

INFUSION & CHEMOTHERAPY

3 / 2020
ЛИПЕНЬ/JULY •
БЕРЕСЕНЬ/SEPTEMBER

ІНФУЗІЯ & ХІМІОТЕРАПІЯ
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
INFUSION & CHEMOTHERAPY
SCIENTIFIC JOURNAL

ISSN 2663-0338 (PRINT)
ISSN 2709-0957 (ONLINE)
DOI: 10.32902/2663-0338

Заснований у жовтні 1997 року під назвою «Український Хіміотерапевтичний Журнал».
З 2016 року випускається за підтримки Громадської Спілки «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).
З 2018 року випускається під назвою «Інфузія & Хіміотерапія».
Засновники: ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
і Громадська Спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).

ПОЧЕСНИЙ РЕДАКТОР

Ю.І. Фещенко

РЕДАКТОРИ ВИПУСКУ

О.С. Денисов
Т.А. Спринсян

HONORARY EDITOR

Y.I. Feshchenko

PRODUCTION EDITORS

O.S. Denysov
T.A. Sprynsian

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.І. Гуменюк

EDITOR-IN-CHIEF

M.I. Gumeniuk

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Я.О. Дзюблик

АДМІНІСТРАТОР

Л.Д. Канцидайло

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Ya.O. Dziublyk

ADMINISTRATOR

L.D. Kantsydailo

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Д.О. Бутов
Н.Г. Горovenko
Г.Л. Гуменюк
С.В. Зайков
Л.І. Конопкина
М.М. Кужко
Н.А. Литвиненко
В.М. Мельник
В.П. Мельник

Т. Міхаеску (Румунія)
Ю.М. Мостовой
М.М. Островський
Н.Н. Парпієва (Узбекистан)
Р. Русламі (Індонезія)
І. Соловіц (Словакія)
Т.В. Тлустова
Й.М. Чакайя (Кенія)
В.П. Ширококов

EDITORIAL BOARD

D.O. Butov
N.H. Horovenko
G.L. Gumeniuk
S.V. Zaikov
L.I. Konopkina
M.M. Kuzhko
N.A. Lytvynenko
V.M. Melnyk
V.P. Melnyk

T. Mihaescu (Romania)
Y.M. Mostovoj
M.M. Ostrovskyi
N.N. Parpieva (Uzbekistan)
R. Ruslami (Indonesia)
I. Solovic (Slovakia)
T.V. Tlustova
J. Chakaya (Kenya)
V.P. Shyrobokov

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 23573-13413ПР від 27.09.2018.

Статті прорецензовано.

Рекомендовано до друку Вченою радою Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Протокол №8 від 22.09.2020. Підписано до друку 24.09.2020.

Періодичність випуску – 4 рази на рік. Наклад – 1000 прим.

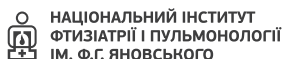
Адреса редакції: 10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна. Електронна адреса: info@incure.info. Тел.: +380665134849

Електронну версію журналу розміщено на сайті: <https://infusion-chemotherapy.com/index.php/journal>, а також на офіційних веб-сайтах співзасновників журналу: www.ifp.kiev.ua/doc/journals/ic.htm (НІФП НАМН) та www.incure.info/journal (INCURE).

Включений до Переліку наукових фахових видань України (категорія Б). Наказ МОН України №1188 від 24.09.2020 р.

Журнал індексується наукометричними ресурсами Crossref, Google Scholar, World Cat.

Друк: ПП «МАСТЕР ПРИНТ», 2, вул. Генерала Шаповала, м. Київ, 01035.



© Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», 2020



© Громадська Спілка «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE), 2020

ISSN 2663-0338



9 772663 033008

■ ЗМІСТ

■ АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання	5
С.В. Зайков	

■ ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Сучасні можливості інфузійної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз	11
О.А. Галушко, С.І. Бабак, С.М. Недашківський, С.П. Дяченко	
Сучасні погляди на проблему сепсису	18
В.С. Копча	

■ ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19	27
Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів	
Найвагоміші причини невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і можливі шляхи їх вирішення	35
М.М. Кужко, Т.В. Тлустова, Д.О. Бутов, М.І. Гуменюк, Л.М. Процик, А.В. Тараненко	

■ ЛЕКЦІЯ

Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків	43
С.В. Зайков, І.П. Кайдашев, Г.Л. Гуменюк	

■ ДАЙДЖЕСТ	52
------------------	----

■ ТЕЗИ КОНФЕРЕНЦІЇ	55
--------------------------	----

■ АНОНС ПОДІЇ	56
---------------------	----

■ ВИМОГИ ДО АВТОРІВ	57
---------------------------	----

■ CONTENT

■ ACTUAL PROBLEM

COVID-19 and comorbid chronic diseases	5
S.V. Zaikov	

■ REVIEW ARTICLE

Modern possibilities of infusion therapy in patients with diabetic ketoacidosis	11
O.A. Halushko, S.I. Babak, S.M. Nedashkivskyi, S.P. Dyachenko	
Modern views on the problem of sepsis	18
V.S. Kopcha	

■ ORIGINAL STUDY

Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic	27
L.D. Todoriko, I.O. Semianiv	
The most significant reasons for the failure of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and possible solutions	35
M.M. Kuzhko, T.V. Tlustova, D.O. Butov, M.I. Gumeniuk, L.M. Protsyk, A.V. Taranenko	

■ DISCOURSE

The problem of hypersensitivity to local anesthetics	43
S.V. Zaikov, I.P. Kaidashev, G.L. Gumeniuk	

