться в стані легкої ейфорії. З'являються загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах, головний біль, нудота, блювання, похитування при ходьбі. Усі зазначені явища нестійкі і повністю зникають протягом декількох годин після припинення контакту з токсичними речовинами.

При гострій інтоксикації середньої тяжкості на фоні наведених вище симптомів спостерігається неадекватна поведінка, занепокоєння, з'являється блідість шкірних покривів, знижується температура тіла, збільшується частота дихання, спостерігаються розлади серцево-судинної діяльності: частий, слабкого наповнення пульс, зниження артеріального тиску (АТ). Виявляють м'язові посмикування, тонічні і клонічні судоми, розширення зіниць, повну втрату свідомості, коматозний стан. Можливе повне одужання, іноді залишаються стійкі функціональні порушення нервової системи у вигляді астеновегетативного синдрому.

***Таблиця 1. Механізми впливу й ефекти бензолу при його тривалому впливі на організм людини і розвитку хронічної інтоксикації***

| Механізм впливу | Ефект |
|---|---|
| Безпосередній прямий токсичний вплив бензолу на стовбурові (поліпотентні) клітини кісткового мозку | Пригнічення трьох ростків кровотворення (лейкопоетичного, мегакаріоцитарного та еритропоетичного) |
| Дефіцит сірковмісних амінокислот | Порушення процесів синтезу білків, дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот, а також мітозу клітин в процесі кістковомозкового кровотворення |
| Зниження вмісту вітамінів групи В ($B_6$, $B_{12}$) | Пригнічення дозрівання цитоплазми і прискорення дозрівання ядра клітин в процесі кістковомозкового кровотворення |
| Зниження вмісту вітаміну С | Порушення процесів згортання крові і підвищення проникності стінок капілярів |
| Безпосередній вплив бензолу і продуктів його перетворення в організмі на мітоз і хромосомний апарат кровотворних клітин | Розвиток неопластичних процесів у кістковому мозку з виникненням бензольних лейкозів |
| Безпосередній вплив бензолу на ЦНС | Розвиток нейродистрофічного симптомокомплексу |

При тяжкому ступені гострої інтоксикації бензолом настає майже миттєва втрата свідомості, розвиток токсичної коми, що супроводжується зупинкою дихання внаслідок паралічу дихального центра.

Зміни в крові виявляються лише у вигляді помірного короткочасного лейкоцитозу.

***Хронічна інтоксикація*** розвивається повільно, непомітно для хворого, і тільки при ретельному його обстеженні з проведенням цілеспрямованого дослідження крові вдається виявити початкові ознаки захворювання. Клінічна картина хронічної бензольної інтоксикації характеризується розвитком таких синдромів:

1. **Астеновегетативний синдром** — характеризується підвищеним виснаженням коркової діяльності. Пацієнта можуть турбувати загальне нездужання, слабкість, швидка стомлюваність, головний біль без певної локалізації, запаморочення. Об'єктивно спостерігається тремтіння пальців витягнутих рук, яскравий червоний дермографізм, гіпергідроз кистей, лабільність пульсу й АТ.

2. **Астеноневротичний синдром** — характеризується порушенням ритму сну, підвищеною дратівливістю.

3. **Больовий синдром** — проявляється болями в епігастральній ділянці, кістках, особливо трубчастих. При перкусії кісток також виявляють болючість.

4. **Геморагічний синдром** — розвивається на фоні тромбоцитопенії і проявляється підвищеною кровоточивістю ясен, носовими і матковими кровотечами (гіперполіменорея), спонтанними синцями на шкірі, крововиливами різної величини.

Додатковими факторами, що сприяють підвищеній кровоточивості, є порушення балансу вітаміну С, зниження активності системи згортання крові, посилення фібринолізу внаслідок якісної неповноцінності тромбоцитів.

Об'єктивно позитивні симптоми щипка і джгута. При прогресуванні патологічного процесу симптоми стають різко позитивними, з'являються множинні петехіальні висипання.

5. **Диспептичний синдром** — розвивається внаслідок порушення центральної регуляції діяльності органів травлення. Має місце втрата апетиту, печія, нудота, блювання.

6. **Анемічний синдром** — характеризується зниженням вмісту еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові. Пацієнти скаржаться на шум у голові, серцебиття. Спостерігається блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, прослуховується функціональний систолічний шум над верхівкою серця.

Гіпо- та апластична анемія, викликана впливом бензолу, характеризується не лише зменшенням кількості еритроцитів, але й появою макроцитів, зниженням рівня гемоглобіну при нормальному або підвищеному кольоровому показнику.

7. **Цитопенічний синдром** — виникає на фоні розвитку гіпопластичного процесу в кістковому мозку, що супроводжується зниженням кількості формених елементів.

Типова форма хронічної бензольної інтоксикації характеризується послідовним ураженням спочатку лейкопоетичної, потім мегакаріоцитарної і в останню чергу — еритропоетичної функції кістковомозкового кровотворення. Це проявляється зниженням кількості лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів у периферичній крові.

Появі лейкопенії передує нетривалий період нестійкого помірного лейкоцитозу, що, ймовірно, пов'язане з первинним стимулюючим впливом бензолу на кровотворну систему. Лейкопенія в таких хворих супроводжується абсолютним зниженням кількості нейтрофілів і відносним лімфоцитозом.

8. **Поліневритичний синдром** — перебігає з переважним ураженням чутливих і вегетативних волокон. Спостерігається головним чином в осіб, які у процесі роботи систематично контактують руками з бензолом. Клінічно цей синдром проявляється болями і парестезією, зниженням шкірної температури і поверхневої чутливості рук за поліневритичним типом, гіпергідрозом і набряклістю пальців рук.

9. **Синдром токсичної енцефалопатії** — супроводжується мікроорганічною симптоматикою з екстрапірамідним гіперкінезом і нейроциркуляторними розладами. У клінічній картині виникають психотичні стани, знижуються увага і пам'ять, швидко виснажується коркова діяльність, з'являються загальмованість коркових процесів, виражені судинні розлади та непритомні стани.

10. **Розвиток синдрому функулярного мієлозу** — свідчить про ураження спинного мозку. При цьому з'являються слабкість і болі в ногах, порушується координація рухів, знижуються глибока м'язова чутливість і рефлекси на нижніх кінцівках (у першу чергу — ахіловий рефлекс).

11. **Виразково-некротичний синдром** — зумовлений зниженням гранулоцитарного бар'єра. Утворюються виразки на слизових оболонках, зони некрозу, виникають септичні стани.

При хронічній інтоксикації бензолом зміни в деяких органах і системах в основному мають функціональний характер і зумовлені первинним ураженням ЦНС і кістковомозкового кровотворення.

Ураження печінки характеризується розвитком жирової дистрофії, що супроводжується появою болю у правому підребер'ї. Розміри печінки помірно збільшені, порушується її функція, у сироватці крові переважають грубодисперсні фракції білка.

На ранніх стадіях розвитку хронічної бензольної інтоксикації відмічається гіперсекреція слинних (гіперсалівація) і шлункових залоз. Кількість шлункового соку збільшується поряд зі зниженням кислотності і перетравлюючих властивостей. При тяжкій інтоксикації функція цих залоз пригнічується. Функція підшлункової залози підвищується незалежно від ступеня тяжкості інтоксикації.

Зі сторони серцево-судинної системи спостерігаються тахікардія, зниження АТ і периферичного опору. Виявляють гіпертрофію серця, з'являється систолічний шум на верхівці.

Для хворих із хронічною бензольною інтоксикацією характерна схильність до повноти.

У жінок можливе порушення овaріально-менструального циклу (скорочення міжменструального періоду, більш тривалі та рясні менструації).

За тяжкістю перебігу хронічна бензольна інтоксикація поділяється на легку, середню і виражену.

Легкий ступінь характеризується розвитком астеновегетативного та астеноневротичного синдромів. У периферичній крові нестійка лейкопенія (лейкоцитів до 4,0 • $10^9$/л), зменшення кількості нейтрофілів, помірний ретикулоцитоз.

За хронічної інтоксикації середнього ступеня з'являється геморагічний, анемічний синдром, збільшується печінка. У периферичній крові — лейкопенія (лейкоцитів до 3,0–3,5 • $10^9$/л), ретикулоцитоз, помірна макроцитарна анемія, тромбоцитопенія (тромбоцитів до 100,0–120,0 • $10^9$/л), подовження часу кровотечі (до 6–10 хв за Дюке), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Виражений ступінь характеризується більшою інтенсивністю проявів попередніх синдромів з приєднанням токсичної енцефалопатії, фунікулярного мієлозу та виразково-некротичних процесів. З'являються явища ішемії міокарда, АТ знижується. У периферичній крові — лейкопенія (лейкоцитів до 0,7–2,0 • $10^9$/л), нейтропенія, відносний лімфоцитоз, тромбоцитопенія (тромбоцитів до 50 • $10^9$/л), гіперхромна анемія з різким зниженням кількості еритроцитів. ШОЕ підвищена до 50–70 мм/год. Час кровотечі значно подовжений, індекс ретракції згустку різко знижений.

Крім типової можуть зустрічатися й атипові форми хронічної бензольної інтоксикації — ізольована гіпо- або апластична анемія, ізольований геморагічний синдром, бензольний агранулоцитоз, бензольний лейкоз.

Виникнення бензольного лейкозу пояснюється тим, що поряд із гіпопластичними процесами в кістковому мозку при інтоксикації бензолом можуть розвиватися і мієлопроліферативні. Бензольний лейкоз може мати продромальний період, що характеризується всіма ознаками початкових проявів хронічної бензольної інтоксикації, може виникати без попередніх змін у периферичній крові, а також може розвиватися через декілька років після припинення контакту з бензолом. За клінічною картиною гострі бензольні лейкози можуть бути віднесені до гострого мієлобластного лейкозу і гострого еритромієлозу (еритролейкозу), а також до недиференційованих форм. Хронічні лейкози, зумовлені впливом бензолу, за клінічною картиною найчастіше можуть бути віднесені до хронічного мієлолейкозу, значно рідше — до хронічного лімфолейкозу й еритремії.

**Прогноз** при хронічній бензольній інтоксикації сприятливий лише при встановленні діагнозу на ранніх етапах розвитку захворювання, припиненні контакту з бензолом і проведенні відповідного адекватного лікування. Прогноз несприятливий, якщо в клінічній картині інтоксикації спостерігаються швидко прогресуюча аплазія кісткового мозку (за даними біопсії), наявність масивних кровотеч (носові, шлунково-кишкові, маткові тощо), що не піддаються лікуванню, розвиток лейкозу, приєднання інфекційного процесу (ангіна, пневмонія, абсцеси тощо).

## Діагноз

Типові форми гострої і хронічної бензольної інтоксикації неважко розпізнати.

Для встановлення діагнозу бензольної інтоксикації насамперед необхідно мати дані, що підтверджують контакт хворого з бензолом. Важливе значення мають повторні дослідження периферичної крові, пункція кісткового мозку.

## Лікування

Специфічних антидотів при бензольній інтоксикації немає.

При гострій інтоксикації необхідно негайно вивести потерпілого із зони ураження, забезпечити йому спокій, не допускати переохолодження. Збудженим хворим призначають седативні засоби (препарати брому, валеріани тощо), за показаннями — внутрішньовенне вливання глюкози з аскорбіновою кислотою, серцево-судинні засоби (кофеїн, камфора, кордіамін, строфантин). Цитітон і штучна вентиляція легень показані при зупинці дихання.

При хронічній інтоксикації залежно від клінічних проявів та тяжкості перебігу захворювання показане застосування таких методів лікування:

1. Загальнозміцнювальне: вітамінотерапія (вітаміни групи В і вітамін С), перебування хворого на свіжому повітрі, повноцінне харчування.
2. Седативні засоби.
3. Стимулятори лейкопоезу (натрію нуклеїнат, лейкоген, пентоксил).
4. Глюкокортикостероїди.
5. Трансфузії цільної крові, лейкоцитарної, еритроцитарної, тромбоцитарної маси.
6. Антигеморагічні та гемостатичні засоби.
7. Трансплантація кісткового мозку.
8. Антибактеріальні препарати.

## Експертиза працездатності

При гострій інтоксикації бензолом тривалість тимчасової непрацездатності становить при відсутності залишкових явищ від 3 до 15 днів. Після повного одужання потерпілі можуть повернутися до колишньої роботи. Якщо після перенесеної гострої інтоксикації, особливо тяжкої форми, спостерігаються залишкові явища у вигляді стійких функціональних порушень з боку ЦНС, терміни тимчасової непрацездатності можуть бути більш тривалими. При наявності ознак органічних розладів зі сторони ЦНС хворі залежно від ступеня проявів ураження мають потребу в раціональному працевлаштуванні поза контактом з токсичними речовинами і направленні на медико-соціальну експертну комісію (МСЕК) для встановлення відповідної групи інвалідності з професійного захворювання.

При виявленні ознак хронічної інтоксикації бензолом контакт хворих з речовинами, що впливають на кровотворення, протипоказаний. У цих випадках ре-

комендується раціональне працевлаштування на роботах, не пов'язаних із впливом бензолу і його гомологів. Працездатність зберігається.

Працездатність хворих з бензольною інтоксикацією середньої тяжкості знижена. Їм протипоказана робота в контакті з токсичними речовинами, фізичним перенапруженням, переохолодженням. При наявності виражених геморагічних проявів, анемії вони можуть бути непрацездатними. Таких хворих варто направляти на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання.

При тяжких стадіях хронічної бензольної інтоксикації хворі, як правило, непрацездатні, часто при вираженій клінічній симптоматиці мають потребу в сторонньому догляді.

## Профілактика

У попередженні розвитку бензольної інтоксикації, виявленні ранніх форм захворювання, у своєчасному проведенні лікувальних і профілактичних заходів найбільш важливе значення мають попередні і періодичні медичні огляди.

Попередні при прийомі на роботу і періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до чинного наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.35 «Вуглеводні ароматичні: бензол та його похідні (толуол, ксилол, стирол, етилбензол, діетилбензол тощо)» додатку 4 до пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

Згідно з цим переліком бензол належить до категорії промислових канцерогенів.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Список літератури

*1. Ігнатьєв О.М., Мацегора Н.А., Ярмула К.А., Панюта О.І., Ямілова Т.М., Брянська Т.П., Шухтін В.В. Професійні отруєння ароматичними вуглеводнями. Режим доступу: http://herald.com.ua/2013/02_11/Ignatev.htm*

*2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. К.: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 491-499.*

*Отримано/Received 19.09.2021*
*Рецензовано/Revised 01.10.2021*
*Прийнято до друку/Accepted 05.10.2021*

*V.S. Tkachyshyn*
*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

### Benzene poisoning

**Abstract.** Benzene is a member of the aromatic hydrocarbon group and belongs to the group of blood poisons that cause inhibition of bone marrow hematopoiesis with the development of hypoplastic or aplastic anemia. The benzene can result in acute and chronic intoxication. Under industrial conditions, the penetration of benzene and its homologues into the human body is possible through the lungs and intact skin. The symptoms of changes in the nervous system and bone marrow hematopoiesis in acute and chronic exposure to benzene are different. Acute intoxication manifests itself with symptoms of damage to the central nervous system with the phenomena of general brain disorders, similar to poisoning with substances with narcotic properties. Chronic intoxication develops slowly, unnoticed by the patient, and is characterized by bone marrow damage with impaired blood cell formation. An atypical form of chronic benzene intoxication is the development of benzene leukemia. Therefore, benzene belongs to the group of industrial carcinogens. Typical forms of acute and chronic benzene intoxication are easy to recognize. To establish the diagnosis of benzene intoxication, it is necessary at first to have data confirming the patient's contact with benzene. Repeated studies of peripheral blood, bone marrow puncture are important. There are no specific antidotes for benzene intoxication. Symptomatic treatment is performed only. Therefore, it is important to prevent the development of benzene intoxication in the workplace before the stage of deep irreversible disorders.

**Keywords:** benzene; acute and chronic intoxication; clinical manifestation; anemia; disorders of the bone marrow hematopoiesis; carcinogen; leukemia

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 617.51-08-039.72(07) DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244588

*Галушко О.А., Заграничний Т.С.*
*Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна*

# Застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив (аналітичний огляд)

**Резюме.** ***Актуальність.*** *Поглинач вільних кисневих радикалів ксаврон (едаравон) сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту, а тому широко використовується в лікуванні ішемічного інсульту. Проте роль едаравону в лікуванні хворих на субарахноїдальний крововилив досі не з'ясована.* ***Мета:*** *дослідити можливість та ефективність застосування поглинача вільних кисневих радикалів ксаврону (едаравону) в комплексі терапії у хворих на субарахноїдальний крововилив.* ***Матеріали та методи.*** *Було проведено пошук досліджень та систематичних оглядів за ключовими словами: «гострий інсульт»; «субарахноїдальний крововилив», «геморагічна трансформація», «едаравон» у базі даних Google Scholar, опублікованих за період з 2003 по 2021 рік.* ***Результати.*** *Застосування едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив супроводжувалося активацією протизапальних і зниженням прозапальних пептидів, активацією антиапоптозних механізмів, зниженням перекисного окислення ліпідів і зменшенням окислювальної травми, зменшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра та вираженості набряку головного мозку.* ***Висновки.*** *Основні ефекти едаравону (ксаврону) сприяли зменшенню неврологічного дефіциту, прискоренню швидкості відновлення неврологічних порушень та покращенню функціональних результатів лікування. Таким чином, введення едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив є вірогідно ефективним та безпечним.*

**Ключові слова:** *гострий інсульт; субарахноїдальний крововилив; едаравон; огляд*

## Вступ

Гострий інсульт є другою найбільш поширеною причиною смерті після ішемічної хвороби серця й основною причиною інвалідності в світі. В Україні, згідно з офіційною статистикою, щороку трапляється близько 100 тис. інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку), 30–40 % хворих на інсульт помирають упродовж перших 30 днів і до 50 % — упродовж одного року від початку захворювання, 20–40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [1, 2].

На сьогодні продовжується пошук методу інтенсивної терапії гострих цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), який би зменшував ушкодження, запобігав смерті нейронів на клітинному та молекулярному рівнях і сприяв відновленню клітин мозку після гострого ушкодження, ішемії або реперфузії і який можна було б застосовувати всім хворим у гострому періоді будь-якого виду гострого ЦВЗ. Такою терапією може бути медикаментозна нейропротекція [3].

Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування. Так, в експерименті при гострому ішемічному інсульті (ГІІ) досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі. Однак жодна речовина не продемонструвала беззаперечної ефективності (тобто здатності істотно поліпшувати клінічно значущі результати лікування захворювання) у контрольованих клінічних випробуваннях при ГІІ [4]. Понад 70 препаратів з нейропротекторною дією апробовано у третій фазі рандомізованих контрольова-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Галушко Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net
For correspondence: Oleksandr Halushko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net
**Full list of authors information is available at the end of the article.**

них клінічних досліджень, однак їх ефективність вважають недостатньо переконливою [5].

У 2018 році в Україні розпочався випуск нового неврологічного препарату групи поглиначів вільних кисневих радикалів — ксаврону. Діюча речовина цього розчину — едаравон. То ж що відомо про цей новий для України лікарський засіб?

Едаравон (відомий в Японії під назвою Радікат®) розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma у 2001 році. З того часу едаравон успішно призначається в Японії для лікування гострого ішемічного інсульту, багато років входить до японського національного протоколу лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій В) [6]. При цьому слід врахувати, що Японія належить до числа країн з одним із найнижчих показників смертності від інсульту у світі.

Едаравон — низькомолекулярний антиоксидантний засіб, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [7]. Вільні радикали є одним з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією. Вони спричиняють перекисне окиснення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку [8]. Завдяки своїй амфіфільності (від дав.-грец. αμφις — «обоє», φιλία — «любов, дружба») едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Таким чином, він пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг [7].

Завдяки такому механізму дії едаравон сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту при застосуванні в ранні терміни і у зв'язку з цим претендує на роль емпіричної терапії для даної категорії пацієнтів [8]. У гострій стадії ішемічного інфаркту головного мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Саме таким чином едаравон (ксаврон) гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу і запобігає реперфузійному ушкодженню при ГІІ [7].

На сьогодні в багатьох клінічних дослідженнях показана ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту [9–13]. Проте перед практикуючими лікарями постає питання, чи можна застосовувати едаравон (ксаврон) при інших видах гострих ЦВЗ, зокрема, при субарахноїдальному крововиливі? Спроба дати відповідь на це питання й зумовила необхідність проведення даного дослідження.

**Мета:** дослідити можливість та ефективність застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону (ксаврону) в комплексі терапії у хворих на гострий субарахноїдальний крововилив (САК).

## Матеріали та методи

Для реалізації мети дослідження було проведено пошук досліджень та систематичних оглядів за ключовими словами: «гострий інсульт»; «субарахноїдальний крововилив», «геморагічна трансформація», «едаравон» у базі даних Google Scholar, опублікованих за період з 2003 по 2021 рік. Для аналізу відібрано публікації, у яких був доступний повний текст з описанням дослідження або розгорнуте резюме англійською мовою.

## Результати

Як показав аналіз опублікованих джерел, основним фактором, що обумовлює високу летальність при САК, є розвиток церебрального вазоспазму (ЦВС). Частота розвитку симптоматичного вазоспазму при САК становить до 40 %. Виражений вазоспазм може призводити до розвитку інфаркту мозку. Серед хворих з однаковою тяжкістю стану при надходженні у випадку розвитку вазоспазму летальність в декілька разів вища, ніж у хворих, в яких вазоспазм не виникає [14]. Оскільки ЦВС зазвичай розвивається з 4-го по 14-й день після початку САК, пацієнти з САК потребують терапії препаратами для запобігання ЦВС після хірургічного лікування джерела крововиливу, в основному розриву внутрішньочерепної аневризми. Велике значення має також ретельний огляд і передопераційне обстеження хворих у разі можливого хірургічного лікування пацієнтів [15] та планування й проведення інтенсивної інфузійної терапії [16].

У дослідженні S. Hasegawa et al. (2017) показано, що розвиток ЦВС ініціюється тривалим скороченням гладких м'язів, а подальша гіпоперфузія та цитотоксичні реакції викликають церебральну ішемію. Автори обговорюють можливості застосування сучасних препаратів проти ЦВС у клінічному САК, включаючи едаравон [17].

У дослідженні A. Munakata et al. (2009) було перевірено гіпотезу, що церебральний вазоспазм після аневризмального САК індукується вільними радикалами, що виділяються із субарахноїдального згустку, і тому поглинач вільних радикалів едаравон може бути корисним у лікуванні пацієнтів з аневризматичним САК [18]. У цьому дослідженні брав участь 91 пацієнт з аневризматичним САК, які були рандомізовані в контрольну групу (n = 42) та групу, що отримувала едаравон (n = 49). Були проаналізовані такі показники: рівень захворюваності на пізній ішемічний неврологічний дефіцит (ПІНД) та інфаркт головного мозку, викликаний вазоспазмом; оцінки за шкалою коми Глазго через 3 місяці після САК. Захворюваність на ПІНД становила 21 % у контрольній групі та 10 % у групі, що лікувалась едаравоном, але статистично значущої різниці між двома групами не було (p = 0,118). У пацієнтів з ПІНД частота інфаркту головного мозку, спричиненого вазоспазмом, становила 66 % у контрольній групі та 0 % у групі, що лікувалась едаравоном (p = 0,028), тоді як частота несприятливих результатів, викликаних вазоспазмом, становила 71 % у контрольній групі та 0 % у групі, що отримувала едаравон (p = 0,046). Таким чином, автори виявили тенденцію до зменшення частоти

ПІНД та меншої частоти несприятливого результату, викликаного церебральним вазоспазмом у пацієнтів, які отримували едаравон. Тому зазначені дослідники припускають, що едаравон є корисним засобом для лікування аневризмальної САК [18].

Роль вільних радикальних реакцій у церебральному вазоспазмі була продемонстрована A. Munakata et al. (2011). Для цього створювали дві експериментальні групи САК у кроликів. В одній з них застосовували едаравон (0,6 мг/кг), який вводили у вену центрального вуха двічі на день. Ступінь церебрального вазоспазму оцінювали шляхом вимірювання діаметра базилярної артерії. У групі лікування САК едаравоном діаметр базилярної артерії становив 0,64 ± 0,06 мм, що було статистично вірогідно більшим, ніж у групі САК, в якій не вводили едаравон (0,50 ± 0,03 мм; $p < 0,01$) [19]. Результати цього дослідження вперше показали, що реакції вільних радикалів можуть відігравати важливу роль у патогенезі церебрального вазоспазму, а едаравон, у свою чергу, може знижувати вираженість цих реакцій [19].

Вплив едаравону, поглинача вільних радикалів, на експериментальний церебральний вазоспазм після САК досліджували в моделі подвійного крововиливу у собак. Едаравон вводили або шляхом безперервної внутрішньовенної ін'єкції протягом 7 днів, або шляхом болюсної ін'єкції протягом 7 днів. Зміни діаметра базилярної артерії оцінювали за допомогою серійної ангіографії [20]. Виявилося, що постійне введення едаравону (1 мг/кг/год або 10 мг/кг/год) та болюсне введення едаравону (3 мг/кг кожні 12 годин) суттєво послаблювало звуження базилярної артерії після САК. На думку авторів, ці дані свідчать про те, що едаравон ефективний у профілактиці церебрального вазоспазму після САК [20].

T. Fumoto et al. (2019) дослідили роль окислювального стресу в цілісності мікроциркуляції у патогенезі раннього ушкодження головного мозку після субарахноїдальних крововиливів. САК індукували у щурів Sprague-Dawley, використовуючи методику ендоваскулярної перфорації. Поглинач вільних радикалів едаравон вводили профілактично внутрішньочеревно. Через 24 години після індукції САК оцінювали ступінь тяжкості САК, неврологічні показники, вміст води в мозку та проникність гематоенцефалічного бар'єра [21]. Виявилося, що лікування едаравоном значно покращило неврологічний дефіцит, зменшило набряк мозку та порушення гематоенцефалічного бар'єра. Крім того, введення едаравону пригнічувало апоптоз мікросудинних ендотеліальних клітин та перицитів, що розвивалися внаслідок САК. Відповідно до інгібування апоптотичних клітин, мікротромбози також інгібувались введенням едаравону. Автори зробили висновок, що едаравон є потенційним кандидатом для лікування мікросудинних порушень після САК [21].

Нарешті, у нещодавньому дослідженні Z. Cai et al. (2020) було вивчено вплив едаравону в поєднанні з цинепазид малеатом на автофагію нейроцитів та неврологічну функцію у щурів із САК. Встановлено, що на фоні такої терапії морфологічне та структурне ураження нервових клітин було додатково зменшене, а виживаність нейронів значно зросла в усі моменти часу ($p < 0,05$) порівняно з групами, де едаравон не застосовувався. Автори роблять висновок, що едаравон у поєднанні з цилепазид малеатом може ефективно підвищити виживаність клітин головного мозку та сприяти зменшенню неврологічної функції, що гідне популяризації та застосування [22].

Загальні результати аналізу впливу едаравону на патогенетичні механізми та клінічні прояви САК на основі наведених літературних джерел підсумовано у табл. 1.

Чи були оприлюднені результати, що можуть трактуватися як негативні результати лікування едаравоном? Під час аналізу джерел нами було знайдено лише одне повідомлення, яке висвітлювало умовно негативний досвід застосування едаравону. Маємо на увазі статтю японських дослідників M. Mishina et al., опубліковану у 2008 році [23]. У цій статті ретроспективно було досліджено результати лікування у 76 пацієн-

***Таблиця 1. Характеристика ефектів застосування едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив***

| Напрямки впливу | Безпосередні ефекти | Джерело* |
|---|---|---|
| Патогенетичні механізми | Зменшення і профілактика церебрального вазоспазму | 17, 19, 20 |
| | Зменшення порушення функції гематоенцефалічного бар'єра та частоти мікротромбозів | 21 |
| | Зменшення морфологічного та структурного ураження нервових клітин | 22 |
| | Пригнічення апоптозу мікросудинних ендотеліальних клітин і перицитів | 21 |
| | Зниження вираженості реакцій вільних радикалів | 19 |
| | Збільшення виживаності нейронів | 22 |
| Неврологічна картина | Зменшення вираженості неврологічного дефіциту | 21 |
| | Зменшення частоти вторинного ішемічного неврологічного дефіциту | 18 |
| | Зменшення набряку мозку | 21 |
| Результати лікування | Зменшення частоти несприятливих результатів | 18 |

***Примітка: * — джерело указано відповідно до списку джерел, наведеного наприкінці цієї статті.***

тів з гострою кардіогенною емболією, лікування яких ускладнилося геморагічною трансформацією. Ці пацієнти отримували едаравон на додаток до звичайного лікування протягом 24 годин після появи симптомів. Були також оцінені характеристики пацієнтів, включаючи дані про гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, гіперліпідемію, ішемічну хворобу серця, куріння в анамнезі, бали за шкалою інсульту NIHSS із надходженням та оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна через 3 місяці після початку. Введення едаравону було одним із факторів, які, на думку дослідників, сприяли збільшенню частоти геморагічної трансформації, хоча й не виявляли суттєвого зв'язку з результатами лікування. За результатами дослідження виявилося, що введення едаравону збільшувало частоту геморагічної трансформації гепарином у пацієнтів із кардіогенною емболією. Власне самі автори дослідження пояснюють такі результати тим, що вільні радикали, як відомо, активують згортання та інгібують фібриноліз. Поглинання вільних радикалів, можливо, знижувало ефекти коагуляції [23]. Проте слід придивитися і до деяких інших особливостей того дослідження.

По-перше, зважимо на те, що дослідження було ретроспективним. А це означає, що уточнити деякі деталі анамнезу чи реакції хворих на лікування, або провести якісь додаткові уточнюючі аналізи у дослідників просто не було можливості. По-друге, у статті відображені результати дослідження, яке проводилося у 1999–2002 роках, а тромболітична терапія рекомбінантним тканинним активатором плазміногену в Японії почала використовуватися лише з жовтня 2005 року. Отже, хворі не отримували сучасну, рекомендовану на сьогодні, методику тромболізису. По-третє, а що ж вони тоді отримували? Усім хворим призначався нефракціонований гепарин по 10–15 тисяч МО на добу протягом перших трьох днів перебування хворого у стаціонарі [23]. Нагадаємо, що згідно з сучасними рекомендаціями, рутинне застосування антикоагулянтів у хворих на ГІ не показане [24]. І по-четверте, у групі хворих, які отримували едаравон, виявилося майже у 2 рази більше хворих на цукровий діабет (39,1 % в групі едаравона проти 20,7 % у групі, що едаравон не отримувала), а в сучасних рекомендаціях наявність комбінованої історії цукрового діабету і гострого ЦВЗ є одним із протипоказань до тромболітичної терапії [24]. Таким чином, згадана група хворих у 1999–2002 роках не отримала необхідне науково обґрунтоване лікування, яке вважається ефективним згідно з сучасними рекомендаціями. Сьогодні результати лікування цієї групи пацієнтів були б зовсім іншими, а відповідно, і результати проведеного дослідження мали б зовсім інший вигляд.

## Висновки

Таким чином, як показують результати численних досліджень, застосування едаравону у хворих з субарахноїдальним крововиливом супроводжується низкою позитивних патогенетичних ефектів: активацією протизапальних і зниженням прозапальних цитокінів, активацією антиапоптозних механізмів, зниженням перекисного окислення ліпідів і зменшенням окислювальної травми. На цьому фоні зменшується проникність гематоенцефалічного бар'єра, зменшується вміст води в мозку та вираженість набряку головного мозку. Такі ефекти сприяють зменшенню неврологічного дефіциту, прискоренню швидкості відновлення неврологічних порушень та покращенню функціональних результатів лікування. Таким чином, введення едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив виявилося вірогідно ефективним та безпечним.

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

## Список літератури

*1. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине. Судинні захворювання головного мозку. 2010. № 4. С. 2-6.*

*2. Галушко О.А. Особливості виникнення та перебігу електролітних порушень в гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. Медицина неотложных состояний. 2017. № 1(80). С. 87-92.*

*3. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? Neuroscientist. 1999. № 5. 392-401.*

*4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА (Адаптована клінічна настанова). К.: Видавець Д.В. Гуляєв, 2012. 144 с.*

*5. Moretti A., Ferrari F., Villa R.F. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. Pharmacol. Ther. 2015. Feb. 146. 23-34.*

*6. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M.G., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. Cerebrovasc. Dis. 2013. 35(5). 402-8.*

*7. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. Насколько эффективен эдаравон при лечении острого ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза? Міжнар. неврологіч. журнал. 2018. № 6(100). С. 46-58.*

*8. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного аміотрофічного склерозу. Аптека. 2018. № 31(1152). С. 2.*

*9. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc. Dis. 2003. 15(3). 222-9.*

*10. Kaste M., Murayama S., Ford G.A., Dippel D.W., Walters M.R., Tatlisumak T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen. Cerebrovasc. Dis. 2013. 36. 196-204.*

*11. Ohta Y., Takamatsu K., Fukushima T., Ikegami S., Takeda I., Ota T. et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction. Intern. Med. 2009. 48. 593-6.*

*12. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту. Кохранівська база даних систематичних оглядів, 2011. Вип. 12. Стаття № CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.*

*13. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y., Kobayashi K., Sakai K., Inoue T. et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger,*

*during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients a preliminary study. J. Neurol. Sci. 2012. 313. 132-6.*

*14. Пилипенко М.М. Гострий інсульт: патофізіологія, клініко-діагностичні аспекти, інтенсивна терапія. Розділ 8.3 в кн.: Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник. Том 2. Окремі питання анестезіології та інтенсивної терапії за ред. професора І.П. Шлапака. К.: Фенікс, 2015. 500 с.*

*15. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Тодуров Б.М., Гуменюк М.І., Галушко О.А., Марков Ю.І., Кучинська І.А. Оцінка передопераційного статусу пацієнта і підготовка до хірургічного втручання. К., 2019. 228 с.*

*16. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Тріщинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. К.: Книга-плюс, 2020. 304 с.*

*17. Hasegawa S., Hasegawa Y., Miura M. Current Therapeutic Drugs Against Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: A Comprehensive Review of Basic and Clinical Studies. Curr. Drug Deliv. 2017 Sep 6. 14(6). 843-52. doi: 10.2174/1567201813666160808100937.*

*18. Munakata A., Ohkuma H., Nakano T., Shimamura N., Asano K., Naraoka M. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2009 Mar. 64(3). 423-8; discussion 428-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000338067.83059.EB.*

*19. Munakata A., Ohkuma H., Shimamura N. Effect of a free radical scavenger, edaravone, on free radical reactions: related signal transduction and cerebral vasospasm in the rabbit subarachnoid hemorrhage model. Acta Neurochir. Suppl. 2011. 110(Pt. 2). 17-22. doi: 10.1007/978-3-7091-0356-2_4.*

*20. Nakagomi T., Yamakawa K., Sasaki T., Saito I., Takakura K. Effect of edaravone on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2003 Jan. 12(1). 17-21.*

*21. Fumoto T., Naraoka M., Katagai T., Li Y., Shimamura N., Ohkuma H. The Role of Oxidative Stress in Microvascular Disturbances after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. Transl. Stroke Res. 2019 Dec. 10(6). 684-694. doi: 10.1007/s12975-018-0685-0.*

*22. Cai Z., Zhang H., Song H., Piao Y., Zhang X. Edaravone combined with cinepazide maleate on neurocyte autophagy and neurological function in rats with subarachnoid hemorrhage. Exp. Ther. Med. 2020 Jan. 19(1). 646-50. doi: 10.3892/etm.2019.8240.*

*23. Mishina M., Komaba Y., Kobayashi S., Kominami S., Fukuchi T., Mizunari T., Teramoto A., Katayama Y. Administration of free radical scavenger edaravone associated with higher frequency of hemorrhagic transformation in patients with cardiogenic embolism. Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2008 Jul. 48(7). 292-7.*

*24. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019 Dec. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.*

*Отримано/Received 12.03.2021*
*Рецензовано/Revised 27.03.2021*
*Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021*

**Information about authors**
Oleksandr Halushko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-7027-8110
T.S. Zahranychnyi, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

*O.A. Halushko, T.S. Zahranychnyi*
*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

## Application of a free radical scavenger edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage (review)

**Abstract.** ***Background.*** The free radical scavenger edaravon helps to reduce the area of ischemic injury and improve the long-term effects of stroke and is therefore widely used in the treatment of ischemic stroke. However, the role of edaravone in the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage has not yet been clarified. The purpose was to investigate the feasibility and effectiveness of the use of the free radical scavenger xavron (edaravon) in the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage. ***Materials and methods.*** A search was conducted for studies and systematic reviews for the keywords: "acute stroke"; "subarachnoid hemorrhage", "hemorrhagic transformation", "edaravon" in the Google Scholar database published between 2003 and 2021. ***Results.*** The use of edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage was accompanied by the activation of anti-inflammatory and reduction of pro-inflammatory peptides, activation of anti-apoptotic mechanisms, reduction of lipid peroxidation, oxidative trauma, the permeability of the brain swelling. ***Conclusions.*** The main effects of edaravon (xavron) have been found to reduce neurological deficits, accelerate the recovery of neurological disorders, and improve functional outcomes. Thus, the introduction of edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage has been proven to be reliably effective and safe.

**Keywords:** acute stroke; subarachnoid hemorrhage; edaravon; review

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 614.8-004.312(045) DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244589

*Мирошниченко В.П.*
*ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина*

# Чрезвычайная ситуация: определения, проблемы и решения

**Резюме.** *Чрезвычайные ситуации постоянно сопровождают человечество, приводя к большим материальным потерям и человеческим жертвам. Обсуждались определения и общие закономерности развития чрезвычайных ситуаций, их роль в развитии аварий и катастроф. Утверждается, что в настоящее время отсутствует единое понятие чрезвычайной ситуации. На основании проведенного анализа представлен механизм развития чрезвычайной ситуации, сформулировано ее определение: чрезвычайная ситуация — это состояние природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме. Обоснована необходимость изменения нормативного определения понятия «чрезвычайная ситуация».*
**Ключевые слова:** *чрезвычайная ситуация; механизм развития; определение; катастрофа*

## Введение

За последние 20 лет из-за экстремальных погодных явлений в мире погибло почти 500 тысяч человек. Экономический ущерб составил приблизительно $3,54 трлн. Только в 2020 году, с 1 января по 17 июля, зафиксировано 18 природных катаклизмов, а эпидемия коронавирусной инфекции унесла жизни более 800 тысяч человек. К началу 2021 года количество смертей превысило 2 млн. При существующей обстановке ожидаемый ущерб мировой экономике только от коронавируса к 2025 году может составить $35 трлн [1]. В связи с увеличением в мире количества чрезвычайных ситуаций (ЧС) можно ожидать, что во многих случаях даже небольшие по своим масштабам ЧС будут усиливать друг друга, вызывая последствия, проявляющиеся на макроэкономическом уровне.

## Анализ и обсуждение

Чрезвычайные ситуации случаются во всех странах и на всех континентах, независимо от национальности, религии и государственного устройства. Как явление это понятие не локальное, а глобальное. Соответственно, наличие единых базовых понятий ЧС в современной обстановке имеет исключительное значение для организации определяемых ими действий, формирования систем управления, качества принимаемых решений. К сожалению, на сегодняшний день единого понятия ЧС не существует. Такое положение в эпоху постоянного возникновения ЧС совершенно неприемлемо.

Некоторое объяснение такого положения имеется в работе А.А. Корчукова [2], который считает, что основной причиной различной трактовки понятия «чрезвычайная ситуация» является наличие различных подходов, которые чаще всего определяются как риск, обстановка, угроза, событие, случай, результат или нарушение нормальных условий жизни (табл. 1).