■ DIGEST	52
----------------	----

■ CONFERENCE ABSTRACTS	55
------------------------------	----

■ EVENT PREVIEW	56
-----------------------	----

■ REQUIREMENTS FOR AUTHORS	57
----------------------------------	----

COVID-19 і коморбідні хронічні захворювання

С. В. Зайков

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Цей огляд літератури включає вибрані найсучасніші дослідження та метааналізи, присвячені питанню коморбідності при коронавірусній хворобі (COVID-19). Основними коморбідними станами, що супроводжують тяжкі та фатальні випадки COVID-19, є артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт мозку, хронічний бронхіт / хронічне обструктивне захворювання легень. Цим захворюванням властиві деякі риси, спільні з інфекційними хворобами, зокрема прозапальний стан та ослаблення напруженості вродженого імунітету. Механізмами несприятливого впливу ЦД, АГ, ІХС і хронічного обструктивного захворювання легень на перебіг COVID-19 виступають дисбаланс функціонування біохімічних каскадів ангіотензинперетворювального ферменту-2 й так званий цитокіновий шторм, індукований гліколіпідними метаболічними розладами. Виявлення причинно-наслідкового зв'язку між хронічними захворюваннями та тяжким перебігом COVID-19 у подальших дослідженнях допоможе медичним працівникам виявляти вразливий контингент населення, оцінювати ризик погіршення стану й адекватно застосовувати профілактичні стратегії (наприклад, щеплення осіб високого ризику від грипу, а надалі – від COVID-19). Тяжкий перебіг COVID-19 і висока смертність у мультиморбідних пацієнтів обґрунтовують потребу в ретельному контролі їхніх базових біологічних показників (артеріального тиску, рівня глікемії натще тощо). Крім того, з метою мінімізації ризику інфікування доцільно застосовувати в цього контингенту хворих суворіші карантинно-обмежувальні заходи, ніж у групі відносно здорових людей, і збільшити в їх веденні частку використання телемедичних технологій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коморбідність, COVID-19, хронічні захворювання, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

COVID-19 and comorbid chronic diseases

S. V. Zaikov

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv

Conflict of interest: none

ABSTRACT. This literature review includes the latest studies and meta-analyses, dedicated to the problem of comorbidity in coronavirus disease (COVID-19). The most often comorbid conditions that accompany severe and fatal cases of COVID-19 include arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease (IHD), brain infarction, chronic bronchitis / chronic obstructive lung disease. These diseases share some common features like proinflammatory condition and the deterioration of innate immunity. Mechanisms of unfavorable influence of DM, AH, IHD and chronic obstructive pulmonary disease on the course of COVID-19 include the imbalance of biochemical cascades of angiotensin-converting enzyme 2 and so-called cytokine storm, induced by glucolipid metabolic disturbances. Revealing of causality between chronic diseases and severe course of COVID-19 in future studies can help health system providers to find the susceptible population, to estimate the risk of deterioration of clinical condition and to prescribe the preventive measures (for instance, vaccination of high-risk individuals from influenza and, in the future, from COVID-19). Severe course of COVID-19 and high mortality in multimorbid patients underline the need in the strict control of their basic biological parameters (arterial pressure, fasting plasma glucose etc.). Apart from that, with the aim of minimization of infection risk these patients need to imply stricter quarantine and shielding measures than the relatively healthy people. Medical workers should also emphasize on telemedicine technologies in management of such patients.

KEY WORDS: comorbidity, COVID-19, chronic diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease.

COVID-19 и коморбидные хронические заболевания

С.В. Зайков

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Данный обзор литературы включает избранные наиболее современные исследования и метаанализы, посвященные вопросу коморбидности при коронавирусной болезни (COVID-19). Основными коморбидными состояниями, сопровождающими тяжелые и фатальные случаи COVID-19, являются артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт мозга, хронический бронхит / хроническое обструктивное заболевание легких. Этим заболеваниям свойственны некоторые признаки, общие с инфекционными, в частности провоспалительное состояние и ослабление напряжения врожденного иммунитета. Механизмами неблагоприятного влияния СД, АГ, ИБС и хронического обструктивного заболевания легких на течение COVID-19 выступают дисбаланс функционирования биохимических каскадов ангиотензинпревращающего фермента-2 и так называемый цитокиновый шторм, индуцированный гликолипидными метаболическими нарушениями. Выявление причинно-следственной связи между хроническими заболеваниями и тяжелым течением COVID-19 в дальнейших исследованиях поможет медицинским работникам выявлять склонный к заболеванию контингент населения, оценивать риск ухудшения состояния и адекватно применять профилактические стратегии (например, вакцинацию лиц высокого риска от гриппа, а в дальнейшем – от COVID-19). Тяжелое течение COVID-19 и высокая смертность у мультиморбидных пациентов обуславливают потребность в тщательном контроле их базовых биологических показателей (артериального давления, уровня гликемии натощак и т. д.). Кроме того, с целью минимизации риска инфицирования целесообразно применять у данного контингента больных более строгие карантинно-ограничивающие меры, чем в группе относительно здоровых людей, и увеличить в их ведении долю использования телемедицинских технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, COVID-19, хронические заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром і асоціюється зі зростанням частоти госпіталізацій до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) і високою смертністю [1]. Хоча більшість пацієнтів із COVID-19 одужують, увесь світ звернув увагу на зв'язок певних захворювань із тяжким перебігом цієї хвороби та смертю. Основними коморбідними станами, що супроводжують фатальні випадки, є артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт мозку, хронічний бронхіт [2]. Дослідження виявили, що в тяжких пацієнтів із COVID-19 спостерігається вища частка АГ, ЦД та ІХС, аніж у нетяжких, а сполучення серцево-судинних захворювань (ССЗ) із COVID-19 асоціюється з підвищенням ризику смерті [3].

У чому причина такого зв'язку? Відомо, що найпоширенішим хронічним захворюванням властиві деякі риси, спільні з інфекційними хворобами, зокрема прозапальний стан та ослаблення напруженості вродженого імунітету. Так, у разі ЦД накопичення активованих клітин вродженої ланки імунітету в метаболічно активних тканинах спричиняє вивільнення таких прозапальних медіаторів, як інтерлейкін-1 β та фактор некрозу пухлин α , котрі, своєю чергою, призводять до системної інсулінорезистентності та пошкодження β -клітин підшлункової залози [4]. Попередні дослідження показали, що хронічні ССЗ пов'язані з розвитком ускладнень грипу, а ЦД виступає незалежним фактором його тяжкого перебігу (відношення ризиків (ВР) 3,63; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,15-11,51; $p=0,02$) [5]. Отже, хронічне запалення низького рівня, притаманне ССЗ, поглиблює дисбаланс цитокінів у бік прозапального компонента. Крім того, смерть пацієнтів із COVID-19

нерідко настає від кардіоваскулярних ускладнень вірусних пневмоній (інфарктів міокарда, інсультів), які, ймовірно, є наслідком протромботичного стану, наявність якого підтверджується вищим умістом D-димеру в крові пацієнтів ВІТ порівняно з пацієнтами звичайних терапевтичних відділень [6]. У фатальних випадках спостерігалися вищий рівень молочної кислоти [3], що є одним із маркерів ацидозу, а також лімфопенія – типова ознака вірусних інфекцій.

Проаналізувавши клінічні характеристики 41 випадку підтвердженої COVID-19, С. Huang і співавтори (2020) першими з'ясували, що в 32 % мають місце хронічні коморбідні захворювання, зокрема ССЗ, ЦД, АГ та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [6]. Подальший аналіз 138 випадків, проведений D. Wang і співавторами (2020), виявив коморбідності в 46,4 % хворих. У пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, спостерігалася більша частота коморбідних станів (72,2 %), аніж у хворих, які лікувалися в звичайних відділеннях або амбулаторно (37,3 %). Це дало авторам змогу зробити висновок, що наявність коморбідних станів виступає фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19 [7].

У систематичному огляді J. Yang і співавторів (2020) було ретельно проаналізовано бази даних PubMed, EMBASE, Web of Science та вибрано 7 досліджень, які відповідали критеріям включення ($n=1576$). Медіана віку учасників – 49,6 року; 56,5 % контингенту становили чоловіки. Основними виявленими коморбідними станами при COVID-19 були АГ, ЦД, ССЗ та хвороби дихальної системи. Із них найчастіше траплялися АГ (21,1 %; 95 % ДІ 13,0-27,2 %), ЦД (9,7 %; 95 % ДІ 7,2-12,2 %) і ССЗ (8,4 %; 95 % ДІ 3,8-13,8 %), рідше – захворювання дихальної

системи (1,5 %; 95 % ДІ 0,9-2,1 %). Порівняння частоти коморбідних станів у групах важкого та нетяжкого перебігу виявило більшу поширеність АГ (відношення шансів (ВШ) 2,36; 95 % ДІ 1,46-3,83), хвороб дихальної системи (ВШ 2,46; 95 % ДІ 1,76-3,44) та ССЗ (ВШ 3,42; 95 % ДІ 1,88-6,22) в осіб із тяжким перебігом COVID-19. Статистично достовірної відмінності для ЦД виявлено не було [8].

Варто зазначити, що жодне з перелічених досліджень не порівнює виявлену частоту АГ, ССЗ, ІХС і ЦД серед пацієнтів із COVID-19 з аналогічними показниками в загальній популяції, а це було би доцільно, оскільки ці стани є досить поширеними в усьому світі. Крім того, не в усіх наукових роботах виконується стандартизація за віком, а зростання кількості ССЗ та хвороб дихальної системи відбувається паралельно зі старінням. Аналогічно, доцільно було би провести стандартизацію за статтю, оскільки серед учасників досліджень зазвичай переважають чоловіки [7], серцево-судинний ризик яких традиційно вважається вищим.

Y. Chen і співавтори також здійснили ґрунтовний пошук у провідних базах даних (PubMed, Web of Science, CNKI, WanFang Database, VIP Database) і систематично проаналізували 9 вибраних досліджень (n=1936). Було зроблено висновок, що на тяжкість перебігу COVID-19 здатні впливати АГ, ІХС і ЦД. Механізмами цього впливу виступають дисбаланс функціонування біохімічних каскадів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) й так званий цитокиновий шторм, індукований гліколіпідними метаболічними розладами (ГЛМР) [9].

АПФ-2 є головним активним пептидом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що чинить низку кардіопротективних та інших сприятливих впливів [1, 10], зокрема запобігає пошкодженню легень у пацієнтів із тяжким гострим респіраторним синдромом (severe acute respiratory syndrome, SARS), що, як відомо, також спричиняється коронавірусом [11]. Зменшення вмісту АПФ-2 зсуває баланс РААС у бік осі ангіотензину II та його рецепторів 1 типу, що призводить до прогресування серцевої недостатності (СН) [12]. S-глікопротеїни коронавірусу SARS зв'язують людський АПФ-2 з високою афінністю [13], а теперішня коронавірусна інфекція зумовлює ще більше зниження АПФ-2, спричиняючи дисбаланс РААС і поглиблюючи тяжкість ССЗ [9]. АПФ-2 переважно експресується в клітинах ендотелію судин, що робить його потенційним учасником процесів тромбозу. Нині триває розроблення препаратів – активаторів АПФ-2, покликаних запобігти розвитку АГ, атеросклерозу, ремоделюванню серця [10].

У зв'язку із залученням АПФ-2 зокрема та РААС загалом до патогенезу COVID-19 у деяких представників медично-наукової спільноти виникли думки щодо небезпеки застосування інгібіторів АПФ (ІАПФ) і блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) [14-16], а серед поінформованих хворих розпочалася хвиля самовільного припинення вживання зазначених медикаментів без обговорення цього рішення з лікарем. Оскільки в дослідженнях на тваринах було показано, що блокатори РААС (і ІАПФ, і БРА) підвищують експресію АПФ-2, ці автори припустили, що застосування зазначених медикаментів полегшує вхід нового коронавірусу в клітини та, відповідно, збільшує ймовірність інфікування й погіршує перебіг коронавірусної інфекції [17]. Цю гіпотезу підтримали перші описи

серій випадків COVID-19, які виявили, що потенційними факторами ризику важкого перебігу та госпітальної смерті є стани, котрі часто потребують призначення ІАПФ – АГ, ЦД та ІХС [1, 8, 18, 19]. Однак на противагу цьому інші науковці запропонували застосовувати блокатори РААС (БРА) як профілактичний засіб або навіть як препарати для лікування COVID-19 у зв'язку з уже згаданим потенціалом зменшувати пошкодження легень, зумовлене ангіотензином II [20]. Датське ретроспективне когортне дослідження за участю 4480 пацієнтів із COVID-19 виявило, що в стандартизованій за віком і медичним анамнезом популяції застосування ІАПФ/БРА не асоціювалося з більшою захворюваністю на коронавірусну інфекцію та вищими показниками смертності чи тяжкого перебігу порівняно з іншими антигіпертензивними засобами [21]. Аналогічні результати було отримано вченими з Китаю, Північної Америки, Італії [22-25]. У британському проспективному когортному дослідженні було проаналізовано дані близько 8,3 млн пацієнтів і з'ясовано, що застосування ІАПФ асоціювалося навіть із достовірно меншим ризиком COVID-19 (стандартизоване ВР 0,7; 95 % ДІ 0,67-0,74) та відсутністю збільшення ризику госпіталізації до ВІТ (стандартизоване ВР 0,89; 95 % ДІ 0,75-1,06). Схожі показники було зафіксовано й для БРА: 0,63 (95 % ДІ 0,59-0,67) стосовно захворюваності на COVID-19 і 1,02 (95 % ДІ 0,83-1,25) стосовно лікування у ВІТ. Автори помітили певні расові відмінності: так, у осіб карибського й афроамериканського походження спостерігався вищий ризик COVID-19 на тлі застосування блокаторів РААС, аніж у представників європеїдної раси [26]. Останній висновок є особливо цікавим, тому що питання відмінностей у реакції на блокатори РААС у осіб афроамериканського походження давно обговорюється в контексті лікування АГ. У численних наукових роботах було виявлено вищі показники захворюваності, тяжкого перебігу COVID-19 і смертності серед афроамериканців, азіатів та інших етнічних меншин порівняно з представниками європеїдної раси. Усі ці расово-етнічні групи було об'єднано в термін BAME (Black, Asian and Minority Ethnic Groups), який широко використовується в статистичному аналізі захворюваності та смертності.