Другой причиной различных трактовок понятия «чрезвычайная ситуация» является их построение без учета правил логики о соразмерности определения [3, 4], что можно проследить на примере официальной формулировки, в которой ЧС описывается как обстановка на определенной территории, вызванная аварией, катастрофой, стихийным бедствием или другим опасным событием, в том числе эпидемией, эпизоотией, эпифитотией, пожаром, которая привела (способна привести) к невозможности проживания населения на территории или объекте, ведения там хозяйственной деятельности, гибели людей и/или значительным материальным потерям.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мірошниченко Валентин Павлович, д.м.н., професор кафедри цивільного захисту та медицини катастроф, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бульв. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: valent.mirosh@gmail.com; контактний телефон: +38(095)3332569
For correspondence: Valentin Miroshnichenko, MD, PhD, Professor at the Department of Civil Protection and Disaster Medicine, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: valent.mirosh@gmail.com; contact phone: +38(095)3332569

В представленном тексте все перечисления под названием «авария», «катастрофа», «стихийные бедствия», «эпидемии», «опасные природные явления» являются синонимами, так как все они являются разновидностями аварий и катастроф. Никакой необходимости в обширном перечислении возможных чрезвычайных событий нет. Их многочисленное количественное перечисление только затрудняет восприятие текста (результат аварий, катастроф и других опасных событий).

Указание, что ЧС является результатом возникновения аварий и катастроф, не согласуется с определениями в других странах (табл. 1), которые чаще всего характеризуют ЧС как состояние опасности, угрозы, риска, *ведущее* к возникновению аварий и катастроф.

Такое расхождение в формулировках неслучайно и связано с отсутствием единого понимания механизма развития ЧС. Определить и сформировать его можно при анализе общепринятой классификации ЧС, которая представлена 2 основными группами: природной и техногенной.

*Природные ЧС:* циклоны, ураганы, тайфуны, смерчи, засухи, землетрясения, извержения вулканов, наводнения, сели, снежные лавины и т.д. Все эти природные ЧС являются внешними проявлениями солнечной и планетарной активности.

*Техногенные ЧС (антропогенные):* пожары, взрывы, аварии на радиационно и химически опасных объектах, транспорте, инженерных сетях, гидротехнических и других объектах жизнеобеспечения, терроризм, военные действия и прочее — это внешние проявления антропогенной активности (человеческой деятельности).

Из вышеприведенного следует, что *состояние природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме является содержанием ЧС*. При ее отсутствии не будет ни катастроф, ни ЧС, а вместе с ними — формулировок ЧС.

Активность, как основная характеристика природного состояния внешней среды, с давних времен постоянно находилась под визуальным наблюдением человека. Сегодня оценка состояния природной активности увеличилась многократно и перешла от визуального наблюдения к широкому инструментальному, позволяя эффективно прогнозировать появление не только природных, но и антропогенных ЧС и катаклизмов.

***Таблица 1. Формулировки чрезвычайных ситуаций по странам и формулировка ВОЗ***

| Страна | Описание ЧС | Источник |
|---|---|---|
| Украина | ЧС — *обстановка* на отдельной территории, или субъекте хозяйствования, или водном объекте, которая характеризуется нарушением нормальных условий жизнедеятельности населения, вызвана катастрофой, аварией, пожаром, стихийным бедствием, эпидемией, эпизоотией, эпифитотией, применением средств поражения или другим опасным событием и привела (может привести) к возникновению угрозы жизни или здоровью населения, большому количеству погибших и пострадавших, значительному материальному ущербу, а также к невозможности проживания населения на такой территории или объекте, ведению на ней хозяйственной деятельности | Кодекс цивільного захисту України. (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2013, № 34–35, ст. 458). Редакція від 17.03.2021, підстава — 1259-IX https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5403-17#Text |
| Испания | — это *ситуация* серьезного *риска*, катастрофы или общественного бедствия, которая требует скоординированного вмешательства государственных органов и граждан для защиты и помощи людям и имуществу | https://es.m.wikipedia.org/wiki/Emergencia |
| Германия | — это любая (непредвиденная) ситуация, в которой возникает непосредственная *угроза* собственности, животным или физической неприкосновенности людей | https://de.m.wikipedia.org/wiki/Notfall |
| США | — это ситуация, которая представляет непосредственный *риск* для здоровья, жизни, имущества или окружающей среды | https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency |
| Израиль | — это *случай*, представляющий опасность для жизни, имущества или окружающей среды | https://yi.m.wikipedia.org/wiki/ |
| Англия | — *ситуация или ряд событий*, которые угрожают или наносят серьезный ущерб благосостоянию людей, окружающей среде или безопасности в Соединенном Королевстве | https://www.google.ru/search?q=United+Kingdom+emergency+definition&newwindow=1&source=hp&ei=bT1cYLT1L66RlwThrrdg |
| ВОЗ | — это *состояние*, в котором нормальные действия нарушаются и необходимо принять немедленные меры для предотвращения перехода этого состояния в катастрофу | https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency_management |

Обоснованность характеристики ЧС как *состояния* вытекает из общего понимания этого предмета, обозначающего параметры объекта, которые могут измениться при влиянии на него некоторых действий [5]. В случае ЧС это параметры внешней среды и социума, которые изменяются при воздействии на них внешней природной и антропогенной активности. Последовательная смена состояний объекта определяет процесс развития ЧС.

Из всех описаний ЧС, представленных в табл. 1, состояние как терминологическая характеристика ЧС находит свое отражение только в формулировке ВОЗ [6].

Из определения содержания ЧС следует два утверждения:

— ЧС существует постоянно вместе с природной и антропогенной активностью и исчезает только вместе с ней;

— *не катастрофа вызывает ЧС, а наоборот — катастрофа является следствием развития ЧС*.

Этот процесс вторичности аварий и катастроф можно проследить на математической модели ЧС, представленной В.Ю. Радоуцким с соавт. [7]. Авторы характеризуют развитие ЧС четырьмя стадиями (предварительная, первая, вторая и третья). На начальной, предварительной стадии образуются и нарастают предпосылки к возникновению природного или техногенного бедствия, накапливаются отклонения от нормального состояния или процесса. Последующая (первая) стадия описывает инициирование природного или техногенного бедствия, во время которого оказывается негативное воздействие на людей, объекты экономики, инфраструктуры и природную среду. Заканчивается ЧС процессами ликвидации последствий природного или техногенного бедствия (вторая и третья стадии).

Целесообразность деления стадии ликвидации (вторая и третья стадии) на два этапа необоснованна, так как стадия затухания, продолжающаяся многие годы, организационно может порождать их неограниченное количество.

Стадии ЧС (предварительная, первая, вторая и третья) не несут в своих названиях никакой информативности.

Л.А. Муравей [8] выделяет три стадии в развитии ЧС: зарождения, кульминации и затухания. Название «стадия зарождения» не очень удачно, так как оно более характерно для развития биологических объектов, и поэтому более приемлема формулировка «стадия формирования».

В *стадии кульминации* происходит высвобождение факторов риска (энергии или вещества), оказывающих наибольшее негативное воздействие на население, объекты и природную среду, аналогично первой стадии в предыдущей работе.

*Стадия затухания* включает локализацию ЧС и устранение действия его остаточных факторов.

Приведенные варианты развития ЧС свидетельствуют, что в обеих работах описывается одинаковое содержание развития ЧС, но совершенно с разными формулировками (зарождение/предварительная; кульминация/первая; затухание/вторая и третья). Такая оценка стадий ЧС совершенно неприемлема.

На основе приведенных выше описаний развития ЧС сделана попытка представить обобщенное понимание развития ЧС и названий стадий.

1-я стадия, «предварительная» и «стадия зарождения», меняется на *потенциальную* (от лат. potentia), как имеющая способность к развитию. Составляющие этой стадии представлены многочисленными природными (температура воздуха, ветер, осадки, атмосферное давление, вулканизм, землетрясение, пылевые бури, наводнения, сели, цунами и т.д.) и антропогенными (любые проявления деятельности человека) факторами. В обобщенном варианте *потенциальная ЧС* представляет наличие природной и антропогенной активности, не выходящей за пределы нормального функционирования внешней среды и социума. *Эта стадия никогда не исчезает*, существует вечно вместе с имеющейся на нашей планете природной и антропогенной активностью.

2-я стадия — *риска*. Эта стадия ЧС представляет собой дальнейший этап развития потенциальной стадии, когда природная и антропогенная активность начинает выходить за пределы нормального функционирования внешней среды и социума. Наступает момент количественного нарастания составляющих факторов потенциальности, которые в официальной формулировке *уже начинают приводить к потере здоровья, жизни, повреждению имущества, окружающей среды*. На этой стадии возможен возврат в исходную стадию потенциальности, а при его отсутствии наступает переход в следующую стадию.

3-я стадия. По содержанию это человеческие жертвы, разрушение окружающей среды и других материальных ценностей в значительных размерах. Эта стадия, представляя собой кульминацию разрушительных процессов, *должна называться стадией бедствия или стадией катастроф*. Возникновение этой стадии обусловлено ответом стадии риска на появление в ней критического значения природной и антропогенной активности.

4-я стадия — *рецессии*. Представляет собой *затухание* активности предыдущей стадии.

5-я стадия — *последствий*. На этой стадии происходит локализация и ликвидация прямых и косвенных последствий разрушительного процесса. Может продолжаться годы и десятилетия (Чернобыльская катастрофа).

Отсюда следует повторное утверждение: не катастрофа вызывает ЧС, как определено в официальных документах, а наоборот, ЧС вызывает катастрофу в результате ее динамического развития.

Стадийность развития ЧС от меньшего к большему должна находить свое отражение в формулировке. Официальная формулировка ЧС представляет развитие стадий от обратного: вначале аварии и катастрофы, а потом возможность их появления. Диссонанс между

формой и содержанием ЧС является серьезным основанием для изменения нормативного определения предмета.

*Чрезвычайная ситуация — это состояние природной и антропогенной активности, которое представляет непосредственную угрозу для здоровья, жизни, имущества, окружающей среды или уже начинает приводить к этим последствиям и имеет высокую вероятность развития аварий и катастроф.*

Характеристика ЧС как состояния природной и антропогенной активности, а не как обстановки неслучайна. Реально мы определяем не обстановку, а состояние активности в этой обстановке: интенсивность дождя, пожара, тайфуна, землетрясения, цунами, температурный режим; соблюдение правильности в расчетах, планировании и строительстве предприятий и устройств, техники безопасности, правил хранения, эксплуатации, наличие социальных и военных конфликтов и т.д.

Все виды проявления такой активности изучаются во всех учебных заведениях по дисциплине «безопасность жизнедеятельности», и вводить их многочисленное количество в текст формулировки нецелесообразно.

## Выводы

1. Все явления природы (дождь, снег, тайфуны, землетрясения и т.д.) — это *внешнее отражение внутренней солнечной и планетарной активности*. Все процессы антропогенной деятельности (расчеты, планирование, строительство предприятий и устройств; соблюдение техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие социальных и военных конфликтов, террористических организаций и т.д.) — это *внешнее отражение внутренней антропогенной (человеческой) активности*. Следовательно, чрезвычайная ситуация *по содержанию — это не обстановка*, как свидетельствует официальная формулировка, а *состояние природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме*.

2. Наличие природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме определяет не только содержание ЧС, но и механизм ее развития, проявляющийся в виде 5 последовательных стадий: потенциальности, риска, бедствия (катастрофы), рецессии, последствий. Эти стадии существуют вместе с природной и антропогенной активностью и исчезают вместе с ней.

3. Несмотря на широкий ареал распространения чрезвычайных ситуаций, не существует единого мнения по их определению. В работе представлена формулировка чрезвычайной ситуации, основанная на ее содержании — состоянии природной и антропогенной активности. *Чрезвычайная ситуация* — это состояние природной и антропогенной активности, которое представляет непосредственную угрозу для здоровья, жизни, имущества, окружающей среды или уже начинает приводить к этим последствиям и имеет высокую вероятность развития аварий и катастроф.

4. Чрезвычайная ситуация и катастрофы взаимосвязаны, и в этой взаимосвязи ведущую роль играет чрезвычайная ситуация, которая *определяет катастрофу как частный случай ее развития*. А так как потенциальные чрезвычайные ситуации существуют всегда, возникновение катастроф является нормой для нашей природно-антропогенной среды.

5. Предлагается пересмотреть нормативное определение чрезвычайной ситуации, ввести в общую характеристику чрезвычайной ситуации стадии ее развития, которые имеют место при всех классификационных вариантах. Целесообразность такого предложения объясняется широкой информативностью понятия «стадия», в которое заложена объективность развития процесса и вытекающие отсюда многообразные организационные мероприятия. Информативность стадийности в названиях *потенциальная* (зеленая), *начальная* (желтая), *кульминационная* (красная), *рецессии* (коричневая), *последствия* (черная) имеет организационно-методический характер и абсолютно понятна для любого социума.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

## Список литературы

*1. Эксперты оценили ущерб мировой экономике от коронавируса в $35 трлн. https: www.forbes.ru/newsroom/finansy-i-investicii/408477-eksperty-ocenili-ushcherb-mirovoy-ekonomike-ot-koronavirusa-v (дата обращения: 12.12.2020). Текст: электронный*

*2. Корчуков А.А. Анализ понятия «чрезвычайная ситуация» в отечественном и зарубежном праве. СПб.: ЛЕМА, 2018. № 1(3). С. 154-158.*

*3. Фролов А.И. Понятие чрезвычайной ситуации по российскому законодательству. КриминалистЪ. 2015. № 1(16). С. 72-76.*

*4. Андреев С.А. Концептуальные подходы к трактовке понятия «чрезвычайная ситуация». Современные проблемы гражданской защиты. 2015. 1(14). С. 47-55.*

*5. Мякишев Г.Я. Общая структура фундаментальных физических теорий и понятие состояния. Физическая теория. М.: Наука, 1980. С. 420-436.*

*6. Emergency management. сайт. URL: https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency_management (дата обращения: 12.01.2021). Текст: электронный.*

*7. Радоуцкий В.Ю., Нестерова Н.В., Гусев Ю.М., Гайворонский П.В. Стадии развития и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инновационная наука. Уфа: Аэтерна, 2016. № 4(4). С. 31-33.*

*8. Муравей Л.А. Безопасность жизнедеятельности: учебное пособие для вузов. 2-е изд. М.: Юнити-Дана, 2010. 431 с.*

*Получено/Received 01.03.2021*
*Рецензировано/Revised 11.03.2021*
*Принято в печать/Accepted 28.03.2021*

*V.P. Miroshnychenko*
*State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine*

## Emergency: definitions, problems and solutions

**Abstract.** Emergency situations constantly accompany the external environment and society bringing major material losses and human casualties. The definitions and general patterns for the development of emergency situations and their role in accidents and disasters were discussed. Actually, there is no single concept in the definition of an emergency. Based on the analysis, the content of the subject was formulated: an emergency is a state of natural and anthropogenic activity in the external environment and society. The mechanism of the emergency situation development is presented. The reason for changing the normative definition of the concept of emergency situation has been substantiated.

**Keywords:** emergency; development mechanism; definition; catastrophe

*Мірошниченко В.П.*
*Державна установа «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна*

## Надзвичайна ситуація: визначення, проблеми та рішення

**Резюме.** Надзвичайні ситуації постійно супроводжують людство, призводячи до великих матеріальних втрат і людських жертв. Обговорювалися визначення та загальні закономірності розвитку надзвичайних ситуацій, їх роль у розвитку аварій та катастроф. Стверджується, що на сьогодні немає єдиного поняття надзвичайної ситуації. На підставі проведеного аналізу наданий механізм розвитку надзвичайної ситуації, сформульоване її визначення: надзвичайна ситуація — це стан природної та антропогенної активності в зовнішньому середовищі та соціумі. Обґрунтована необхідність зміни нормативного визначення поняття «надзвичайна ситуація».

**Ключові слова:** надзвичайна ситуація; механізм розвитку; визначення; катастрофа

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

УДК 618.3-06:618.4-089.5 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244590

*Клигуненко О.М., Марзан О.О.*
*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна*

# Стан водних секторів у жінок із прееклампсією в перипартальному періоді

**Резюме.** ***Актуальність.*** *Прееклампсія у вагітних є загрозливим станом, що зумовлює значні порушення водного балансу, формує гіпергідратацію позаклітинного сектора. Це обумовлено основними патогенетичними ланками — ендотеліальною дисфункцією та подальшим розвитком гіпопротеїнемії. Підтвердити дані зміни можливо методом визначення показників об'ємів водних секторів організму.* ***Мета:*** *дослідити вплив стандартної інтенсивної терапії на показники водних секторів організму в породіль із прееклампсією середнього та тяжкого ступенів.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежені 90 жінок, включених у три групи: здорові невагітні жінки, вагітні жінки з неускладненим перебігом вагітності та жінки з прееклампсією середнього та тяжкого ступенів. Методом неінвазивної біоімпедансометрії визначали показники водних секторів організму.* ***Результати.*** *Вагітність, ускладнена прееклампсією, у терміні 34–40 тижнів супроводжується зростанням загального об'єму рідини за рахунок збільшення як позаклітинного, так і внутрішньоклітинного водних секторів організму, але з перевагою позаклітинного сектора. До 7-ї доби післяпологового періоду формується тенденція до зниження загального об'єму рідини, але зберігаються набряк інтерстицію та внутрішньоклітинний набряк.* ***Висновки.*** *Результати біоімпедансного аналізу водних секторів свідчать про необхідність залучення додаткових методів лікування для корекції водних секторів організму в породіль із прееклампсією.*

**Ключові слова:** *вагітність; прееклампсія; водні сектори; біоімпедансометрія; інтенсивна терапія*

## Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, прееклампсія і надалі залишається однією з провідних причин материнської і перинатальної смертності. Частка прееклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 10,1 до 20 %, а серед причин материнської та перинатальної смертності дане захворювання становить 21,3 та 12,1 % відповідно [1].

Точна причина даної патології невідома, але вона є мультисистемним розладом, в основі якого лежить дисфункція різноманітних клітин ендотелію, що призводить до зниження об'єму внутрішньосудинного русла та гіперволемії інтерстиціального простору, а клінічно проявляється генералізованими набряками [2]. Набряки є лише зовнішнім проявом порушень розподілу рідини між позаклітинним та внутрішньоклітинним секторами. Тяжкі форми прееклампсії супроводжуються тканинною гіпоксією, яка зберігається і в післяпологовому періоді, що може призводити до розвитку поліорганної недостатності [3, 4]. Прееклампсія зумовлює значні порушення водного балансу, формує гіпергідратацію позаклітинного сектора, що зумовлено основними патогенетичними ланками — ендотеліальною дисфункцією та наступним розвитком гіпопротеїнемії [5–7]. Підтвердити дані зміни можливо методом визначення показників об'ємів водних секторів. Як впливає неускладнена вагітність на показники водних секторів, ми описали в попередніх роботах, тоді як дана робота присвячена вивченню питання змін водних секторів під впливом такого загрозливого стану, як прееклампсія.

**Мета:** дослідити вплив стандартної інтенсивної терапії на показники водних секторів організму в породіль із прееклампсією середнього та тяжкого ступенів.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії акушерського стаціонару КП «ДОПЦ зі стаціонаром» ДОР» (генеральний

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Марзан Олександр Олександрович, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: ol.marzan@gmail.com; контактний тел.:+380961296326.
For correspondence: Olexander Marzan, graduate student of the Department of anesthesiology, intensive care and medical emergency of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: ol.marzan@gmail.com; contact phone: +380961296326.
**Full list of authors information is available at the end of the article.**

директор — к.м.н. Л.І. Падалко). У дослідження були включені 90 жінок. Першу групу (n = 30) становили здорові невагітні жінки, другу (n = 30) — вагітні жінки з неускладненим перебігом вагітності, третю (n = 30) — жінки з прееклампсією середнього та тяжкого ступенів, які отримували стандартну інтенсивну терапію (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»). Критерії включення: вік 18–40 років, одноплідна вагітність 34–40 тижнів, прееклампсія середнього та тяжкого ступенів, згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: вагітні молодше 18 та старше 40 років, термін вагітності до 34 тижнів, багатоплідна вагітність, супутня соматична патологія (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, гіпертонічна хвороба, патологія печінки до вагітності), відмова від участі в дослідженні.

Методом неінвазивної біоімпедансометрії комплексом моніторингу кардіореспіраторної системи і гідратації тканин КМ-АР-01 «Діамант» ми визначали показники водних секторів організму: загальний об'єм рідини (ЗОР), об'єм внутрішньоклітинної рідини, об'єм позаклітинної рідини (ОПозаР), об'єм крові (ОК), об'єм плазми (ОП), еритроцитарний об'єм (ЕО). З огляду на базову фізіологію розподілу рідини об'єм інтерстицію (ОІ) розраховували за формулою: ОІ = ОПозаР – ОК [11]. Визначення вищевказаних показників у третій групі проводили на 5 етапах: перед пологами, 1-ша, 3-тя, 5-та та 7-ма доба після пологів.

Усі результати наведені у вигляді середньої арифметичної (M) та її стандартної похибки (m) для певної вибірки (n). t-критерій Стьюдента використовували для статистичного порівняння. Відмінності вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

## Результати

Рівні об'ємів водних секторів здорових невагітних жінок були прийняті за норму. Аналіз показників водних секторів організму в жінок із прееклампсією до розродження показав, що ЗОР у них досягав 34,88 ± ± 0,27 л і вірогідно перевищував аналогічний показник у групі здорових невагітних жінок на 18,9 % ($p < 0,001$), а в групі жінок із нормальним перебігом вагітності — на 10,2 % ($p < 0,001$) (табл. 1). При цьому об'єм позаклітинного сектора рідини на тлі прееклампсії вірогідно на 32,8 % ($p < 0,001$) перевищував такий же показник у невагітних та на 21,4 % ($p < 0,001$) — при вагітності, що нормально перебігає. Об'єм внутрішньоклітинного сектора рідини в разі прееклампсії був вірогідно вищим на 11,6 % ($p < 0,001$) порівняно з невагітними та на 4,2 % ($p < 0,001$) порівняно з неускладненою вагітністю. Тобто під впливом прееклампсії збільшення загального об'єму рідини відбувалося переважно за рахунок зростання ОПозаР.

Подальше обстеження протягом 7 діб після розродження встановило, що при стандартній інтенсивній терапії на фоні прееклампсії формувалася тенденція до зниження вищевказаних показників. Так, на 7-му добу після пологів ЗОР вірогідно зменшився до 32,55 ± 0,18 л, або на 7,2 % ($p < 0,001$), порівняно з вихідним показником, що перевищувало норму на 11 % ($p < 0,001$). Об'єм позаклітинного сектора рідини вірогідно зменшився на 12,8 % ($p < 0,001$), але залишався вищим від норми на 17,8 % ($p < 0,001$). Об'єм внутрішньоклітинного сектора на 7-му добу після пологів вірогідно зменшився на 3,4 % ($p < 0,001$), але все одно перевищував норму на 7,4 % ($p < 0,001$).

ОПозаР формують дві складові — ОІ та ОК. Рівень ОІ був більш динамічним та показовим. Так, у разі вагітності, що нормально перебігає, ОІ до пологів вірогідно зростав на 15,8 % ($p < 0,001$) порівняно з ОІ здорових невагітних жінок, а при вагітності, ускладненій прееклампсією, — на 51,8 % ($p < 0,001$). У післяпологовому періоді в жінок із прееклампсією ОІ мав тенденцію до зниження. На 3-тю добу після розродження ОІ вірогідно зменшувався на 5,3 % ($p < 0,001$) від вихідного значення, на 7-му добу — на 15,4 % ($p < 0,001$). Незважаючи на стійку тенденцію до зменшення, ОІ на 7-му добу післяпологового періоду становив 7,39 ± 0,16 л, що вірогідно на 31,5 % ($p < 0,001$) перевищувало його значення у невагітних здорових жінок. Таким чином, гіперволемія інтерстиціального простору в жінок із прееклампсією зберігалася через тиждень після розродження.

Разом із тим вірогідного збільшення ОК на тлі неускладненої вагітності не спостерігалося. Тоді як при вагітності, ускладненій прееклампсією, ОК до розродження вірогідно збільшувався на 9,5 % ($p < 0,001$) або до 4,98 ± 0,05 л. У післяпологовому періоді в даних

***Таблиця 1. Показники об'ємів водних секторів***

| Показник | Група 1 | Група 2 | Група 3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Вихідні дані | 1-ша доба | 3-тя доба | 5-та доба | 7-ма доба |
| ЗОР, л | 29,33 ± 0,23 | 31,64 ± 0,17 | 34,88 ± 0,27*** | 34,24 ± 0,15 | 33,81 ± 0,23* | 33,17 ± 0,11* | 32,55 ± 0,18* |
| ОВнуР, л | 19,16 ± 0,13 | 20,51 ± 0,12 | 21,38 ± 0,20*** | 21,05 ± 0,16 | 20,96 ± 0,17* | 20,62 ± 0,19* | 20,57 ± 0,07* |
| ОПозаР, л | 10,17 ± 0,17 | 11,13 ± 0,14 | 13,51 ± 0,19*** | 13,19 ± 0,13 | 12,85 ± 0,11* | 12,55 ± 0,09* | 11,98 ± 0,17* |
| ОК, л | 4,55 ± 0,09 | 4,62 ± 0,08 | 4,98 ± 0,05** | 4,83 ± 0,04 | 4,75 ± 0,04* | 4,70 ± 0,05* | 4,59 ± 0,06* |
| ОП, л | 2,72 ± 0,04 | 3,06 ± 0,05 | 3,56 ± 0,07*** | 3,39 ± 0,08 | 3,18 ± 0,09* | 3,06 ± 0,11* | 2,93 ± 0,06* |
| ЕО, л | 1,83 ± 0,03 | 1,56 ± 0,04 | 1,42 ± 0,03 p < 0,001 | 1,44 ± 0,03 | 1,57 ± 0,04* | 1,64 ± 0,03* | 1,66 ± 0,04* |
| ОІ, л | 5,62 ± 0,16 | 6,51 ± 0,17 | 8,53 ± 0,21*** | 8,36 ± 0,19* | 8,1 ± 0,17* | 7,85 ± 0,14* | 7,39 ± 0,16* |

***Примітки: * — p < 0,05 між етапами в 3-й групі; ** — p < 0,05 при порівнянні 2-ї групи та вихідного значення в 3-й групі; *** — p < 0,05 при порівнянні 1-ї групи та вихідного значення в 3-й групі.***

породіль формувалася тенденція до зниження об'єму крові. Так, на 7-му добу спостереження ОК становив 4,59 ± 0,06 л, тобто вірогідно зменшувався на 8,5 % ($p < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем. Таким чином, вже на 7-му добу післяпологового періоду в жінок із прееклампсією ОК відповідав нормі або ОК у невагітних здорових жінок.

Відомо, що ОК має дві складові — ОП та ЕО. Аналізуючи зміни даних двох показників у досліджуваних групах до розродження, ми встановили, що ОП зростав як при нормальному перебігу вагітності, так і при вагітності, ускладненій прееклампсією. Так, до пологів ОП у вагітних із вагітністю, що нормально перебігає, вірогідно збільшувався на 12,5 % ($p < 0,001$), а у вагітних із прееклампсією — на 30,9 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у здорових невагітних жінок. У післяпологовому періоді в породіль із прееклампсією формувалася тенденція до нормалізації об'єму плазми. Так, на 7-му добу спостереження ОП становив 2,93 ± ± 0,06 л, що було на 17,7 % ($p < 0,001$) вірогідно меншим за вихідний рівень, але на 7,7 % ($p < 0,001$) перевищувало норму. Щодо ЕО, то до розродження в разі вагітності, що нормально перебігає, він вірогідно зменшувався на 14,8 % ($p < 0,001$), у разі прееклампсії — на 22,4 % ($p < 0,001$) порівняно з нормою. У післяпологовому періоді в групі жінок із прееклампсією значення ЕО зростало. На 7-му добу спостереження ЕО становив 1,66 ± 0,04 л, тобто збільшувався на 16,9 % ($p < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем, але все одно залишався меншим за норму на 9,3 % ($p < 0,001$).

## Обговорення

Таким чином, ми встановили, що при фізіологічній вагітності до моменту розродження загальний об'єм рідини збільшується на 7,9 % ($p < 0,001$), при цьому протягом всієї вагітності спостерігається рівномірне зростання внутрішньо- та позаклітинного секторів [8]. Наявні літературні дані свідчать про адаптивний характер вищевказаних процесів, направлених на задоволення потреб плода. Але в третьому триместрі навантаження на всі регуляторні системи організму посилюється, що призводить до появи патологічних змін у структурі водних секторів [9]. Проведений нами біоімпедансний аналіз показав, що навіть у разі фізіологічної вагітності спостерігаються інтерстиціальний та внутрішньоклітинний набряк, які не мають клінічної значимості.

Прееклампсія сприяє значному збільшенню загального об'єму рідини (на 18,9 % ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими невагітними жінками) із нерівномірним зростанням поза- та внутрішньоклітинних водних секторів організму. Так, на тлі прееклампсії переважає збільшення позаклітинного сектора рідини. Детальний аналіз структури даного сектора показав, що його зміни обумовлені підвищенням об'єму інтерстицію. Вказані процеси пояснюють механізм розвитку набрякового синдрому, що, зі свого боку, призводить до виникнення симптомів гіпоперфузії [10]. До 7-ї доби після розродження даний дисбаланс водних секторів зберігається, що створює загрозу виникнення поліорганної дисфункції з її подальшою можливістю переходу в поліорганну недостатність [12].

До 7-ї доби післяпологового періоду зберігається і внутрішньоклітинний набряк, що свідчить про порушені метаболічні процеси в клітині, а відповідно, і дисфункцію внутрішньоклітинного енергетичного обміну, яка також зумовлює розвиток тканинної гіпоксії [12].

## Висновки

1. Вагітність у терміні 34–40 тижнів, ускладнена прееклампсією, супроводжується зростанням загального об'єму рідини за рахунок збільшення як позаклітинного, так і внутрішньоклітинного водних секторів організму, але з перевагою позаклітинного сектора.

2. Збільшення позаклітинного сектора на фоні прееклампсії до пологів пов'язане з наростаючою гіперволемією інтерстицію.

3. До 7-ї доби післяпологового періоду формується тенденція до зниження загального об'єму рідини, але зберігаються набряк інтерстицію та внутрішньоклітинний набряк.

4. Результати біоімпедансного аналізу водних секторів свідчать про необхідність залучення додаткових методів лікування для корекції водних секторів організму в породіль із прееклампсією.

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

## Список літератури

*1. Запорожан В.М., Міщенко В.П. Акушерська патологія: Атлас: Навч. посібник. Одеса: Одеський медуніверситет, 2005. 292 с.*

*2. Остафійчук С.О. Біоімпедансний аналіз водних секторів у вагітних жінок з гіпертензивними розладами. Вісник проблем біології та медицини. 2019. Вип. 4. Т. 1(153).*

*3. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.20111 р. Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Київ.*

*4. Иванова Н.Г., Потапов А.Ф., Матвеев А.С. Особенности центральной и периферической гемодинамики, водно-секторального баланса при преэклампсии. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2014. № 4.*

*5. Садчиков Д.В., Елютин Д.В. Систематизация гемодинамических нарушений у беременных с гестозом. Вестн. интенсивной терапии. 2001. № 2. С. 55-58.*

*6. Basevi V., Lavender T. Routine perineal shaving on admission in labour. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Iss. 1.*

*7. Leah L. Albers, Kay D. Sedler, Edward J. Bedric, Dusty Teaf, Patricia Peralta. Midwifery Care Measures in the Second Stage of Labor and Reduction of Genital Tract Trauma at Birth: A Randomized Trial. Journal of Midwifery & Women's Health. 2015. 51(5). 365-372.*

*8. Berlit S., Tuschy B., Stojakowits M., Weiss C., Leweling H., Suttrlin M. et al. Bioelectrical Impedance Analysis in Pregnancy: Reference Ranges. In Vivo. 2013. 27. 851-854.*

*9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension. 2013. 31(7). 1281-1357.*

*10. Staelens A.S., Vonck S., Molenberghs G., Malbrain M.L., Gyselaers W. Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2016. 204. 69-73.*

*11. Mulasi U., Kuchnia A.J., Cole A.J., Earthman C.P. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. Nutr. Clin. Pract. 2015. 30(2). 180-193.*

*12. Hall J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: PA, 2006. P. 1091.*

*Отримано/Received 22.06.2021*
*Рецензовано/Revised 02.07.2021*
*Прийнято до друку/Accepted 20.07.2021*

**Information about authors**
Olena M. Klugunenko, MD, PhD, Professor of the Department of anesthesiology, intensive care and medical emergency of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
Olexander Marzan, graduate student of the Department of anesthesiology, intensive care and medical emergency of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro, Ukraine; e-mail: ol.marzan@gmail.com; contact phone: +380961296326

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

*O.M. Klygunenko, O.O. Marzan*
*Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine*

## The body water compartments in women with preeclampsia in the peripartum period

**Abstract.** ***Background.*** Preeclampsia in pregnant women is a threatening condition that causes significant water imbalance, particularly hyperhydration of the extracellular fluid compartment. The condition is the result of the main pathogenetic processes — endothelial dysfunction and the subsequent development of hypoproteinemia. The changes can be detected by measuring body water compartments. ***Objective:*** to investigate the effect of a standard intensive care on the body water compartment indicators in women with moderate to severe preeclampsia. ***Materials and methods.*** Ninety patients divided into three groups were examined: non-pregnant healthy women, pregnant women with healthy pregnancy, and women whose pregnancy was complicated by moderate to severe preeclampsia. Body water compartments were measured by non-invasive bioelectrical impedance analysis. ***Results.*** Pregnancy complicated by preeclampsia is accompanied by an increase in total fluid volume at 34–40 weeks due to an increase in both the extracellular and intracellular water compartments, but with a predominance of the extracellular compartment. By the 7th day of the postpartum period, there is a tendency to decrease the total fluid volume, however, interstitial and intracellular edema can be still observed. ***Conclusions.*** The results of the bioelectrical impedance analysis of the body water compartments show that additional methods of treatment are needed to correct the body water compartments in women with preeclampsia.

**Keywords:** pregnancy; preeclampsia; body water compartments; bioelectrical impedance analysis; intensive care

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ ®

УДК 617.57/.58-001.45:616-089.54](043.5) DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244591

*Кучин Ю.Л.[1], Горошко В.Р.[2]*

*[1]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

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

# Больовий синдром у пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами

**Резюме.** *Під час бойових дій на Сході України кількість пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок становить близько 64 %. Лікування посттравматичних стресових розладів у даних пацієнтів у 82,1 % випадків не завершується позитивним результатом. Причиною таких результатів є висока інцидентність розвитку хронічного больового синдрому та збереження стійкості до лікування посттравматичних стресових розладів. У 30–40 % випадків лікування больового синдрому в пацієнтів із вогнепальними пораненнями та посттравматичними стресовими розладами не призводить до позитивного ефекту. У подальшому реконструктивні оперативні втручання необхідно виконувати 35–40 % поранених.*

**Ключові слова:** *больовий синдром; інтенсивність болю; нейропатичний біль; вогнепальні поранення кінцівок; посттравматичні стресові розлади*

## Вступ

Статистика воєн, локальних військових конфліктів вказує на те, що частота вогнепальних поранень кінцівок становить 54–70 %. Під час війни в Чечні 1999–2002 рр. вогнепальні поранення кінцівок становили 53 % [13]. За даними Командування Медичних сил Збройних сил України, вогнепальні поранення кінцівок становлять приблизно 64 %, із них 74,8 % — поранення м'яких тканин, 25,2 % — вогнепальні переломи. Поранення верхніх кінцівок становлять 35,7 %, нижніх — 64,3 %. Кісткові дефекти відмічаються в 11,6 % пацієнтів. Поранені, яким у подальшому необхідно виконувати реконструктивні оперативні втручання, становлять 35–40 % [13]. Функціональні результати лікування незадовільні в 48,9 % пацієнтів [13]. У цивільному житті травматичні пошкодження, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), посідають перше місце у віковій групі хворих від 15 до 44 років і входять у першу п'ятірку основних причин смерті в загальній популяції [26].

Звичайно, травматичні пошкодження призводять до виникнення больового синдрому, а можливість отримати ефективне лікування болю визначається як одне з прав людини [30], що закріплене в Монреальській декларації. Незважаючи на те, що проблематиці болю присвячені численні дослідження, які детально висвітлені у світовій літературі [31], а в Україні ґрунтовно викладені в дисертаціях Ю.Л. Кучина, Ю.Ю. Кобеляцького та І.І. Лісного [2, 7, 8], проблема болю в комбатантів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами (ПТСР) залишається недостатньо дослідженою.

Ефективне лікування післяопераційного больового синдрому призводить до більш швидкого одужання, скорочення тривалості госпіталізації [27]. Контроль над болем не лише зменшує страждання пацієнта, але й полегшує психологічні порушення [28]. Однією з причин неефективного знеболювання є недостатньо кваліфікована оцінка больового синдрому та неповне впровадження нових наукових даних про біль у клінічну практику [29].

Одним із надзвичайно сильних психосоціальних стресорів, що впливає на усі верстви суспільства, є війна [3, 10]. Даний стресор негативно діє на стан пси-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Горошко Василь Романович, підполковник медичної служби, начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії (для медичної евакуації) клініки невідкладної медичної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології, реанімації та детоксикації, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний центр», вул. Госпітальна, 18, Київ, 01133, Україна; e-mail: dr.horoshko@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 261-54-52.

For correspondence: Vasyl Horoshko, lieutenant colonel of the medical service, head of the resuscitation and intensive care unit (for medical evacuation) of the emergency care clinic, intensive care unit, anesthesiology, resuscitation and detoxification, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Center", Hospital st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine; e-mail: dr.horoshko@ukr.net ; contact tel.: +38 (097) 261-54-52.

хічного здоров'я всіх громадян нашої країни, насамперед безпосередніх учасників бойових дій [11, 22]. Травматична криза, що вони пережили, є підґрунтям для формування станів психічного порушення адаптації [21], серед яких і ПТСР [14, 17]. За даними ВООЗ, 16,2 % населення світу страждають від наслідків війни, а ще 12,5 % мають травмованих війною родичів [6, 16]. ПТСР стає безпосередньою причиною станів психічної дезадаптації у 80 % поранених [20], а в її віддаленому періоді (1 місяць або більше) часто спостерігаються: саморуйнівна поведінка, депресія, суїцид, залежність від алкоголю, наркотиків, тривожні розлади та інші негативні наслідки [5, 15]. Проблеми у сфері психічного здоров'я та психосоціальні наслідки кризисних подій тісно пов'язані між собою [6].

Невідкладна допомога комбатантам із ПТСР передбачає застосування комплексних психокорекційних методик [4, 19], а от психосоціальна допомога з віддаленими, клінічно окресленими наслідками є набагато складнішим завданням [9, 23]. У літературі описаний широкий спектр психофармакологічних та психотерапевтичних втручань при ПТСР, однак дані про їх ефективність неоднозначні [18, 24, 25]. Хоча і сучасні уявлення щодо усунення наслідків ПТСР передбачають застосування комплексного підходу [1], дана проблема поранених комбатантів належить до кола недостатньо вивчених [1].

Не вивченим є питання особливостей больового синдрому в комбатантів із вогнепальними пораненнями кінцівок та ПТСР. Лікування больового синдрому в пацієнтів із ПТСР має свої особливості, адже саме визначення вказує на те, що біль — це суб'єктивне, неприємне відчуття, емоційне переживання, пов'язане з реальною або потенційною загрозою пошкодження тканин, а також неприємний сенсорний, емоційний досвід, пов'язаний зі справжнім чи потенційним пошкодженням. Тобто пацієнти, які в умовах бойових дій отримали поранення, через призму набутих посттравматичних стресових розладів мають й особливості больового синдрому, що клінічно відображається складністю досягнення стійкого результату — контролю над болем.

**Мета роботи:** вивчити особливості больового синдрому в пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами.

## Матеріали та методи

Дослідження виконувалось на базі Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», у відділенні травматології клініки ушкоджень та клініці судинної хірургії (місто Київ). Загальна кількість досліджуваних пацієнтів становила 218 осіб. Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша — пацієнти, у яких методом вибору анестезіологічного забезпечення була загальна анестезія — тотальна внутрішньовенна анестезія (n = 53); 2-га — пацієнти, у яких методом вибору анестезіологічного забезпечення була регіонарна анестезія — периферичні блокади (n = 73); 3-тя — пацієнти, у яких методом вибору анестезіологічного забезпечення була регіонарна анестезія із седацією: седація забезпечувалась 1% розчином пропофолу (n = 92). Знеболювання в післяопераційному періоді в пацієнтів із 1-ї групи здійснювалося за допомогою нестероїдних протизапальних лікарських засобів та наркотичних анальгетиків, у пацієнтів із 2-ї та 3-ї груп — периферичних блокад.