Інгібітори РААС належать до найчастіше застосовуваних препаратів при низці патологічних станів (АГ, СН, інфаркт міокарда, хронічні хвороби нирок, ЦД), і не викликає сумніву, що припинення їх застосування на тлі COVID-19 або з остраху перед нею здатне погіршити перебіг фонового захворювання [27]. У зв'язку з цим провідні фахові товариства (Американське товариство СН / Американський коледж кардіології / Американська асоціація гіпертензії; Європейське товариство кардіологів) та органи, що регулюють застосування ліків, рекомендують не припиняти вживання цих медикаментів до появи чітких доказів небезпеки [17, 28, 29]. Наразі триває кілька досліджень, присвячених застосуванню та відміні ІАПФ/БРА за умов коронавірусної інфекції [30-32], що покликані дати остаточну відповідь на запитання стосовно безпеки цих класів антигіпертензивних засобів. У будь-якому разі приймати клінічні рішення на основі виключно експериментальних досліджень видається недоцільним, оскільки будь-які отримані таким чином висновки потребують підтвердження в клінічних умовах.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

Для таких патологічних станів, як гіперліпідемія, ЦД, неалкогольна жирова хвороба печінки, ССЗ атеросклеротичного генезу, нещодавно було запропоновано термін і концепцію ГЛМР [33]. Перелічені ГЛМР асоціюються з нейроендокринними захворюваннями, інсулінорезистентністю, окисним стресом, хронічною запальною відповіддю, дисбалансом кишкової флори [34-36]. У пацієнтів із COVID-19 спостерігається надмірна активація Т-клітин [37], а в тяжких хворих уміст прозапальних цитокінів перевищує аналогічний показник у нетяжких хворих, що свідчить про зв'язок вираженості цитокінового шторму з тяжкістю захворювання [6]. Існує гіпотеза, що хронічне запалення в пацієнтів із ГЛМР є вираженішим, ніж у осіб із нормальним вуглеводним і ліпідним метаболізмом, унаслідок чого розвивається гіперіндукція вироблення прозапальних цитокінів з одночасним погіршенням перебігу і COVID-19, і фонових ГЛМР [9]. Окрім того, ожиріння – одна з провідних форм ГЛМР – характеризується дисфункцією лімфоцитів, що на тлі провокованої будь-якою вірусною інфекцією лімфопенії призводить до різкого зниження імунного захисту. Отже, виникає своєрідне хибне коло, в якому коронавірусна інфекція за рахунок протромботичного стану спричиняє розвиток серцево-судинних катастроф, а ССЗ та ЦД створюють для COVID-19 фоновий прозапальний стан із порушеною імунною відповіддю, на тлі котрого вірусна пневмонія перебігає зі швидким розвитком тяжкого гострого респіраторного синдрому.

Зростає доказова база зв'язку тяжкого перебігу COVID-19 із фоною наявністю ХОЗЛ [38]. Аналіз коморбідних станів 1590 пацієнтів із COVID-19 виявив, що наявність ХОЗЛ супроводжувалась у 2,681 раза більшим ризиком госпіталізації у ВІТ, потреби в штучній вентиляції легень і смерті навіть після стандартизації хворих за віком і статусом куріння. Анамнез ХОЗЛ мав місце в 62,5 % пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної інфекції та лише в 15,3 % осіб із нетяжким перебігом. Серед померлих ХОЗЛ діагностувалося у 25 % випадків, а серед тих, хто вижив, – у 2,8 % [39]. Схожі тенденції відзначались і в інших дослідженнях [7, 19, 22]. Унаслідок змін місцевої та системної запальної відповіді, дисфункції імунної системи, стійкої продукції слизу та структурного пошкодження бронхіального дерева ХОЗЛ асоціюється з підвищеним ризиком захворюваності та смертності від позагоспітальних пневмоній загалом [40, 41]. Що стосується COVID-19, то зв'язок між цими станами також опосередкований АПФ-2, підвищений рівень якого виявляється в разі ХОЗЛ [42, 43]. У метааналізі G. Lipri (2020), що включав 1592 пацієнти, було з'ясовано, що ХОЗЛ у 5,69 раза (95 % ДІ 2,49-13,00) збільшує ймовірність тяжкого перебігу коронавірусної інфекції. На думку авторів, пацієнтам із ХОЗЛ варто дотримуватися суворішого обмежувального режиму на час пандемії; клініцистам – особливо ретельно моніторувати стан хворих на ХОЗЛ і COVID-19, а науковцям – включити ХОЗЛ у розробки моделей стратифікації ризику тяжкого перебігу COVID-19 [44].

Питання зв'язку бронхіальної астми (БА) та COVID-19 є більш парадоксальним. Відповідно до результатів великого британського когортного дослідження за участю

близько 17,5 млн осіб, БА асоціюється з підвищеним ризиком госпітальної смертності від COVID-19 незалежно від віку, статі й інших коморбідних станів. Ризик є вищим за умови нещодавнього вживання кортикостероїдів (ВР 1,7; 95 % ДІ 1,48-1,96). Застосування останніх може виступати сурогатним показником тяжкості БА, тому невідомо: на ризик впливають дійсно ці препарати чи тяжкий перебіг фонового захворювання [45]. Своєю чергою, інші автори вказують, що астма не пов'язана з COVID-19 і не збільшує ані захворюваність, ані частоту госпіталізації [46]. У французькому когортному дослідженні (n=768) особи з БА становили лише незначну частку (4,8 %) госпіталізованих із приводу COVID-19 пацієнтів. За даними цих авторів, сучасна коронавірусна інфекція спричинила менше загострень астми, ніж звичні респіраторні віруси. Було зазначено, що коронавірусна пневмонія незначної тяжкості частіше спостерігалась у хворих, які приймали вищі дози інгаляційних кортикостероїдів [47]. У деяких дослідженнях БА взагалі не була діагностована в проаналізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією чи в ході аналізу не виділялася окремо серед хвороб дихальної системи [1, 18], що, ймовірно, свідчить про її невисоку поширеність. Існує така точка зору: оскільки в осіб з астмою спостерігається знижена експресія гена АПФ-2 у клітинах дихальної системи, це робить їх менш схильними до проникнення вірусу в ці клітини. Імовірно, додатковий захисний вплив чинить уживання стероїдних препаратів, які широко призначаються при COVID-19 як потужні протизапальні агенти.

Загалом у сфері COVID-19 лише починають з'являтися чітко досліджені аспекти, а більшість питань потребують ретельного подальшого вивчення. На жаль, оскільки питання коронавірусної інфекції нині є найактуальнішою проблемою медицини, фахові видання, навіть високого рівня, різко зменшили вимогливість до якості публікацій, у зв'язку з чим ми можемо бачити в авторитетних джерелах абсолютно суперечливі гіпотези та висновки. Тому перед тим як упроваджувати запропонований авторами наукової статті інноваційний метод діагностики, лікування чи прогнозу перебігу COVID-19, варто звернути увагу на методологію проведеного дослідження, характеристики когорти учасників, кількість учасників тощо. Також слід з обережністю ставитися до неофіційних висловлювань провідних спеціалістів-медиків і керівників галузі охорони здоров'я (згадаймо випадок із французьким міністром охорони здоров'я Олів'є Вераном, який у березні цього року повідомив у соціальній мережі Twitter, що ібупрофен може погіршувати перебіг коронавірусної інфекції). Хоча великих рандомізованих досліджень і метааналізів на тему COVID-19 і коморбідних станів наразі небагато, не варто забувати про засади доказової медицини, завжди звертаючи увагу на походження та якість будь-якої інформації.

Виявлення причинно-наслідкового зв'язку між хронічними захворюваннями та тяжким перебігом COVID-19 допоможе медичним працівникам виявляти вразливий контингент населення, оцінювати ризик погіршення стану й адекватно застосовувати профілактичні стратегії (наприклад, щеплення осіб високого ризику від грипу, а надалі – від COVID-19) [8]. Нині відомо, що з тяжким перебігом

■ АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

COVID-19 асоціюються ССЗ, у т. ч. АГ, а також ЦД та ХОЗЛ. Вважається, що ці зв'язки опосередковані особливостями продукції та функціонування АПФ-2 й активацією цитокінового шторму, а тяжкість коморбідного перебігу – протромботичним станом, надмірним окисним стресом, різким посиленням хронічного запалення невисокої інтенсивності, притаманного ССЗ та ЦД. Низка питань досі залишаються нез'ясованими, проте є надія, що подальші дослідження з удосконаленою методологією (врахування амбулаторних пацієнтів, стандартизована діагностика коронавірусної інфекції, стандартизація груп дослідження за віком і статтю,

визначення вірусного навантаження та динаміки титрів антитіл) зможуть дати відповіді й на них.

Тяжкий перебіг COVID-19 і висока смертність у мультиморбідних пацієнтів обґрунтовують потребу в ретельному контролі їхніх базових біологічних показників (артеріального тиску, рівня глікемії натще тощо). Крім того, з метою мінімізації ризику інфікування доцільно застосовувати в цього контингенту хворих суворіші карантинно-обмежувальні заходи, ніж у групі відносно здорових людей, і збільшити в їх веденні частку використання телемедичних технологій.

Література / References

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1708-1720.
- Deng S.-Q., Peng H.-J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9 (2): 575.
- Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Chinese Journal of Cardiology.* 2020; 48 (6): 450-455.
- Odegaard J., Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2012; 2 (3): a007724.
- Hong K.W., Cheong H.J., Choi W.S., Lee J., Wie S.H., Baek J.H. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011-2012: Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality (HIMM) surveillance. *J. Infect. Chemothe.* 2014; 20: 9-14.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323: 1061-1069.
- Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91-95.
- Chen Y., Gong X., Wang L., Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020; 03 (25): 20043135.
- Jiang F., Yang J., Zhang Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nature Reviews Cardiology.* 2014; 11: 413-426.
- Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436: 112-116.
- Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circulation Research.* 2016; 118: 1313-1326.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367: 1260-1263.
- O'Mara G. Could ACE inhibitors and particularly ARBs increase susceptibility to COVID-19 infection? *BMJ.* 2020; 368: m406.
- Sommerstein R. Preventing a COVID-19 pandemic. *BMJ.* 2020; 368: m810.
- Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: e21.
- De Abajo F., Rodriguez-Martin S., Lerma V. et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet.* 2020; 395: 1705-1714.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1730-1741.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054-1062.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Res.* 2020; 81 (5): 537-540.
- Fosbøl E.L., Butt J.H., Østergaard L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA.* 2020; 324 (2): 168-177.
- Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 825-830.
- Mancia G., Rea F., Ludergnani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2431-2440.
- Mehta N., Kalra A., Nowacki A. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; e201855.
- Reynolds H., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2441-2448.
- Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020; 106: 1503-1511.
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1653-1659.
- Bozkurt B., Kovacs R., Harrington R. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J. Card. Fail.* 2020; 26 (5): 370.
- European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers (2020). Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
- ClinicalTrials.gov. Coronavirus (COVID-19) ACEi/ARB investigation (CORONACION). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04330300.
- ClinicalTrials.gov. ACE inhibitors or ARBs discontinuation in context of SARS-CoV-2 pandemic (ACORES-2). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04329195.
- ClinicalTrials.gov. Losartan for patients with COVID-19 not requiring hospitalization. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04311177.
- Guo J. Research progress on prevention and treatment of glucolipid metabolic disease with integrated traditional Chinese and Western medicine. *Chin. J. Integr. Med.* 2017; 23: 403-409.
- Specification of diagnosis and treatment of glucolipid metabolic disorders (Dan-Zhuo) with integrated Chinese and Western medicine. *World Chinese Medicine.* 2019; 14: 771-782.
- Donath M., Dinarello C., Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nature Reviews Immunology.* 2019; 19: 734-46.
- Drummond G., Vinh A., Guzik T., Sobey C. Immune mechanisms of hypertension. *Nature Reviews Immunology.* 2019; 19: 517-32.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020; 8 (4): 420-422.
- Alqahtani J., Oyelade T., Aldahir A. et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15: e0233147.
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55: 2000547.
- Restrepo M., Mortensen E., Pugh J., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 346-351.
- Restrepo M., Sibila O., Anzueto A. Pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc. Respir. Dis.* 2018; 81: 187-197.
- Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94 (7): e00127-20.
- Toru Ü., Ayada C., Genç O. et al. Serum levels of RAAS components in COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: PA3970.
- Lippi G., Henry B. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941.
- Williamson E., Walker A., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584: 430-436.
- Matsumoto H., Saito K. Does asthma affect morbidity or severity of COVID-19? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020; 146 (1): 55-57.
- Beurnier A., Jutant M., Jevnikar M. et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization. *European Respiratory Journal.* 2020. In press.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-04