У всіх пацієнтів оцінку анестезіологічного ризику проводили за шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA). Базовим інструментом дослідження інтенсивності болю була візуальна аналогова шкала (ВАШ). Дослідження нейропатичного компоненту болю здійснювалося за допомогою діагностичного опитувальника для виявлення нейропатичного болю Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) (Didier Bouhassiraa, Nadine Attala et al. Pain. 2005. 114. 29-36).

Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для надання кількісних ознак розраховувалися середнє значення показника та стандартне відхилення (± SD). Для порівняння показників у трьох групах використаний критерій Крускала — Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального), постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна. Аналіз зміни показників із часом здійснювався за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань). Для кількісної оцінки ступеня впливу факторної ознаки розраховувався показник відношення шансів та його 95% довірчий інтервал. При проведенні аналізу у всіх випадках критичний рівень значимості прийнятий за 0,05.

Дослідження виконувалось у рамках протоколу біотичної експертизи — Міністерство охорони здоров'я України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна: протокол № 125, 21.10.2019 року.

## Результати та обговорення

Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань на кінцівках проводилось у вигляді загальної або регіонарної анестезії. Частина пацієнтів, яким проводилась регіонарна анестезія, отримувала седацію. Залежно від вибору анестезіологічного забезпечення пацієнти були розподілені на 3 групи. Група 1 — загальна анестезія (n = 53). Для седації використовували постійну інфузію 1% пропофолу зі швидкістю 1–4 мг/кг/год залежно від біспектрального індексу (60–70 — для регіонарної анестезії та 40–60 — для загальної анестезії). Аналгезія забезпечувалась 0,005% фентанілом: при індукції — 3–10 мкг/кг або 0,05–0,2 мкг/кг/хв, а для підтримання аналгезії — 2–10 мкг/кг/год шляхом періодичного болюсного введення по 25–100 мкг або постійною інфузією. Група 2 — регіонарна анестезія: периферичні блокади (n = 73). Група 3 — регіонарна анестезія із седацією (n = 92). Регіонарна анестезія виконувалась під ультразвуковим контролем (апарат Mindray DP-30 з лінійним датчиком 5–10 МГц). Голку підводили до нервових корінців та вводили 20–30 мл

0,5% розчину бупівакаїну. Знеболювання в післяопераційному періоді в пацієнтів із 1-ї групи забезпечували відповідно до локального клінічного протоколу: парацетамол ± нестероїдні протизапальні лікарські засоби ± опіоїди; у пацієнтів з 2-ї та 3-ї груп — повторні периферичні блокади чи введення в катетер для пролонгованої регіонарної анестезії 0,25% розчину бупівакаїну. В усіх комбатантів ПТСР оцінювали за допомогою МШ ПТСР (в), анестезіологічний ризик — за шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA), інтенсивність болю — за ВАШ: вимірювання здійснювалися перед операцією, після операції, через 2 та 6 годин після операції, далі — кожні 4 години протягом першої післяопераційної доби; на 2-гу, 3-тю та 4-ту післяопераційні доби оцінка інтенсивності болю здійснювалась кожні 4 години, починаючи з 8:00 і до 22:00 та перед випискою, потім через 1, 3, 6 та 12 місяців після виписки, а нейропатичний компонент болю — за допомогою діагностичного опитувальника DN4: перед операцією, перед випискою, далі через 1, 3, 6, 12 місяців після виписки.

## Загальна характеристика досліджуваних груп

Наданий аналіз даних результатів лікування 218 пацієнтів, яким необхідно було виконати реконструктивні оперативні втручання в умовах анестезіологічного забезпечення. Загальна характеристика пацієнтів наведена в табл. 1.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності віку пацієнтів у трьох групах ($p = 0,424$ за критерієм Крускала — Уолліса). Групи зіставні за віком, зростом, вагою пацієнтів, тривалістю анестезії та тривалістю оперативного втручання.

У табл. 2 наведений аналіз за оцінкою стану пацієнтів перед хірургічним втручанням пацієнтів відповідно до класифікації ASA в трьох групах.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності пацієнтів у трьох групах за оцінкою стану пацієнтів перед хірургічним втручанням відповідно до класифікації ASA ($p = 0,517$ за критерієм хі-квадрат) — групи зіставлені за анестезіологічним ризиком.

## 1. Вивчення інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою

### 1.1. Під час стаціонарного лікування

У табл. 3 наведений аналіз оцінки болю за даними ВАШ під час лікування в стаціонарі.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності показників ВАШ між групами ($p = 0,341$ за критерієм Крускала — Уолліса) щодо виду анестезії. Одразу після операції показники ВАШ у 1-й групі пацієнтів були вищими ($p < 0,05$), ніж у 2-й групі пацієнтів. Починаючи з 12-ї години 2-ї доби і до самої виписки показник ВАШ у 3-й групі був нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів у 1-й та 2-й групах. Динаміка показника ВАШ за період стаціонарного лікування наведена на рис. 1.

Аналізуючи динаміку показника ВАШ, ми використали критерій Фідмана для пов'язаних вибірок та отримали такі результати: 1) у пацієнтів із 1-ї групи виявлена зміна показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$), на 2-гу годину після операції показник мав найбільше значення ($6,32 \pm 0,78$ бала) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) до часу виписки; 2) у пацієнтів із 2-ї групи виявлена зміна показника протягом

***Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, $\bar{X} \pm SD$***

| Показник | Види анестезії | | | Рівень значимості відмінності між групами, p |
|---|---|---|---|---|
| | Загальна анестезія, n = 53 | Регіонарна анестезія, n = 73 | Регіонарна анестезія із седацією, n = 92 | |
| Вік, роки | 31,7 ± 8,8 | 32,6 ± 10,1 | 33,3 ± 8,5 | 0,424 |
| Зріст, см | 178,2 ± 7,3 | 178,0 ± 5,6 | 179,9 ± 4,9 | 0,101 |
| Вага, кг | 79,9 ± 10,4 | 80,7 ± 8,4 | 80,7 ± 6,3 | 0,414 |
| Тривалість анестезії, хв | 140,7 ± 80,5 | 147,7 ± 75,4 | 145,4 ± 66,1 | 0,762 |
| Тривалість операції, хв | 121,4 ± 74,5 | 132,7 ± 77,2 | 130,4 ± 68,5 | 0,601 |

***Примітка: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса.***

***Таблиця 2. Аналіз стану пацієнтів перед хірургічним втручанням, абс. (%)***

| Показник | | Види анестезії | | | Рівень значимості відмінності між групами, p |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Загальна анестезія, n = 53 | Регіонарна анестезія, n = 73 | Регіонарна анестезія із седацією, n = 92 | |
| ASA | 1 | 6 (11,3) | 14 (19,2) | 19 (20,7) | 0,517 |
| | 2 | 42 (79,2) | 54 (74,0) | 69 (75,0) | |
| | 3 | 5 (9,4) | 5 (6,8) | 4 (4,3) | |

***Примітка: при проведенні порівняння використано критерій хі-квадрат.***

періоду аналізу ($p < 0,001$), на 10-ту годину після операції показник мав найбільше значення ($5,70 \pm 1,19$ бала) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) до виписки зі стаціонару; 3) у пацієнтів із 3-ї групи виявлена зміна показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$), на 8-му годину другої доби після операції показник мав найбільше значення ($4,41 \pm 0,52$ бала) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) до виписки.

### 1.2. Після виписки зі стаціонару (віддалені результати)

У табл. 4 наведений аналіз оцінки болю за даними ВАШ після виписки зі стаціонару.

При проведенні аналізу віддалених результатів виявлено, що статистично значимо ($p < 0,05$) більші показники ВАШ у 1-й групі, ніж у 3-й групі, через 1 і 3 місяці після виписки зі стаціонару. Динаміка показників ВАШ у трьох групах протягом року наведена на рис. 2.

Аналізуючи динаміку показника ВАШ, ми використали критерій Фідмана: 1) у 1-й групі виявлено зміну показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом трьох місяців та подальшою стабілізацією; 2) у 2-й групі виявлено зміну показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом 1 місяця та подальшою стабілізацією; 3) у 3-й групі виявлено зміну показника ($p < 0,001$), після 1-го місяця показник не змінювався ($p > 0,05$).

***Таблиця 3. Аналіз оцінки болю за даними ВАШ під час лікування в стаціонарі, $\bar{X} \pm SD$***

| Показник | Види анестезії | | | Рівень значимості відмінності між групами, p |
|---|---|---|---|---|
| | Загальна анестезія, n = 53 | Регіонарна анестезія, n = 73 | Регіонарна анестезія із седацією, n = 92 | |
| ВАШ до операції | 6,96 ± 0,73 | 7,08 ± 0,64 | 6,94 ± 0,63 | 0,341 |
| ВАШ після операції | 3,15 ± 1,05[2] | 2,64 ± 0,59[1] | 2,71 ± 0,46 | 0,021 |
| 1-ша доба, через 2 години після операції | 6,32 ± 0,78[2, 3] | 2,93 ± 0,45[1] | 2,84 ± 0,37[1] | < 0,001 |
| 1-ша доба, через 6 годин після операції | 4,55 ± 0,95[2, 3] | 3,36 ± 0,56[1] | 3,35 ± 0,62[1] | < 0,001 |
| 1-ша доба, через 10 годин після операції | 4,55 ± 0,75[2] | 5,70 ± 1,19[1, 3] | 4,08 ± 1,06[2] | < 0,001 |
| 1-ша доба, через 14 годин після операції | 4,64 ± 0,68[2, 3] | 4,15 ± 0,62[1, 3] | 3,77 ± 0,58[1, 2] | < 0,001 |
| 1-ша доба, через 18 годин після операції | 4,34 ± 0,59[2, 3] | 3,86 ± 0,54[1] | 3,72 ± 0,48[1] | < 0,001 |
| 2-га доба о 08:00 | 5,04 ± 0,48[2, 3] | 4,75 ± 0,46[1, 3] | 4,41 ± 0,52[1, 2] | < 0,001 |
| 2-га доба о 12:00 | 4,43 ± 0,75[3] | 4,15 ± 0,40[3] | 3,85 ± 0,68[1, 2] | < 0,001 |
| 2-га доба о 16:00 | 4,40 ± 0,63[2, 3] | 3,93 ± 0,54[1, 3] | 3,63 ± 0,67[1, 2] | < 0,001 |
| 2-га доба о 18:00 | 4,51 ± 0,64[2, 3] | 4,16 ± 0,58[1, 3] | 3,64 ± 0,53[1, 2] | < 0,001 |
| 2-га доба о 22:00 | 4,43 ± 0,82[3] | 4,11 ± 0,46[3] | 3,49 ± 0,50[1, 2] | < 0,001 |
| 3-тя доба о 08:00 | 4,51 ± 0,67[2, 3] | 4,10 ± 0,41[1, 3] | 3,85 ± 0,36[1, 2] | < 0,001 |
| 3-тя доба о 12:00 | 4,11 ± 0,47[3] | 3,99 ± 0,39[3] | 3,53 ± 0,50[1, 2] | < 0,001 |
| 3-тя доба о 16:00 | 4,09 ± 0,63[3] | 3,84 ± 0,55[3] | 3,24 ± 0,50[1, 2] | < 0,001 |
| 3-тя доба о 18:00 | 3,85 ± 0,46[2, 3] | 3,51 ±0,60[1, 3] | 3,07 ± 0,25[1, 2] | < 0,001 |
| 3-тя доба о 22:00 | 3,66 ± 0,55[2, 3] | 3,40 ± 0,57[1, 3] | 3,02 ± 0,15[1, 2] | < 0,001 |
| 4-та доба о 08:00 | 3,64 ± 0,52[2, 3] | 3,30 ± 0,57[1, 3] | 3,01 ± 0,18[1, 2] | < 0,001 |
| 4-та доба о 12:00 | 3,38 ± 0,53[2, 3] | 3,12 ± 0,47[1, 3] | 2,80 ± 0,45[1, 2] | < 0,001 |
| 4-та доба о 16:00 | 3,11 ± 0,42[3] | 2,97 ± 0,50[3] | 2,41 ± 0,56[1, 2] | < 0,001 |
| 4-та доба о 18:00 | 3,02 ± 0,37[3] | 2,8 ± 0,5[3] | 2,1 ± 0,3[1, 2] | < 0,001 |
| 4-та доба о 22:00 | 2,91 ± 0,45[3] | 2,73 ± 0,45[3] | 2,1 ± 0,3[1, 2] | < 0,001 |
| ВАШ перед випискою | 2,66 ± 0,48[3] | 2,63 ± 0,49[3] | 2,09 ± 0,28[1, 2] | < 0,001 |

***Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: [1] — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; [2] — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; [3] — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, $p < 0,05$.***

## 2. Вивчення нейропатичного болю

### 2.1. Під час стаціонарного лікування

У табл. 5 наведений аналіз оцінки нейропатичного болю за даними шкали DN4 під час лікування в стаціонарі.

При проведенні аналізу було з'ясовано, що: 1) у 1-й групі показник діагностичного опитувальника DN4 до операції становив 5,02 ± 0,60, а перед випискою — 4,02 ± 0,14; 2) у 2-й групі — 5,07 ± 0,67 та 4,01 ± 0,12 відповідно; 3) у 3-й групі — 4,49 ± 0,50 та 4 ± 0 відповідно. Це вказує на те, що у всіх досліджуваних пацієнтів як при надходженні, так і при виписці був нейропатичний компонент болю.

Для аналізу динаміки показника DN4 був використаний Т-критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок.

Виявлене зниження ($p < 0,001$) показника DN4 на момент виписки для пацієнтів усіх груп.

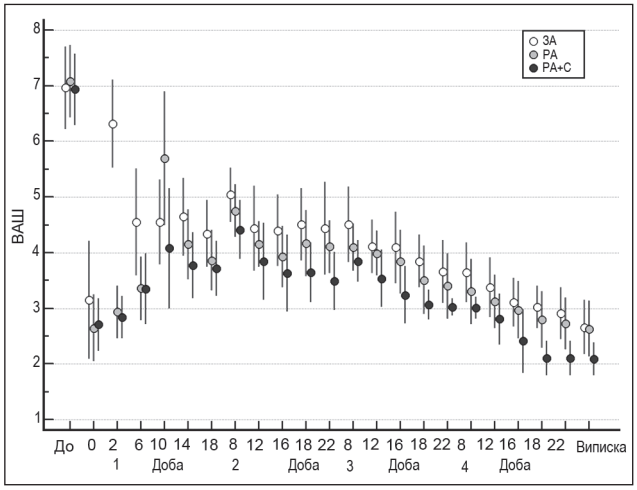



***Рисунок 1***

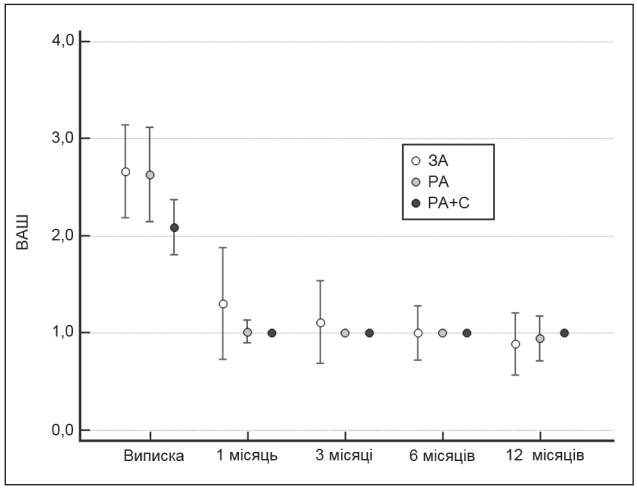



***Рисунок 2***

***Таблиця 4. Аналіз оцінки болю за даними ВАШ після виписки зі стаціонару, $\bar{X}$ ± SD***

| Показник | Види анестезії | | | Рівень значимості відмінності між групами, p |
|---|---|---|---|---|
| | Загальна анестезія, n = 53 | Регіонарна анестезія, n = 73 | Регіонарна анестезія з седацією, n = 92 | |
| ВАШ перед випискою | 2,66 ± 0,48[1, 2] | 2,63 ± 0,49[3] | 2,09 ± 0,28[1, 2] | **< 0,001** |
| ВАШ через 1 місяць після виписки зі стаціонару | 1,30 ± 0,57[2, 3] | 1,01 ± 0,12[1] | 1 ± 0[1] | **< 0,001** |
| ВАШ через 3 місяці після виписки зі стаціонару | 1,11 ± 0,42[2, 3] | 1 ± 0[1] | 1 ± 0[1] | **0,003** |
| ВАШ через 6 місяців після виписки зі стаціонару | 1,00 ± 0,28 | 1 ± 0 | 1 ± 0 | > 0,999 |
| ВАШ через 12 місяців після виписки зі стаціонару | 0,89 ± 0,32[3] | 0,95 ± 0,23 | 1 ± 0[1] | **0,007** |

***Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: [1] — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, p < 0,05; [2] — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, p < 0,05; [3] — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, p < 0,05.***

***Таблиця 5. Аналіз оцінки нейропатичного болю за даними шкали DN4 під час лікування в стаціонарі, $\bar{X}$ ± SD***

| Показник | Види анестезії | | | Рівень значимості відмінності між групами, p |
|---|---|---|---|---|
| | Загальна анестезія, n = 53 | Регіонарна анестезія, n = 73 | Регіонарна анестезія з седацією, n = 92 | |
| DN4 до операції | 5,02 ± 0,60[3] | 5,07 ± 0,67[3] | 4,49 ± 0,50[1, 2] | **< 0,001** |
| DN4 перед випискою | 4,02 ± 0,14 | 4,01 ± 0,12 | 4 ± 0 | 0,459 |

***Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: [1] — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, p < 0,05; [2] — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, p < 0,05; [3] — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, p < 0,05.***

***Таблиця 6. Аналіз оцінки нейропатичного болю за даними шкали DN4 після виписки зі стаціонару, $\bar{X} \pm SD$***

| Показник | Види анестезії | | | Рівень значимості відмінності між групами, p |
|---|---|---|---|---|
| | Загальна анестезія, n = 53 | Регіонарна анестезія, n = 73 | Регіонарна анестезія з седацією, n = 92 | |
| DN4 перед випискою | 4,02 ± 0,14 | 4,01 ± 0,12 | 4 ± 0 | 0,459 |
| DN4 через 1 місяць після виписки зі стаціонару | 4 ± 0[2, 3] | 2,04 ± 0,48[1, 3] | 1,30 ± 0,46[1, 2] | **< 0,001** |
| DN4 через 3 місяці після виписки зі стаціонару | 2,34 ± 0,59[2, 3] | 1,70 ± 0,46[1, 3] | 1,14 ± 0,35[1, 2] | **< 0,001** |
| DN4 через 6 місяців після виписки зі стаціонару | 1,66 ± 0,59[2, 3] | 1,26 ± 0,44[1, 3] | 1 ± 0[1, 2] | **< 0,001** |
| DN4 через 12 місяців після виписки зі стаціонару | 1,19 ± 0,40[2, 3] | 1,01 ± 0,12[1, 3] | 0,87 ± 0,34[1, 2] | **< 0,001** |

***Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: [1] — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, p < 0,05; [2] — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, p < 0,05; [3] — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, p < 0,05.***

## 2.2. Після виписки зі стаціонару (віддалені результати)

У табл. 6 наведений аналіз оцінки невропатичного болю за даними шкали DN4 після виписки зі стаціонару.

При проведенні аналізу віддалених результатів виявлено, що на момент виписки значення показників DN4 у трьох групах не відрізнялися (p = 0,459).

Уже через 1 місяць після виписки показники DN4 у 1-й групі пацієнтів були вищі (p < 0,05), ніж у хворих 2-ї та 3-ї груп, а в 3-й групі пацієнтів нижчі (p < 0,05), ніж для двох інших видів анестезії.

На рис. 3 наведена динаміка показника діагностичного опитувальника DN4 протягом року.

У 1-й групі виявлена зміна показника DN4 протягом періоду аналізу (p < 0,001 за критерієм Фрідмана). При цьому значення показника через 1 місяць після виписки зі стаціонару не відрізнялося від значення до виписки (p > 0,05). У подальшому відбувалося його поступове зниження (p < 0,05) протягом року.

У 2-й групі виявлена зміна показника протягом періоду аналізу (p < 0,001 за критерієм Фрідмана) із поступовим його зниженням (p < 0,05) протягом року.