Zaikov Sergii Viktorovich

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-04

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +38 (044) 275 57 11.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-5-10

Сучасні можливості інфузійної терапії у хворих на діабетичний кетоацидоз

О. А. Галушко¹, С. І. Бабак², С. М. Недашківський¹, С. П. Дяченко²

1. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

2. КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. У статті аналізуються механізми розвитку та клінічні прояви діабетичного кетоацидозу (ДКА), обговорюються перспективи застосування інфузійних засобів на основі ксилітолу в лікуванні цього стану. Представлено програму інфузійної терапії та власний досвід застосування розчину Ксилат. Показано, що застосування Ксилату дає змогу позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу – від усунення дегідратації до корекції порушень кислотно-лужного стану (КЛС). Застосування розчину Ксилат слід починати при перших ознаках ДКА, навіть за відсутності чи слабкої вираженості кетонурії згідно з результатами нітропрусидного тесту. Така тактика забезпечує швидшу нормалізацію показників КЛС і зменшення загального обсягу інфузійної терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цукровий діабет, діабетичний кетоацидоз, інфузійна терапія, Ксилат.

Modern possibilities of infusion therapy in patients with diabetic ketoacidosis

O. A. Halushko¹, S. I. Babak², S. M. Nedashkivskiy¹, S. P. Dyachenko²

1. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

2. Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The mechanisms of development and clinical manifestations of diabetic ketoacidosis (DKA) are analyzed in the article, the prospects of the use of xylitol-based infusions in the treatment of DKA are discussed. The authors also presented the infusion therapy program and their own experience with the use of Xylat solution. It has been shown that the use of Xylat can have a positive effect on various parts of the pathological process – from elimination of dehydration to the correction of disorders of acid-base status (ABS). Xylat should be started with the first signs of DKA, even in the absence or low severity of ketonuria according to the nitroprusside test. This tactic makes it possible to normalize ABS more quickly and reduce the overall amount of infusion therapy.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, infusion therapy, Xylat.

Современные возможности инфузионной терапии у больных диабетическим кетоацидозом

А.А. Галушко¹, С.И. Бабак², С.М. Недашковский¹, С.П. Дяченко²

1. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

2. КНП КОС «Киевская областная клиническая больница», г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. В статье анализируются механизмы развития и клинические проявления диабетического кетоацидоза (ДКА), обсуждаются перспективы применения инфузионных средств на основе ксилитола в лечении этого состояния. Представлены программа инфузионной терапии и собственный опыт применения раствора Ксилат. Показано, что применение Ксилата позволяет положительно влиять на различные звенья патологического процесса – от устранения дегидратации до коррекции нарушений кислотно-щелочного состояния (КОС). Применение раствора Ксилат следует начинать при первых признаках ДКА, даже при отсутствии либо слабой выраженности кетонурии согласно результатам нітропрусидного теста. Такая тактика обеспечивает более быструю нормализацию КОС и уменьшение общего объема инфузионной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, инфузионная терапия, Ксилат.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – це стан вираженої декомпенсації цукрового діабету (ЦД), зумовлений абсолютним дефіцитом інсуліну, підвищенням рівня контрінсулярних гормонів, різким зниженням утилізації глюкози тканинами, активацією ліполізу та кетогенезу. ДКА характеризується класичною тріадою: гіперглікемія (чи наявний діагноз ЦД), метаболічний ацидоз і кетонемія [1].

Клінічні прояви ДКА вперше описав Дрешфельд у 1886 році. У ті часи й аж до початку застосування інсуліну в 1922 році смертність від цього ускладнення наближалася до 100 %. Широке впровадження в практику інсулінотерапії знизило показник смертності до 30 %, а з удосконаленням методів лікування, зокрема інфузійної терапії, відбулося подальше його зниження. Сьогодні рівень летальності пацієнтів із ДКА залишається все ще високим (близько 5 %), особливо в пацієнтів із тяжкими коморбідними станами й у хворих похилого віку [2].

Патогенез

В узагальненому вигляді основні ланки патогенезу діабетичної декомпенсації (кетоацидотичної та гіперосмолярної ком) показано на рис. 1.

У генезі ДКА інсулінова недостатність спричиняє істотне збільшення в крові концентрації глюкагону (антагоніста інсуліну). Глюкагон є основним контррегуляторним гормоном, який відповідає за розвиток ДКА, оскільки рівні інших контррегуляторних гормонів (катехоламінів,

кортизолу та гормону росту) не обов'язково підвищуються [4]. Унаслідок цього різко посилюються процеси, що стимулюються глюкагоном, – глікогеноліз і ліполіз; збільшується продукція глюкози. Водночас утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Наслідком цих процесів стає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз) призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот у крові, що починають включатися в кетогенез [5]. За інсулінової недостатності 80 % енергії організм отримує шляхом окислення жирних кислот, а це призводить до накопичення побічних продуктів їх розпаду – кетонів тіл (ацетону, ацетооцтової та β-оксимасляної кислот). Порушується кислотно-лужна рівновага – виникає метаболічний ацидоз (кетоацидоз).

Як гіперглікемія, так і висока циркулююча концентрація кетонів тіл зумовлюють осмотичний діурез, який призводить до гіповолемії та подальшого зниження швидкості клубочкової фільтрації. Осмотичний діурез спричиняє небезпечну для життя дегідратацію [6]. На цьому тлі у хворих часто розвивається гіпокаліємія – один із важливих компонентів метаболічних порушень у разі ДКА.

Отже, ДКА можна розглядати як взаємопов'язаний розвиток: гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації, дисбалансу електролітів. Зазначені розлади визначають клініку ДКА та напрями його лікування.

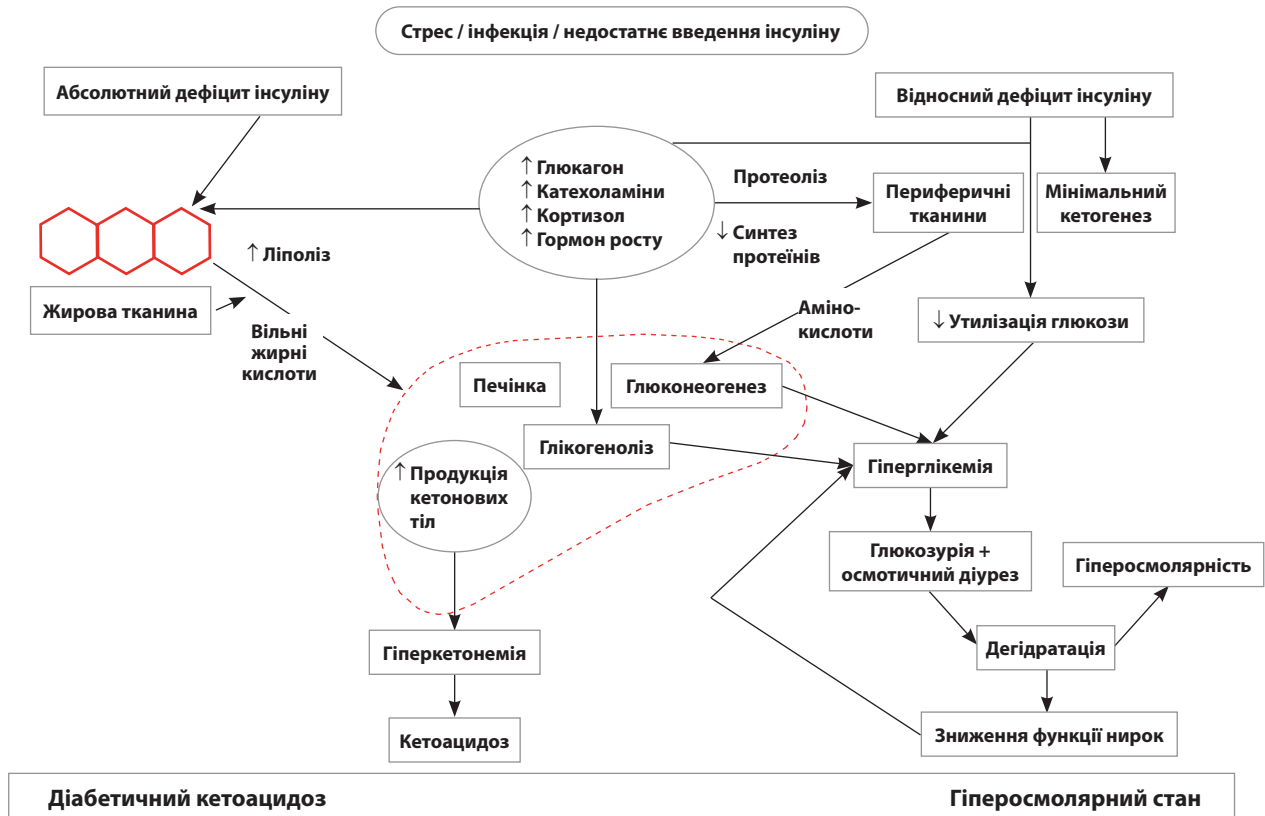


Рис. 1. Схема патогенезу гострої декомпенсації обміну речовин при ЦД (за P. English і співавт., 2004)

Клініка

Пацієнти з ДКА можуть мати деякі чи всі з таких симптомів: поліурія, полідипсія, нудота, блювання, біль у животі, порушення зору, млявість, зміни чутливості, гіпотензія, тахікардія, тахіпноє та дихання Куссмауля [1].

Дегідратація є найбільш типовим і вираженим порушенням при ДКА. Шкіра суха, тургор її знижений. Спрага є найчастішою скаргою пацієнтів із кетоацидозом і віддзеркалює внутрішньоклітинний дефіцит води. Значна дегідратація (понад 10 % маси тіла) може проявитись ознаками гіповолемії з можливою артеріальною гіпотензією.

Ацидоз спричиняє один із класичних симптомів ДКА – дихання Куссмауля (прискорене та глибоке) як намагання організму компенсувати метаболічний ацидоз. З'являється запах гнилих яблук у повітрі, що видихає хворий. Цей запах дає ацетон, інші кетокислоти запаху не мають [6].

Частими проявами ДКА є біль у животі, нудота та блювання. Останній симптом є небезпечним у разі ЦД. По-перше, збільшення його епізодів свідчить про наростання кетоацидозу. По-друге, блювання посилює дегідратацію й електролітний дисбаланс [6].

Прогресування ДКА супроводжується порушеннями психоемоційного статусу. Хворий стає апатичним, сонливим. Однак повна втрата свідомості спостерігається нечасто – менш ніж у 10 % випадків.

Рівень глікемії при ДКА може мати варіації від помірного підвищення до значної гіперглікемії. Підвищення глікемії понад 30 ммоль/л зазвичай асоціюють із тяжким перебігом ДКА.

Є декілька причин порушень водно-електролітного балансу при ЦД. Основні з них такі: осмотичний діурез із втратою води й електролітів (Na, K, Ca, Mg, Cl, PO₄); використання сечогінних засобів; лихоманка, проноса, нудота, блювання; нестача інсуліну (інсулін стимулює реабсорбцію води та натрію в проксимальних канальцях). Осмотичний діурез призводить також до втрат натрію, калію, кальцію, магнію, хлориду та фосфату, що додатково спричиняє електролітні порушення, пов'язані з ДКА [7]. Втрата води може становити близько 10-15 % маси тіла, або 20-25 % загальної кількості води в організмі, а загальний дефіцит води при ДКА може становити близько 100 мл на кг маси тіла й досягати 6-7 л [8].

Зміни кислотно-лужного стану (КЛС) також можуть бути різного ступеня. Значення рН як інтегрального показника КЛС можуть коливатися від субнормальних до значень <7,0. Рівень бікарбонатів знижений, зазвичай розвивається істотна гіпокапнія внаслідок респіраторної компенсації (дихання Куссмауля) метаболічного ацидозу.

Діагностика

Для підтвердження діагнозу ДКА необхідно визначити рівні глюкози крові та сечі, електролітів крові, кетонемії та кетонурії, показники КЛС. Основними критеріями для встановлення наявності кетоацидозу є кетонемія та кетонурія. Рівень кетонемії підвищується й може сягати 3 ммоль/л (нормальне значення – 0,08-0,43 ммоль/л).