У 3-й групі виявлена зміна показника протягом періоду аналізу (p < 0,001 за критерієм Фрідмана). Після 6 місяців значення показника стабілізувалося і в подальшому не змінювалося (p > 0,05).

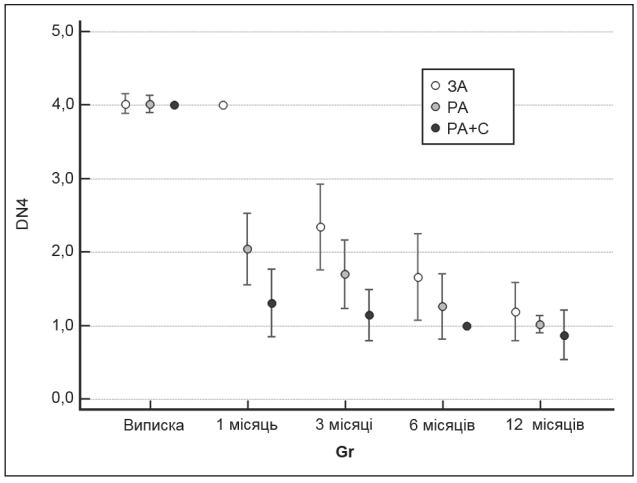



***Рисунок 3***

## Висновки

1. Вивчаючи інтенсивність болю за ВАШ, ми з'ясували, що одразу після операції в групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, показники були вищими (p < 0,05), ніж у групі пацієнтів із регіонарною анестезією. Починаючи з 12-ї години другої доби і до самої виписки показник інтенсивності болю за ВАШ у групі, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, був нижчим (p < 0,05), ніж у групі пацієнтів, де використовувались загальна та регіонарна анестезія (без седації).

2. Аналізуючи дані інтенсивності болю за ВАШ (під час стаціонарного лікування), з'ясували: 1) у всіх групах пацієнтів спостерігалась постійна зміна протягом усього періоду аналізу (p < 0,001); у групах пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, на 2-гу годину після операції показник мав найбільше значення (6,32 ± 0,78 бала) із поступовим його зниженням (p < 0,05) до часу виписки зі стаціонару; 2) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію, на 10-ту годину після операції показник мав найбільше значення (5,70 ± 1,19 бала) із поступовим його зниженням (p < 0,05) до виписки зі стаціонару; 3) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію із седацією, на 8-му годину другої доби після операції показник мав найбільше значення (4,41 ± 0,52 бала) із поступовим його зниженням (p < 0,05) до виписки.

3. При дослідженні віддалених результатів виявлено, що статистично значимо (p < 0,05) більші показники інтенсивності болю за ВАШ у групі пацієнтів,

де використовувалась загальна анестезія, ніж у групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, і через 1, і через 3 місяці після виписки зі стаціонару.

4. Аналіз даних інтенсивності болю за ВАШ (після виписки зі стаціонару — віддалені результати) вказує на те, що: 1) у пацієнтів, яким виконували загальну анестезію, спостерігалась зміна показника протягом усього періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом 3 місяців та подальшою стабілізацією; 2) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію, спостерігалась зміна показника протягом усього періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом 1 місяця та подальшою стабілізацією; 3) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію із седацією показника ($p < 0,001$), після 1 місяця значення показника не змінювалося ($p > 0,05$).

5. Вивчаючи нейропатичний біль, ми з'ясували: 1) у групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, показник діагностичного опитувальника DN4 до операції становив $5,02 \pm 0,60$, а перед випискою — $4,02 \pm 0,14$; 2) у пацієнтів, яким виконувалася регіонарна анестезія, — $5,07 \pm 0,67$ та $4,01 \pm 0,12$ відповідно; 3) у пацієнтів, яким виконувалася регіонарна анестезія із седацією, — $4,49 \pm 0,50$ та $4 \pm 0$ відповідно. Це вказує на те, що у всіх досліджуваних пацієнтів як при надходженні, так і при виписці був нейропатичний компонент болю.

6. Вивчаючи нейропатичний біль при проведенні аналізу віддалених результатів, виявили, що на момент виписки значення показників DN4 у трьох групах не відрізнялися ($p = 0,459$). Але вже через 1 місяць після виписки зі стаціонару було з'ясовано: 1) показники DN4 у групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, були вищі ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію та регіонарну анестезію із седацією; 2) показники DN4 у групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, нижчі ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію без седації.

7. У всіх групах пацієнтів спостерігалась зміна показника DN4 протягом періоду аналізу ($p < 0,001$). Проте в групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, значення показника через 1 місяць після виписки зі стаціонару не відрізнялося від значення до виписки ($p > 0,05$). У подальшому відбувалося його поступове зниження ($p < 0,05$) протягом року. У групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія, спостерігалась поступова його зміна — зниження ($p < 0,05$) протягом року. У групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, після 6 місяців спостерігалась стабілізація показника і в подальшому він не змінювався ($p > 0,05$).

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Внесок авторів у підготовку статті:** *Кучин Ю.Л.* — концепція і дизайн дослідження; *Горошко В.Р.* — збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення рисунків.

## Список літератури

*1. Волошин П.В., Марута Н.О. Основні напрямки наукових розробок в неврології, психіатрії та наркології в Україні. Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 10-18.*

*2. Кобеляцкий Ю.Ю. Диференційоване управління післяопераційним больовим синдромом в залежності від характеру болю і динаміки нейропластичності (клініко-експериментальне дослідження): Дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. Кобеляцкий Юрій Юрійович. Дніпропетровськ, 2003. 347 с.*

*3. Кожина А.М., Гайчук Л.М. Психоосвітні заходи в умовах гібридної війни. Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 124.*

*4. Козира П.В. Патогенетичні механізми формування постстресової психологічної дезадаптації у співробітників МВС України після участі в АТО. Психологічний часопис. 2016. Вип. 4. № 2. С. 211-221.*

*5. Колядко С.П. Клініко-психопатологічні особливості хворих на невротичні розлади з коморбідними адиктивними порушеннями. Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24. Вип. 1. С. 64-68.*

*6. Коростій В.І. Принципи корекції та профілактики соціально-стресових розладів у категорій населення, постраждалих внаслідок АТО. 2017. С. 127-128.*

*7. Кучин Ю.Л. Мультимодальне знеболення пацієнтів з поєднаною травмою в ранньому посттравматичному періоді, під час операцій та у післяопераційному періоді: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. Юрій Леонідович Кучин. Харків, 2015. 40 с.*

*8. Лісний І.І. Моніторинг і корекція нейровегетативних та ноцицептивних порушень у хірургічних пацієнтів в процесі післяопераційної інтенсивної терапії: Дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. Лісний Іван Іванович. Донецьк, 2013. 390 с.*

*9. Маркова М.В. Порушення здоров'я сім'ї демобілізованих військовослужбовців — учасників АТО: психопатологічний, психологічний, психосоціальний і сімейний виміри проблеми. Український вісник психоневрології. 2018. Т. 26. Вип. 1. С. 78-82.*

*10. Матяш М.Н., Худенко Л.І. Соціально-стресові розлади у структурі українського синдрому. Український медичний часопис. 2016. № 3(113). С. 118-121.*

*11. Мінко О.І., Лінський І.В., Бараненко О.В. Алкогольна поведінка та її наслідки у ветеранів АТО і цивільного населення, постраждалого від «гібридної війни». Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25. Вип. І. С. 190.*

*12. Скрипніков А.М., Гринь К.В., Мартиненко Я.П. Терапевтичні аспекти лікування післятравматичних стресових розладів та розладів адаптації. Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 27–29 квітня 2017 року. 2017. Т. 23. № 1(88). С. 79.*

*13. Страфун С.С., Борзих Н.О., Лакша А.А. Структура та ступінь тяжкості бойових травм верхніх кінцівок. Літопис травматології та ортопедії. 2016. № 1–2. С. 111-115.*

*14. Agaibi C.E., Wilson J.P. PTSD, and resilience: A review of the literature. Trauma. Violence. & Abuse. 2015. Ks 6(3). P. 195-216.*

*15. Back S.E. Symptom improvement in co-occurring PTSD and alcohol dependence. J. Nerv. Menl. Dis. 2015. P. 90-96.*

*16. Badiuk M.L., Shevchuk O.S. The combat stress reaction as a scientific problem of the world, and its social and medical consequences. Clinical and Experimental Pathology. 2016. № 4. P. 10-14.*

*17. Barton S., Boals A. Thinking about trauma: The unique contributions ofevent centrality and posttraumatic cognitions in predicting*

*PTSD and posttraumatic growth. Journal of Traumatic Stress. 2015. № 26(6). P. 718-726.*

*18. Beck A.T., Emery G., Greenberg R.L. Anxiety disorders and phobias: A cognitive approach. Basic, New York. 2015. P. 86.*

*19. Belendiuk K.A., Baldini L.L., Bonn-Miller M.O. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. Addict Sci. Clin. Pract. 2015. P. 10.*

*20. Dalenberg C., Carlson E.B. Dissociation in posttraumatic stress disorder part II: How theoretical models fit the empirical evidence and recommendations for modifying the diagnostic criteria for PTSD. Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy. 2016. P. 51-67.*

*21. Figley C.R. Encyclopedia of trauma. 2015. P. 904.*

*22. Hoge C.W. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Afghanistan. 2016. P. 53-58.*

*23. Kranzler H.R. Personalized treatment of alcohol dependence. Cur. Psychiatry Rep. 2015. Vol. 14. P. 86-93.*

*24. Rothbaum B.O. Exposure therapy for posttraumatic stress disorder. American Journal of Psychotherapy. 2016. P. 59-75.*

*25. Teng E.J. Efficacy of posttraumatic stress disorder treatment for comorbid panic disorder: a critical review and future directions for treatment research. Clin. Psycho. Sci. Pract. 2016. P. 68-84.*

*26. Gunst M., Ghaemmaghami V., Gruszecki A. ma ін. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. Proceedings (Baylor University Medical Center). 2010. № 23. P. 349-354.*

*27. Radresa O., Chauny J., Lavigne G. ma ін. Current views on acute to chronic pain transition in post-traumatic patients: risk factors and potential for pre-emptive treatments. J. Trauma Acute Care Surg. 2014. № 76(4). P. 1142-50.*

*28. Vadivelu N., Mitra S., Schermer E. ma ін. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. Local Reg. Anesth. 2014. № 7. P. 17-22.*

*29. Zoëga S., Ward S., Sigurdsson G. ma ін. Quality Pain Management Practices in a University Hospital [Електронний ресурс]. Pain Manag Nurs. 2014. Режим доступу до ресурсу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439117.*

*30. Lohman D., Schleifer R., Amon J. Access to pain treatment as a human right. BMC Medicine. 2010. № 8. P. 8.*

*31. Kehlet H., Wilkinson R., Fischer H. ma ін. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2007. № 21. P. 149-159.*

*Отримано/Received 13.08.2021*
*Рецензовано/Revised 02.09.2021*
*Прийнято до друку/Accepted 09.09.2021*

*Yu.L. Kuchyn[1], V.R. Horoshko[2]*
*[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*
*[2]National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine*

## Pain syndrome in patients with gunshot wounds of the limbs and post-traumatic stress disorders

**Abstract.** During the fighting in Eastern Ukraine, the number of patients with gunshot wounds to the extremities is about 64 %. Treatment of post-traumatic stress disorder in these patients fails in 82.1 % of cases. The reason for these results is the high incidence of chronic pain syndrome and treatment-resistance post-traumatic stress disorder. In 30–40 % of cases, treatment of pain syndrome in patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorders does not lead to a positive effect. In the future, reconstructive surgery must be performed in 35–40 % of cases.

**Keywords:** pain syndrome; pain intensity; neuropathic pain; gunshot wounds of extremities; post-traumatic stress disorder

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616.988-022.6:616.15-074 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244592

Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Бєляєва К.П., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

# Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації під час епідемії залежно від віку

**Резюме.** *У статті поданий огляд літератури та дані особистого дослідження стосовно клінічних проявів нової коронавірусної інфекції у хворих під час епідемії COVID-19 залежно від їх віку при госпіталізації. Встановлено, що більшість хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель, помірну загальну слабість. Кашель частіше був відсутній у хворих віком 18–30 років. Вірогідно частіше відзначали сухий кашель пацієнти віком 31–40 років ($p < 0,05$). Малопродуктивний кашель відзначався не часто, але був характерним для всіх вікових груп і частіше спостерігався у хворих віком 51–60 років. Вологий кашель спостерігався частіше у хворих віком понад 60 років. Біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів віком понад 60 років ($p < 0,05$). Встановлено, що частота задишки збільшувалася з віком. Частіше задишка реєструвалась у пацієнтів, старших за 60 років. В осіб молодого віку 18–30 років задишка не відзначалась. У половини хворих віком 18–30 років гарячки не було. При госпіталізації в середньому температура була в межах норми або субфебрильною, останнє найчастіше спостерігалося в пацієнтів віком 41–50 років ($p < 0,05$). Частота фебрильної температури зростає у хворих зі збільшенням віку. Суттєвої різниці за частотою піретичної температури серед усіх вікових груп не було. На помірну слабкість скаржилось більше хворих віком понад 30 років, а на виражену — хворі, старші за 40 років. На першіння в горлі частіше скаржились молодші хворі. У старших пацієнтів першіння практично не реєструвалось ($p > 0,05$). Вірогідно частіше біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів, старших за 60 років. У молодих пацієнтів 18–30 і 31–40 років біль у грудній клітці не відзначався.*
**Ключові слова:** *нова коронавірусна інфекція COVID-19; вік хворих; клінічні прояви*

## Вступ

Початок XXI ст. для вчених і медиків став часом переосмислення ролі коронавірусів у розвитку захворювань людей і зміни підходів до розуміння їх епідемічного потенціалу [1]. Новий вірус став справжнім викликом для людства. Клінічні прояви інфекції COVID-19 схожі з проявами SARS-CoV- і MERS-CoV-інфекції. Однак характерною (і вкрай небезпечною) особливістю SARS-CoV-2 є здатність до поширення від інфікованих людей, які ще не мають ніяких проявів захворювання. Ця властивість не притаманна коронавірусам SARS і MERS, що викликали епідемії 2002 і 2012 років відповідно, під час яких хворі ставали контагіозними лише через 24–48 год після виникнення в них явних клінічних проявів захворювання, як правило, вже після госпіталізації. Можливо, саме ця відмінність стала причиною значно більшого поширення коронавірусу під час нинішньої пандемії, викликаної SARS-CoV-2 [1].

COVID-19 — це проблема сфери охорони здоров'я світового масштабу з огляду на те, що збудником є новий, раніше невідомий вірус зі значною поширеністю, пов'язаний з високим рівнем смертності. Станом на 3 серпня 2020 року COVID-19-інфекція була поширена у 215 країнах, районах чи територіях по всьому світу. Під час пандемії захворіло понад 17,9 млн осіб, що призвело до смерті понад 686 000 осіб. ВООЗ заявила, що поширенню COVID-19 може сприяти затримка в ранньому виявленні, ізоляції хворих і проблеми в організації роботи органів системи охорони здоров'я [2].

Актуальність проблеми з новим вірусом складно переоцінити. Це захворювання має широкий спектр клініко-лабораторних проявів і ступінь тяжкості від безсимптомного перебігу до ураження багатьох органів (від субклінічних форм до вкрай тяжких), невідповідність суб'єктивних проявів захворювання ступеню

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Трихліб Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Українська військово-медична академія, вул. Іллєнка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.tryhleb@gmail.com
For correspondence: Volodymyr Trykhlib, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

ураження внутрішніх органів, розвиток різноманітних ускладнень як у період розпалу хвороби, так і в період реконвалесценції, що значно ускладнює проведення профілактичних заходів, діагностику й лікування. Поліморфність клінічної симптоматики й відсутність патогномонічних ознак ускладнюють діагностику COVID-19. За клініко-епідеміологічними даними можна лише запідозрити інфікування, але діагноз потребує лабораторного підтвердження.

За даними китайських лікарів, у 80 % випадків COVID-19 має легкий перебіг, у 15 % — тяжкий, у 5 % — дуже тяжкий, тобто небезпечний для життя (легенева недостатність, септичний шок, поліорганна патологія). За даними спільної місії ВООЗ і Китаю, рівень летальності становив від 5,8 % в Ухані до 0,7 % в інших регіонах Китаю. Більшість смертельних випадків траплялися в пацієнтів похилого віку або з ускладненим анамнезом. Частка тяжких або смертельних випадків може варіювати залежно від географії. В Італії рівень летальності на середину березня становив 7,2 %, тоді як у Південній Кореї — 0,9 %. Це може бути пов'язано з різною демографією зараження: в Італії середній вік хворих становив 64 роки, у Кореї — 40 років [3, 4].

Клінічна картина спочатку подібна до такої при гострій респіраторній вірусній інфекції: першими з'являються гарячка, чхання, головний біль, після чого приєднується сухий кашель, через тиждень з'являється ускладнене дихання або задишка, постійний біль або тиск у грудях, ціаноз. Подальший розвиток може призвести до тяжкої пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсису, септичного шоку й смерті [5].

Спостерігаються також такі симптоми, як: втрата відчуття смаку й запаху, потьмарення свідомості, дерматологічні прояви (зокрема, кропив'янка) і лімфоцитопенія [6]. Втрата відчуття смаку й запаху є специфічним симптомом, що майже однозначно вказує на COVID-19, оскільки він дуже рідко трапляється при інших інфекційних захворюваннях [7].

У декількох пацієнтів виявлено гостре ушкодження нирок. Можуть розвинутись синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання й гемоліз [5].

Також у деяких пацієнтів відзначено симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, включно з діареєю, блюванням і болем у животі. Вважається, що симптоми ураження травного тракту при COVID-19 реєструють рідко (в 1–10 % хворих), проте цей показник може бути недооціненим: у дослідженні J.J. Zhang та співавт. симптоми ураження травного тракту при COVID-19 відзначали в 40 % хворих. Існують дані про дерматологічні прояви COVID-19 (петехії, уртикарний висип, везикули та ін.), проте вивчення уражень шкіри при даному захворюванні потребує проведення подальших досліджень.

За результатами іншого дослідження, частота різних симптомів COVID-19 у 99 пацієнтів в одній із клінік Китаю була такою: гарячка (83 %), кашель (82 %), задишка (32 %), біль у м'язах (11 %), сплутаність свідомості (9 %), головний біль (8 %), біль у горлі (5 %), ринорея (4 %), біль у грудях (2 %), діарея (2 %), нудота й блювання (1 %), двобічна пневмонія (75 %), множинні прояви за типом симптому матового скла (14 %), пневмоторакс (1 %), гострий респіраторний дистрес-синдром (17 %), серед них 11 пацієнтів (11 %) за короткий проміжок часу померли від поліорганної недостатності [8].

За результатами іншого дослідження (огляду літератури) також відзначається широкий спектр проявів захворювання на COVID-19. Найчастіше повідомляється про гарячку — 77 % статей, а потім кашель — 71 % статей. Автори з посиланням на дослідження повідомляють про найвищу поширеність гарячки — у 98,6 % хворих із 138 пацієнтів, середній вік яких становив 56 років, а найвища поширеність кашлю (87 %) відзначена в іншому дослідженні, у яке входили 114 пацієнтів, середній вік яких — 47 років. У той же час були повідомлення про найнижчу поширеність як гарячки (8,9 %), так і кашлю (4 %) серед 101 паліативного пацієнта, середній вік — 81 рік. Задишка була третім симптомом, що реєструвався найбільш часто (у 62 %). Найвища поширеність задишки (80 %) була зареєстрована в дослідженні з включенням 178 пацієнтів, з них 75 % були віком 50 років і старше. Найнижча поширеність задишки (0,8 %) була в ретроспективному дослідженні 118 пацієнтів, середній вік яких — 44 роки. Інші симптоми, про які часто повідомлялося на початку пандемії, включали втому, про яку повідомлялось в 47 % статей, міалгію — у 42 %, біль у горлі — у 40 %, біль у грудях — у 25 %, ринорею — у 22 % і відхаркування — у 13 %. У багатьох пацієнтів розвивалися шлунково-кишкові симптоми, включно з діареєю, про яку повідомлялося в 58 % статей, нудотою і/або блюванням (40 %) і змінами апетиту (16 %). Шлунково-кишкові симптоми за відсутності респіраторних симптомів були зареєстровані в 4 % пацієнтів із 16 749 хворих на COVID-19 у Великій Британії. У пацієнтів також реєструвались неврологічні симптоми, що включали головний біль (у 44 %), зміну психічного стану (у 10 %) та порушення запаху чи смаку (у 4 %) [9].

При об'єктивному обстеженні у хворих з COVID-19 зазвичай відзначають гарячку, кашель і/або ускладнення дихання. Під час аускультації легень можуть відзначатися бронхіальне дихання, крепітація, інспіраторні вологі хрипи, при розвитку ГРДС — тахікардія, тахіпное та ціаноз, які супроводжують гіпоксію.

**Мета дослідження:** встановити особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції COVID-19 при госпіталізації залежно від віку.

## Матеріали та методи

Проведений аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які лікувались з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19 у відділеннях Центрального госпіталю Міністерства внутрішніх справ України і Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» у період із квітня по серпень 2020 року.

Під час епідемії нової коронавірусної хвороби COVID-19 методом випадкової вибірки було відібрано 200 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях госпіталів, — 154 (77 %) чоловіки і 46 (23 %) жінок.

Розподіл усіх хворих за віком був таким: 18–30 років — 57 (28,5 %), 31–40 років — 18 (9 %), 41–50 років — 41 (20,5 %), 51–60 років — 41 (20,5 %), 60 років і старші — 43 (21,5 %) пацієнти.

Розподіл за віком пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), був таким: 18–30 років — не було пацієнтів, 31–40 років — 4 (11,8 %), 41–50 років — 7 (20,6 %), 51–60 років — 5 (14,7 %), 60 років і старші — 18 (52,9 %) пацієнтів. Встановлено, що в даній групі хворих було найбільше пацієнтів віком 60 років і старших, найменше — осіб віком 31–40 років ($p < 0,05$), а хворих віком 18–30 років зовсім не було.

Відповідно до ступеня тяжкості: із легким перебігом було 69 (34,5 %) хворих, із середньотяжким — 91 (45,5 %); хворих з тяжким перебігом, які лікувались у загальному відділенні, було 6 (3 %), тих, які потребували лікування у ВРІТ, — 34 (17 %). Встановлено, що найбільшу частку становили пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

У всіх пацієнтів була виявлена пневмонія за допомогою рентгенографії органів грудної клітки або комп'ютерної томографії.

У всіх хворих діагноз був підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі на РНК SARS-CoV-2.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. Було розроблено анкету для введення даних у програму Excel.

## Результати та обговорення

Гарячка була відсутня в 30 (52,6 %) пацієнтів віком 18–30 років, 1 (5,6 %) пацієнта 31–40 років, 3 (7,3 %) пацієнтів 41–50 років, 4 (9,8 %) пацієнтів 51–60 років і 11 (25,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Субфебрильна температура спостерігалась у 21 (36,8 %) пацієнта 18–30 років, 12 (66,7 %) пацієнтів 31–40 років, 29 (70,7 %) пацієнтів 41–50 років, 23 (56,1 %) пацієнтів 51–60 років і 19 (44,2 %) пацієнтів віком понад 60 років. Фебрильна температура тіла спостерігалась у 3 (5,3 %) пацієнтів віком 18–30 років, 3 (16,6 %) пацієнтів 31–40 років, 7 (17,1 %) пацієнтів 41–50 років, 9 (22 %) пацієнтів 51–60 років і 11 (25,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Піретична температура спостерігалась у 3 (5,3 %) пацієнтів 18–30 років, 2 (11,1 %) пацієнтів віком 31–40 років, 2 (4,9 %) пацієнтів віком 41–50 років, 5 (12,1 %) пацієнтів віком 51–60 років і 2 (4,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Гарячка частіше реєструвалась у хворих 31–40 років. Тобто під час госпіталізації практично в половини хворих усіх вікових груп реєструвався субфебрилітет. Частота фебрильної температури у хворих частішала з віком і була найбільш характерна для осіб, старших за 60 років. Суттєвої різниці за частотою піретичної температури серед усіх вікових груп не було. Вірогідно спостерігалось переважання субфебрильної температури тіла в пацієнтів 41–50 років порівняно з іншими віковими групами ($p < 0,05$).

При госпіталізації скарги на сухий кашель були в 10 (17,5 %) пацієнтів віком 18–30 років, 12 (66,7 %) пацієнтів віком 31–40 років, 11 (26,8 %) пацієнтів віком 41–50 років, 11 (26,8 %) пацієнтів віком 51–60 років і 16 (37,2 %) пацієнтів віком понад 60 років. Скарги на малопродуктивний кашель були в 10 (17,5 %) пацієнтів віком 18–30 років, 5 (27,7 %) пацієнтів віком 31–40 років, 9 (22 %) пацієнтів віком 41–50 років, 15 (36,6 %) пацієнтів віком 51–60 років і 9 (20,9 %) пацієнтів віком понад 60 років. На вологий кашель при госпіталізації скаржився 1 (1,8 %) пацієнт віком 18–30 років, пацієнти віком 31–40 років не скаржились, 1 (2,4 %) пацієнт віком 41–50 років, 1 (2,5 %) пацієнт віком 51–60 років і 5 (11,7 %) пацієнтів віком понад 60 років. Відсутність кашлю відзначали 36 (63,2 %) пацієнтів віком 18–30 років, 1 (5,6 %) пацієнт віком 31–40 років, 20 (48,8 %) пацієнтів віком 41–50 років, 14 (34,1 %) пацієнтів віком 51–60 років і 13 (30,2 %) пацієнтів віком понад 60 років.

Отже, кашель частіше реєструвався в пацієнтів віком 31–40 років, він переважно був сухим. Малопродуктивний кашель зустрічався не так часто, але був характерним для всіх вікових груп. Частота вологого кашлю серед усіх вікових груп суттєвої різниці не мала. Вірогідно спостерігалась наявність сухого кашлю в пацієнтів віком 31–40 років і його відсутність у пацієнтів віком 18–30 років ($p < 0,05$).

Скаржились на задишку при фізичному навантаженні 2 (11,1 %) пацієнти віком 31–40 років, 9 (22 %) пацієнтів віком 41–50 років, 10 (24,4 %) пацієнтів віком 51–60 років і 8 (18,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Задишку в спокої відзначали 2 (4,8 %) пацієнти віком 41–50 років і 5 (11,6 %) пацієнтів, старших за 60 років.

Встановлено, що частота задишки збільшувалася з віком. Частіше задишка реєструвалась у пацієнтів, старших за 60 років. В осіб молодого віку 18–30 років задишка не відзначалась.

На помірну загальну слабкість скаржились 17 (29,8%) пацієнтів віком 18–30 років, 16 (88,8 %) пацієнтів віком 31–40 років, 23 (56,1 %) пацієнти віком 41–50 років, 29 (70,7 %) пацієнтів віком 51–60 років і 26 (60,5 %) пацієнтів віком понад 60 років. На виражену загальну слабкість скаржились 2 (3,5 %) пацієнти віком 18–30 років, 1 (5,6 %) пацієнт віком 31–40 років, 13 (31,7 %) пацієнтів віком 41–50 років, 7 (17,1 %) пацієнтів 51–60 років і 12 (27,9 %) пацієнтів віком понад 60 років.

Отже, загальна слабкість реєструвалась практично в усіх вікових групах. Вірогідно частіше помірна загальна слабість реєструвалась у пацієнтів 31–40 років. Виражена загальна слабість була характерна для старших вікових груп, частіше для пацієнтів віком 41–50 років і старших за 60 років ($p < 0,05$).

На першіння в горлі скаржились 11 (19,3 %) пацієнтів віком 18–30 років, 4 (22,2 %) пацієнти віком 31–40 років, 11 (26,8 %) пацієнтів віком 41–50 років і 2 (5 %) пацієнти віком 51–60 років, 4 (9,3 %) пацієнти віком понад 60 років. Першіння в горлі частіше реєструвалось у пацієнтів віком 41–50 років. У старших пацієнтів практично не реєструвалось ($p > 0,05$).

Біль у грудній клітці відзначали 5 (12,2 %) пацієнтів віком 41–50 років, 4 (9,8 %) пацієнти віком 51–60 років і 16 (37,2 %) пацієнтів, старших за 60 років. Вірогідно частіше біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів, старших за 60 років. У молодих пацієнтів 18–30 і 31–40 років біль у грудній клітці не відзначався ($p < 0,05$).

***Таблиця 1. Зведені дані щодо клінічних проявів нової коронавірусної інфекції при госпіталізації відповідно до віку, абс. (%)***

| | 18–30 років | 31–40 років | 41–50 років | 51–60 років | Понад 60 років |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Гарячка*** | | | | | |
| Відсутня | 30 (52,6) | 1 (5,6) | 3 (7,3) | 4 (9,8) | 11 (25,6) |
| Субфебрильна | 21 (36,8) | 12 (66,7) | 29 (70,7) | 23 (56,1) | 19 (44,2) |
| Фебрильна | 3 (5,3) | 3 (16,6) | 7 (17,1) | 9 (22) | 11 (25,6) |
| Піретична | 3 (5,3) | 2 (11,1) | 2 (4,9) | 5 (12,1) | 2 (4,6) |
| ***Кашель*** | | | | | |
| Відсутній | 36 (63,2) | 1 (5,6) | 20 (48,8) | 14 (34,1) | 13 (30,2) |
| Сухий | 10 (17,5) | 12 (66,7) | 11 (26,8) | 11 (26,8) | 16 (37,2) |
| Малопродуктивний | 10 (17,5) | 5 (27,7) | 9 (22) | 15 (36,6) | 9 (20,9) |
| Вологий | 1 (1,8) | 0 (0) | 1 (2,4) | 1 (2,5) | 5 (11,7) |
| ***Задишка*** | | | | | |
| Відсутня | 57 (100) | 16 (88,9) | 30 (73,2) | 31 (75,6) | 30 (69,8) |
| При фізичному навантаженні | 0 (0) | 2 (11,1) | 9 (22) | 10 (24,4) | 8 (18,6) |
| У спокої | 0 (0) | 0 (0) | 2 (4,8) | 0 (0) | 5 (11,6) |
| ***Загальна слабкість*** | | | | | |
| Відсутня | 38 (66,7) | 1 (5,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Незначна | 0 (0) | 0 (0) | 5 (12,2) | 5 (12,2) | 5 (11,6) |
| Помірна | 17 (29,8) | 16 (88,8) | 23 (56,1) | 29 (70,7) | 26 (60,5) |
| Виражена | 2 (3,5) | 1 (5,6) | 13 (31,7) | 7 (17,1) | 12 (27,9) |
| ***Першіння в горлі*** | | | | | |
| Відсутнє | 46 (80,7) | 14 (77,8) | 30 (73,2) | 39 (95) | 39 (90,7) |
| Наявне | 11 (19,3) | 4 (22,2) | 11 (26,8) | 2 (5) | 4 (9,3) |
| ***Біль у грудній клітці*** | | | | | |
| Відсутній | 57 (100) | 18 (100) | 36 (87,8) | 37 (90,2) | 27 (62,8) |
| Наявний | 0 (0) | 0 (0) | 5 (12,2) | 4 (9,8) | 16 (37,2) |

***Таблиця 2. Дані щодо частоти дихання, сатурації, частоти пульсу при госпіталізації відповідно до віку у хворих, які перебували в загальному відділенні***

| | 18–30 років | 31–40 років | 41–50 років | 51–60 років | Понад 60 років |
|---|---|---|---|---|---|
| Частота дихання, рухів за 1 хв | Me = 17,07 ($Q_{25}$ = 16, $Q_{75}$ = 18), min = 15, max = 20 | Me = 17 ($Q_{25}$ = 17, $Q_{75}$ = 18), min = 15, max = 20 | Me = 20,6 ($Q_{25}$ = 17, $Q_{75}$ = 20), min = 12, max = 26 | Me = 18,6 ($Q_{25}$ = 17, $Q_{75}$ = 20), min = 12, max = 26 | Me = 18,2 ($Q_{25}$ = 17, $Q_{75}$ = 20), min = 15, max = 20 |
| Пульс, ударів за 1 хв | Me = 76,6 ($Q_{25}$ = 70, $Q_{75}$ = 83), min = 53, max = 101 | Me = 82,2 ($Q_{25}$ = 72, $Q_{75}$ = 90), min = 60, max = 104 | Me = 82,9 ($Q_{25}$ = 76, $Q_{75}$ = 90), min = 60, max = 120 | Me = 82,6 ($Q_{25}$ = 72, $Q_{75}$ = 90), min = 62, max = 107 | Me = 76 ($Q_{25}$ = 68, $Q_{75}$ = 82), min = 54, max = 100 |
| Сатурація крові, % | Me = 98,2 ($Q_{25}$ = 98, $Q_{75}$ = 99), min = 96, max = 99 | Me = 96,7 ($Q_{25}$ = 96, $Q_{75}$ = 97), min = 95, max = 98 | Me = 97,1 ($Q_{25}$ = 96, $Q_{75}$ = 98), min = 95, max = 99 | Me = 94,9 ($Q_{25}$ = 95, $Q_{75}$ = 97), min = 81, max = 99 | Me = 95,6 ($Q_{25}$ = 95, $Q_{75}$ = 97), min = 84, max = 99 |

У табл. 1 подані зведені дані щодо клінічних проявів нової коронавірусної інфекції при госпіталізації відповідно до віку.

Дані щодо частоти дихання, сатурації, частоти пульсу при госпіталізації відповідно до віку у хворих з новою коронавірусною інфекцією, які перебували в загальному відділенні, наведені в табл. 2.

Суттєвої різниці за частотою дихання, пульсу, сатурацією не визначалось, практично в усіх вікових групах ці показники були в межах норми ($p > 0,05$).

## Висновки

1. Встановлено, що серед хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях госпіталів, вірогідно більше було чоловіків (154 (77 %)) порівняно з жінками (46 (23 %)) ($p < 0,05$). Загалом найбільшу частку становили пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання віком 18–30 років ($p < 0,05$). Пацієнти, які лікувались у ВРІТ, вірогідно частіше були віком понад 60 років ($p < 0,05$).

2. Більшість хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель, помірну загальну слабість. Вірогідно частіше відзначали сухий кашель пацієнти віком 31–40 років ($p < 0,05$). Вірогідно частіше помірна загальна слабкість реєструвалась у пацієнтів 31–40 років, а виражена була характерна для пацієнтів віком 41–50 років і старших за 60 років ($p < 0,05$). Біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів, старших за 60 років ($p < 0,05$).

3. Частіше задишка реєструвалась у пацієнтів, старших за 60 років. В осіб молодого віку 18–30 років задишка не відзначалась.

4. При госпіталізації в середньому температура була в межах норми або субфебрильною, останнє переважало в пацієнтів віком 41–50 років ($p < 0,05$). Суттєвої різниці за частотою піретичної температури серед усіх вікових груп не було.

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

## Список літератури

*1. Андрейчин М.А., Ничик Н.А, Завіднюк Н.Г., Йосик Я.І., Іщук І.С., Івахів О.Л. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. Інфекційні хвороби. Тернопіль. 2020. № 2(100). С. 41-49. https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/11285/10735.*

*2. Dai W., Ke P.-F., Li Z.-Z. et al. Establishing Classifiers with Clinical Laboratory Indicators to Distinguish COVID-19 from Community-Acquired Pneumonia: Retrospective Cohort Study. https://www.jmir.org/2021/2/e23390/PDF.*

*3. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020. 323(18). 1775-1776.*

*4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. 323 (13), P. 1239-1242.*

*5. Чернишова Л.І. Коронавірусна інфекція. Актуальна інфектологія. 2020. Т. 8. № 2. https://www.uldc.com.ua/blog/koronavirusna-infekciya-lekciya.*

*6. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.who.int/docs/ default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.*

*7. Комісаренко С.В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. Вісн. НАН України. 2020. № 8. https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029.*

*8. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020. 395 (10223). P. 507-513.*

*9. Manoharan L., Cattrall J.W.S., Harris C. et al. Evaluating clinical characteristics studies produced early in the Covid-19 pandemic: A systematic review. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8130955/*

*Отримано/Received 25.08.2021*
*Рецензовано/Revised 10.09.2021*
*Прийнято до друку/Accepted 22.09.2021*

*V.I. Trykhlib, N.R. Tsiurak, K.P. Beliaeva, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk*
*Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine*

### Peculiarities of clinical manifestations of the new COVID-19 coronavirus infection in patients hospitalized during the epidemic depending on their age

**Abstract.** This article presents a review of the literature and data from a personal study concerning the clinical manifestations of new coronavirus infection in patients hospitalized during the COVID-19 epidemic depending on their age. It was found that most patients complained about dry or low-productive cough, moderate general weakness. The patients aged 18–30 years old more frequently experienced no cough. The patients aged 31–40 years old significantly more frequently complained about dry cough ($p < 0.05$). Low-productive cough was less frequent but typical in all age groups and more frequent in patients aged 51–60 years. Moist cough was more frequent in patients over 60 years. Chest pain was registered in patients over 60 years ($p < 0.05$). The frequency of dyspnea was found to increase with age. More often dyspnea was registered in patients older than 60 years old. No dyspnea was noted in young patients aged 18–30 years. Half of the patients aged 18–30 years had no fever. At hospitalization, the average temperature was within normal or subfebrile, which predominated in patients aged 41–50 years ($p < 0.05$). The frequency of febrile fever increased in patients with age. There was no significant difference in the frequency of pyretic temperature among all age groups. The patients aged over 30 years complained more about moderate weakness, and patients aged over 40 years complained more about severe weakness. Younger patients more often complained about a sore throat, while older patients had practically no symptoms ($p > 0.05$). Thoracic pain was significantly more frequently registered in patients older than 60 years old. Young patients aged 18–30 years and 31–40 years had no chest pain.

**Keywords:** new coronavirus COVID-19 infection; age of patients; clinical manifestations

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 544.354.081.7:004.021 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244593

Семененко С.І.[1], Семененко А.І.[1], Редькін Р.Г.[2], Семененко І.Ф.[1]
[1]Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна
[2]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

# Оцінка молекулярної мішені ademолу методом хемоінформатики

**Резюме.** ***Актуальність.*** *Глутаматна ексайтотоксичність та внутрішньочерепна гіпертензія являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії уражень мозку, зокрема тих, що асоційовані з високими значеннями внутрішньочерепного тиску.* ***Мета.*** *Методами хемоінформатики обгрунтувати внутрішньовенне застосування ademолу, виявити здатність ademолу блокувати β-адренорецептори, а також за критеріями лікоподібності та біодоступності оцінити можливість його проходження через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ).* ***Матеріали та методи.*** *Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB Swiss Institute of Bioinformatics, розрахункової платформи та Molinspiration Cheminformatics v2016.09, доступних on-line.* ***Результати.*** *Молекулярна маса ademолу не перевищує 500, середній показник ліпофільності розрахований за допомогою програмного комплексу [5], знаходиться для наведених сполук у прийнятному діапазоні. Для ademолу величина LogP дорівнює 2,736, що вище, ніж у ремантадину (2,456), однак нижче, ніж у пропранололу (2,967). Визначено загальну площу полярних поверхонь молекул (TPSA), що розраховується на основі методики, опублікованої Ertl et al. [6] у вигляді внесків суми площин атомів O та N та інших, у складі функціональних груп полярних фрагментів. Для предикації проникнення ademолу через ГЕБ використали розраховані in silico дескриптори — усереднену ліпофільність, що виявилася близькою до описаного раніше коефіцієнту ліпофільності у суміші октанолу та фосфатного буфера [9], та TPSA. Кореляція афінітету (LogKi, nM) з полярністю для відомих β-адреноблокаторів та ademолу описується як параболічна поліноміальна функція другого порядку.* ***Висновки.*** *Побудовано модель кореляції афінітету від ліпофільності для ряду β-адреноблокаторів та передбачено афінність ademолу, що наближається до високоафінних неселективних β-адреноблокаторів.*

**Ключові слова:** *ademол; хемоінформатика; внутрішньочерепний тиск; черепно-мозкова травма; гематоенцефалічний бар'єр*

## Вступ

В умовах черепно-мозкової травми (ЧМТ) через об'єм крові, що потрапила у субарахноїдальний простір, та зменшення сталого об'єму черепної коробки внаслідок зміщення кісткових уламків або наявності гематом зростають абсолютні значення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). При цьому порушується аксональний транспорт внаслідок зовнішнього механічного тиску на кору мозку, з поступовим її здавленням. Усе це призводить до надмірної активації NMDA-рецепторів та запуску глутамат-кальцієвого патобіохімічного каскаду — основних механізмів апоптотичної та некробіотичної смерті нейронів. Як наслідок, формується деструктивно-дегенеративне вогнище, що спричиняє розвиток патологічно зміненого неврологічного статусу хворих. Отже, глутаматна ексайтотоксичність та внутрішньочерепна гіпертензія являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії уражень мозку, зокрема тих, що асоційовані з високими значеннями ВЧТ. Бажаним фармакологічним ефектом для препарату подібної спрямованості дії є його спроможність знижувати підвищений внутрішньоочний тиск.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Семененко Святослав Ігорович, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: semenenkos1@rambler.ru; контактний тел.: +380677471748
For correspondence: S.I. Semenenko, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: semenenkos1@rambler.ru; contact phone: +380677471748

Нині серед прямих блокаторів NMDA-рецепторів відомі препарати, для яких експериментально доведена наявність нейропротекторної активності в умовах пошкодження мозку на тлі підвищеного ВЧТ. Йдеться перш за все про похідні адамантану: мемантин, амантадину гідрохлорид або сульфат. З метою оптимізації фармакотерапії синдрому ВЧТ нашу увагу привернуло одне з похідних адамантану — 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид, під умовною назвою ademol, якому притаманні нейропротекторний ефект та спроможність знижувати ВЧТ [1].

Головну робочу гіпотезу правдоподібно сформулювати так, що завдяки структурній спорідненості до молекул β-блокаторів, зокрема наявності пропанамінового фармакофору, ademol здатен одночасно з його модулюючим впливом на NMDA-рецептори проявляти властивості неселективного блокатора β-адренорецепторів та може знижувати підвищений ВЧТ.

**Мета роботи.** Методами хемоінформатики обґрунтувати внутрішньовенне застосування ademolу, виявити здатність ademolу блокувати β-адренорецептори, а також за критеріями лікоподібності та біодоступності оцінити можливість його проходження через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) порівняно з еталонними β-адреноблокаторами (структурними аналогами за пропанаміновим фармакофором).

## Матеріали та методи

Алгоритм дослідження складався з обрахунку та аналізу молекулярних дескрипторів молекули ademolу та референтних структур методами хемоінформатики.

### Методи хемоінформатики

Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB Swiss Institute of Bioinformatics (www.sib.swiss), розрахункової платформи (Vital-IT, www.vital-it.ch) та Molinspiration Cheminformatics v2016.09, 2016 (Університет Братислави, Словаччина), доступних on-line [Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score/Molinspiration Cheminformatics, 2012: http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties.]. Як референтні структури для розрахунків було обрано кардіоселективні β-адреноблокатори — тимолол, пропранолол та високоліпофільний $\beta_3$-адреноблокатор SR 59230A, який здатен блокувати гіпертермію, викликану NMDA у щурів [2]. Обрані для аналізу на першому етапі розрахункові параметри молекул або дескриптори — показник ліпофільності (LogP), площа полярних поверхонь молекул (TPSA), молекулярний об'єм, молекулярна маса — належать до класичних в галузі кількісного зв'язку «структура — властивості» аналізу та входять до набору так званих найважливіших дескрипторів, визначених з 500 методом аналізу головних компонент (в англомовній літературі позначається як Principal Component Analysis, PCA) [3]. Вони прямо пов'язані з такими важливими властивостями молекули, як розмір, ліпофільність, конформаційна рухливість, здатність до утворення водневих зв'язків [4].

## Результати та обговорення

На першому етапі роботи для оцінки лікоподібності ademolу (1) до відомих β-блокаторів — тимололу (2), пропранололу (3) та селективного $\beta_3$-адреноблокатора SR 59230A (4) було використано комплекс розрахункових підходів хемоінформатики *in silico*, зокрема Molinspiration software, SIB Swiss Institute of Bioinformatics. До речі, молекулярна маса ademolу не перевищує 500, середній показник ліпофільності розрахований за допомогою програмного комплексу [5], знаходиться для наведених сполук у прийнятному діапазоні (табл. 1). Значення ліпофільності розраховується шляхом виявлення значення LogP. Логарифм P — коефіцієнт розподілу незаряджених форм субстрату і є шукана величина, стандартно позначається як logP. Для ademolу його величина дорівнює 2,736, що вище, ніж у ремантадину (2,456), однак нижче, ніж у пропранололу (2,967) (табл. 1).

Крім того, за допомогою тих самих продуктів визначено TPSA (загальну площу полярних поверхонь молекул), яка розраховується на основі методики, опублікованої Ertl et al. [6], у вигляді внесків суми площин атомів O та N та ін., у складі функціональних груп полярних фрагментів. Відомо, що TPSA є дуже ефективним дескриптором, який дозволяє передбачити абсорбцію лікарського засобу, біодоступність і проникність крізь ГЕБ [7]. Загалом такий підхід дає змогу рутинним шляхом оцінити лікоподібність (drug likeness) нових структур, порівнюючи нові з уже відомими молекулами. Так, на рис. 1 подані пелюсткові діаграми ademolу та препаратів порівняння за розрахованими нами *in silico* молекулярними дескрипторами ліпофільності (LIPO), розміру молекули (SIZE), полярності (POLAR), розчинності (INSOLU), коефіцієнту ненасиченості молекул (INSATU), гнучкості (FLEX) тощо. Таким чином, отримані дані *in silico* демонструють високу схожість ademolу та препаратів порівняння, що відповідає 100 та 90 % абсобції, отриманим для пропранололу та тимололу відповідно в експериментах *in vivo* (табл. 2).

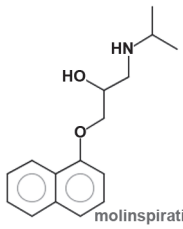
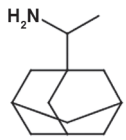
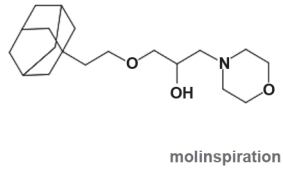
Узагальнені властивості ademolу та референтних молекул наведено у табл. 1 та 2.

Для предикації проникнення ademolу через ГЕБ ми використали розраховані нами *in silico* дескриптори — усереднену ліпофільність (Consensus Log $P_{o/w}$), яка виявилася близькою до описаного раніше коефіцієнту ліпофільності в суміші октанолу та фосфатного буфера [9], та загальну площу полярних поверхонь молекул TPSA.

Після чого було побудовано діаграму кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності ademolу (рис. 2) і референтних досліджуваних молекул за методом Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method (BOILED-Egg) [10].

Кореляція афінітету (LogKi, nM) з полярністю для відомих β-адреноблокаторів та ademolу описується як параболічна поліноміальна функція другого порядку,

***Таблиця 1. Розрахунок показників ліпофільності за допомогою розрахункової платформи Molinspiration property engine з використанням комплексу розрахункових підходів хемоінформатики in silico***

| Показник |   Пропранолол |   Ремантадин |   R-морфолін (в ademolu) |
|---|---|---|---|
| MiLogP | 2,967 | 2,456 | 2,736 |
| TPSA | 41,489 | 26,023 | 41,934 |
| GPCR ligand | 0,12 | 0,44 | 0,15 |
| Ion channel modulator | 0,06 | –0,24 | –0,02 |
| Kinase inhibitor | –0,17 | –0,97 | –0,13 |
| Nuclear receptor ligand | –0,19 | –0,79 | –0,10 |
| Protease inhibitor | –0,04 | –0,31 | 0,16 |
| Enzyme inhibitor | 0,04 | –0,24 | 0,08 |
| CYP Inhibitory Promiscuity | | | Low CYP Inhibitory Promiscuity 0,9001[1–3] |
| Biodegradation | | | Not ready biodegradable 0,9931[1–3] |

***Таблиця 2. Порівняльна характеристика дескрипторів і деяких властивостей молекули ademolu та β-адреноблокаторів із феноксипропаноламіновою будовою***

| Молекула / Молекулярний дескриптор або константа | Ademol (1) | Тимолол (2) | Пропранолол (3) | SR 59230A (4) |
|---|---|---|---|---|
| Log$K_i$ (*n*M) відносно β-адренергічних рецепторів ока, *in vivo* [8] | НД* | 1,2 | 1,4 | НД |
| Log $P_{o/w}$ (iLOGP) | 1,73 | 2,77 | 3,25 | 3,85 |
| Log $P_{o/w}$ (XLOGP3) | 2,94 | 1,83 | 2,98 | 3,92 |
| Log $P_{o/w}$ (WLOGP) | 1,92 | 0,12 | 2,58 | 3,33 |
| Log $P_{o/w}$ (MLOGP) | 2,12 | –0,36 | 2,35 | 3,08 |
| Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT) | 3,11 | 1,77 | 3,04 | 4,44 |
| Consensus Log $P_{o/w}$* *in silico* | 2,36 | 1,23 | 2,84 | 3,72 |
| Log PC n-octanol/pH 7,4 буфер, *in vitro* | НД | 1,91 | 3,21 | НД |
| TPSA, Å² | 41,93 | 107,98 | 41,49 | 41,49 |
| Проникність крізь ГЕБ (метод BOILED-Egg)** | +++ | Ні | +++ | +++ |
| Біодоступність, *in silico* | +++ | ++ | ++++ | +++ |
| Біодоступність (%), *in vivo* | НД | 60–90 | ≈100 | НД |
| Р-глікопротеїн субстрат, *in silico* | Ні | Так | Ні | Ні |
| Розчинність основи у водних розчинах Log S (SILICOS-IT), *in silico* | –2,94 Розчинна | –2,38 Розчинна | –3,51 Помірно розчинна | –6,64 Погано розчинна |
| Молярна маса, г/моль | 323,47 | 316,42 | 259,34 | 325,44 |

***Примітки: * — НД — немає даних; ** — розраховано in silico на платформі SIB Swiss Institute of Bioinformatics (www.sib.swiss); *** — розраховано in silico за методом BOILED-Egg.***

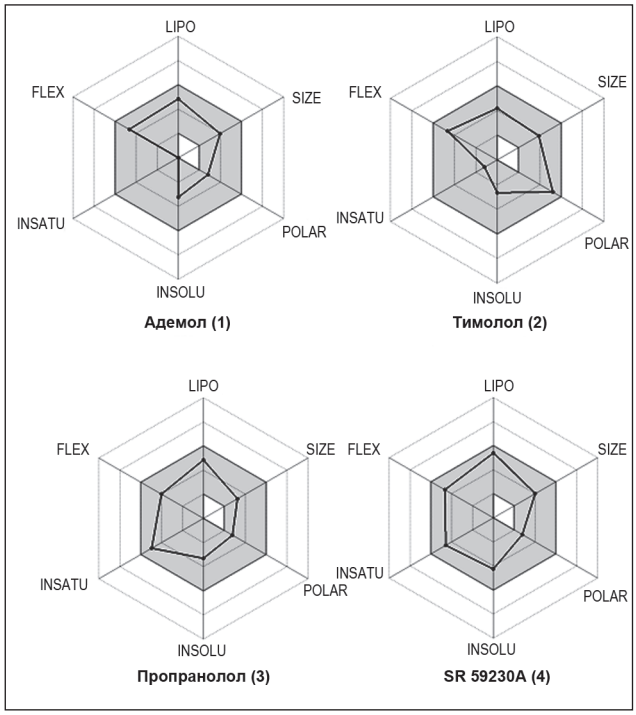



***Рисунок 1. Пелюсткові діаграми кореляції фізико-хімічних властивостей із біодоступністю сполук (гранична ділянка біодоступності позначена чорною лінією, тобто для препарату, який має високу біодоступність, крива не повинна виходити поза межі позначеного шестикутника)***

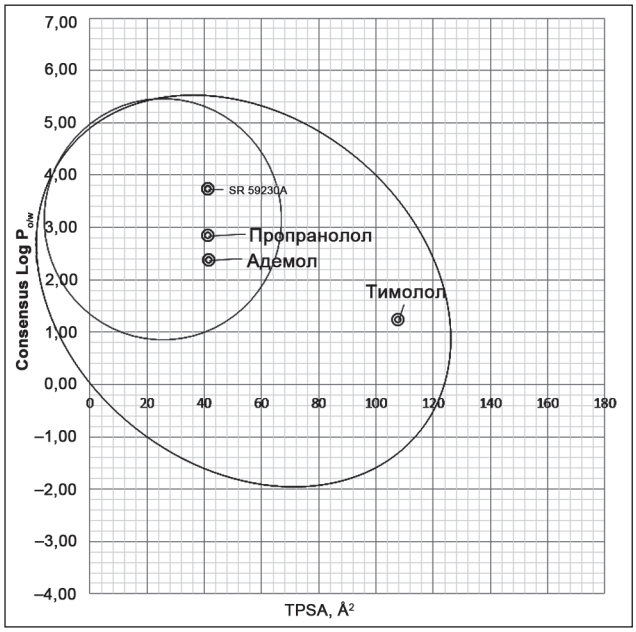



***Рисунок 2. Діаграма розрахованої in silico кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемолу і референтних досліджуваних молекул за методом BOILED-Egg: точки сполук, які потрапили у внутрішнє коло, мають достатню проникність крізь ГЕБ, а сполуки поза ним не проходять крізь ГЕБ***

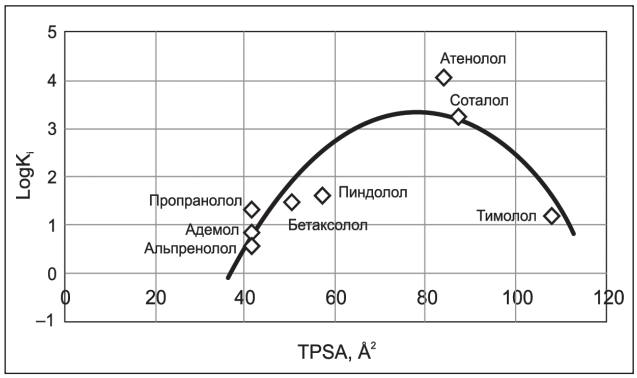



***Рисунок 3. Кореляція афінітету (LogK$_i$, nM) з полярністю молекул (TPSA, Å²) для відомих β-адреноблокаторів та адемолу (коефіцієнт апроксимації $R^2$ = 0,7803)***

однак вона виявилася менш вірогідною для предикації, тому що коефіцієнт апроксимації становить лише $R^2 = 0{,}7803$ (рис. 3).

Можливе високе зв'язування адемолу з альбумінами плазми, що забезпечує альтернативний шлях метаболізму, який відбувається повільно в печінці внаслідок наявності інертного адамантанового радикалу. Адемол є високоліпофільним препаратом і подібним за будовою бічного ланцюга до β-блокаторів, зокрема некардіоселективного β-блокатора анаприліну. Для таких речовин характерна висока ліпофільність, що підтверджується розрахованими показниками ліпофільності за допомогою розрахункової платформи. Аналізуючи наведені факти, а також зважаючи на отримані результати кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемолу і референтних досліджуваних молекул методами хемоінформатики (табл. 1, 2, рис. 1–3) та можливість його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, ми припустили, що цей препарат є перспективним для вивчення його захисної дії на мозок при його ураженні, асоційованому з підвищеним внутрішньочерепним тиском.

## Висновки

1. Використовуючи комплекс методів хемоінформатики, зокрема метод BOILED-Egg, встановлено, що адемол — препарат із високою біодоступністю, що допускає можливість внутрішньовенного введення. Адемол добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що пов'язано із задовільною лікоподібністю. Проникність адемолу через ГЕБ є запорукою його нейропротекторної активності, а структурна подібність до β-адреноблокаторів та його афінність обумовлюють ліквороґіпотензивну дію похідного адамантану, що спричиняє зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску.

2. Побудовано модель кореляції афінітету від ліпофільності для низки β-адреноблокаторів та передбачено афінність адемолу, що наближається до високоафінних неселективних β-адреноблокаторів. Згідно з цими даними, за збільшенням афінності до β-адренорецепторів адемол можна розташувати так: тимолол < адемол < левобунолол < альпренолол.

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

## Список літератури

*1. Семененко С.І., Ходаківський О.А., Семененко О.М., Яковлева О.О., Семененко Н.О. Оцінка нейропротекторних властивостей Адемолу в умовах експериментальної черепно-мозкової травми. Вісник Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова. 2019. № 2. Т. 23. С. 109-212.*

*2. Mishra N.K., Kumar M., Raghava G.P. Support vector machine based prediction of glutathione S-transferase proteins. Protein Pept. Lett. 2007. Vol. 14(6). P. 575-580. Cited 13 times.*

*3. Nisoli E., Tonello C., Landi M., Carruba M.O. Functional studies of the first selective β3-adrenergic receptor antagonist SR 59230A in rat brown adipocytes. Mol. Pharmacol. 1996. Vol. 49(1). P. 7-14.*

*4. Zhuravel' I.A., Kovalenko S.N., Ivashchenko A.V., Balakin K.V., Chernykh V.P., Skorenko A.V., Ivanenkov Ya.A. Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. Journal of organic and pharmaceutical chemistry. 2005. Vol. 3(1). P. 6-11.*

*5. Kaiser J.H., Flammer J., Scumfig D., Hendrickson P. Long term follow up of glaucoma patients treated with beta blockers. Surv. Ophthalmol. 1994. Vol. 38 (Suppl). S 156-S160.*

*6. Ertl P., Rohde B., Selzer P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. J. Med. Chem. 2000. Vol. 43(20). P. 3714-3717.*

*7. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.-Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J. Med. Chem. 2002. Vol. 45(12). P. 2615-2623.*

*8. Wei Wang, Hitoshi Sasaki, Du-Shieng Chien Z. and Vincent H.L. Lee. Lipophilicity influence on conjunctival drug penetration in the pigmented rabbit: a comparison with corneal penetration. Current Eye Research. 1991. Vol. 10(6). P. 571-579.*

*9. A simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. J. Chem. Inf. Model. 2014. Vol. 54(12). P. 3284-3301.*

*10. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. Chem. Med. Chem. 2016. M11(11). P. 1117-1121.*

*Отримано/Received 11.06.2021*
*Рецензовано/Revised 21.06.2021*
*Прийнято до друку/Accepted 30.06.2021*

*S.I. Semenenko[1], A.I. Semenenko[1], R.G. Redkin[2], I.F. Semenenko[1]*
*[1]National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*
*[2]V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine*

### Evaluation of molecular target of ademol by chemoinformatic method

**Abstract.** ***Background.*** Glutamate excitotoxicity and intracranial hypertension are potential targets for possible developments of pathogenetic therapy of brain lesions, in particular those associated with high intracranial pressure. The purpose of the work: using chemoinformatic methods to justify the intravenous use of ademol, to detect the ability of ademol to block β-adrenergic receptors, as well as to assess the possibility of its passage through the blood-brain barrier in terms of drug-likeness and bioavailability criteria. ***Materials and methods.*** All calculations of molecular descriptors were made using the software package SIB Swiss Institute of Bioinformatics, computing platform and Molinspiration Cheminformatics v2016.09, available online. ***Results.*** The molecular weight of ademol does not exceed 500, the average lipophilicity value calculated using software package is in the acceptable range for the above compounds. For ademol, the value of LogP is 2,736, which is higher than that of rimantadine (2,456), but lower than that of propranolol (2,967). The total polar surface area is calculated based on the methodology developed by Ertl et al. in the form of contributions of the sum of the planes of O- and N-atoms etc., as a part of the functional groups of polar fragments. To predict ademol penetration through the blood-brain barrier, descriptors calculated in silico were used — average lipophilicity, which appeared to be close to previously described lipophilicity coefficient in a mixture of octanol and phosphate buffer, and the total polar surface area of molecules. Affinity correlation (LogKi, nM) with polarity for known β-blockers and ademol is described as a second-degree parabolic polynomial function. ***Conclusions.*** A model of affinity correlation with lipophilicity for a number of β-blockers was created and the affinity of ademol is predicted, which is close to that of high-affinity non-selective β-blockers.

**Keywords:** ademol; chemoinformatics; intracranial pressure; traumatic brain injury; blood-brain barrier