У більшості лікарень України доступний напівкількісний тест на виявлення кетонурії. За розгорнутої клінічної картини ДКА виявляють кетонурію 3-4 «+». Утім, згідно з даними літератури, при визначенні рівня кетонурії часто трапляються помилки. Річ у тім, що більшість лабораторних тестів, які діагностують кетонурію, засновані на реакції з ацетоацетатом і ацетоном, а на β-гідроксибутират не реагують [9]. Окрім того, рівень ацетону в сечі порівняно з рівнем ацетоацетату є незначним, тобто звичайні лабораторні тести визначають практично лише ацетооцтову кислоту, тоді як при ДКА найперше підвищуються рівні β-гідроксибутирату й ацетону. Нарешті, слід пам'ятати, що концентрація кетонових тіл у сечі – це непрямий показник кетонемії, адже виражена ацетонурія в «+++» відповідає підвищеному рівню кетонових тіл у крові в 400 разів, а «++++» – у 600 разів [9]. Отже, рівень кетонів у крові може бути значно підвищеним (іноді в десятки разів), а тест на кетонурію буде негативним.

Лікування

Терапія ДКА має бути патогенетично обґрунтованою й адекватною. Основні напрями лікувальної тактики включають:

- регідратацію (інфузійну терапію);
- інсулінотерапію;
- парціальну корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня;
- компенсацію втрат калію;
- препарати антикетогенної дії (глюкоза з інсуліном, ксиліт);
- діагностику й усунення причин метаболічної кризи.

Інфузійна терапія. Введення рідини – це перша лінія лікування. Воно не тільки відновлює внутрішньосудинний об'єм, але й знижує рівень глюкози в крові, підвищує артеріальний тиск, забезпечує перфузію периферичних тканин і полегшує купірування метаболічного ацидозу [10]. Для адекватної регідратації та відновлення втрат електролітів і рідини потрібно дотримуватися таких правил інфузійної терапії:

- розпочинається енергійно та в перші години проводиться у високому темпі. У хворих на артеріальну гіпотензію проведення інфузії для стабілізації гемодинаміки є головною метою перших годин лікування;
- чинні європейські й американські рекомендації щодо лікування ДКА в дорослих радять для початкової ресусцитації використовувати 0,9 % розчин хлориду натрію [10, 11];
- 1000 мл 0,9 % розчину NaCl уводять упродовж перших 30-60 хвилин.

Після першої години швидкість уведення рідини має бути відрегульована з огляду на стан гемодинаміки й електроліт і зазвичай підтримується між 250 та 500 мл/год у дорослих пацієнтів без серцевих або ниркових порушень, за давнених захворювань печінки чи інших станів переважанення рідиною [1].

Коли на тлі лікування нормалізується рівень глюкози, до програми інфузійної терапії потрібно додати глюкозу, щоб продовжувати тривалу інфузію інсуліну зі швидкістю, достатньою для усунення кетонемії, але уникаючи при цьому гіпоглікемії. Згідно з британськими

рекомендаціями, варто додавати 10 % розчин глюкози з моменту, коли рівень глікемії стає <13,9 ммоль/л [10]. Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує додавати 5 % розчин глюкози, коли глікемія знижується <11 ммоль/л [11].

Пацієнтам похилого віку та з серцевою недостатністю регідраційну терапію потрібно проводити з обережністю, з огляду на стан хворого та його реакцію на лікування. Дозування препаратів може бути зменшене на 50 %.

Інфузійна терапія має бути індивідуалізована відповідно до ступеня дегідратації пацієнта, ментального статусу й супутніх захворювань, таких як серцева недостатність. Жодні опубліковані дослідження не підтримують або спростовують перехід на інші препарати; проте застосування ізотонічного розчину натрію хлориду після початкової ресуститутції може призвести до гіперхлоремічного метаболічного ацидозу та неможливості використання бікарбонату плазми як маркера розрешення ДКА [1].

Інфузійні препарати, що застосовуються для лікування декомпенсованого ЦД, мають відповідати таким вимогам:

- поповнювати об'єм циркулюючої крові (для ліквідації гіповолемії);
- мати антикетогенні властивості;
- відновлювати водно-електролітний баланс;
- відновлювати кислотно-лужну рівновагу;
- покращувати мікроциркуляцію;
- забезпечувати дезінтоксикацію [12].

Останнім часом заслужений авторитет при лікуванні хворих на ДКА здобув вітчизняний препарат Ксилат («Юрія-Фарм»), фармакологічні властивості котрого відповідають більшості перелічених вимог. Ксилат – це комплексний поліфункціональний інфузійний препарат. Завдяки своєму складу він належить до багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів, а отже, має гемодинамічні, протишокові властивості та сприяє регідрації організму при декомпенсації ЦД.

Основними діючими речовинами препарату є ксиліт і натрію ацетат. Ксиліт – це п'ятиатомний спирт, який при парентеральному введенні швидко включається в загальний метаболізм і його пентозофосфатний цикл. Вважається, що ксиліту властива більша антикетогенна дія, ніж глюкозі. Зменшуючи рівень кетонемії, ксиліт сприяє корекції ацидозу та відновленню нормальних показників кислотно-лужного балансу. Велику роль у досягненні цієї мети відіграє й другий компонент Ксилату – натрію ацетат [6].

Натрію ацетат належить до залужнювальних засобів уповільненої дії. Він викликає накопичення основ за рахунок метаболізму препарату та показаний при тих видах метаболічного ацидозу, при яких накопичення надлишку H^+ відбувається повільно (наприклад, у разі метаболічного ацидозу). За умови використання натрію ацетату, на відміну від розчину натрію гідрокарбонату, корекція метаболічного ацидозу відбувається повільніше й не спричиняє різких змін рН. Ацетат натрію повністю метаболізується протягом 1,5-2 годин і не зумовлює явищ внутрішньоклітинного інтерстиціального набряку головного мозку.

Ксилат є комплексним багатоіонним препаратом. Він містить основні катіони (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) та аніон Cl^- . Концентрація іонів у розчині близька до фізіологічної. Переливання Ксилату в комплексі з багатокомпонентними розчинами електролітів (Рінгера, Три соль, Ацесоль тощо) сприяє корекції електролітних порушень у хворих на ДКА та відновленню електролітного балансу [6].

Незважаючи на унікальні терапевтичні властивості, препарат має й певні обмеження при використанні. Ксилат належить до групи багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і тому протипоказаний у разі гіперосмолярної коми [13]. Його не застосовують при значній серцево-судинній декомпенсації, крововиливі в мозок, тромбоемболії.

Корекція метаболічного ацидозу. Слід пам'ятати, що діабетичний ацидоз розвивається через посилене надходження кетонових тіл унаслідок інсулінової недостатності. Тому етіологічним лікуванням є замісна інсулінотерапія, котра в більшості випадків допомагає усунути ацидоз [14].

Великий систематичний огляд встановив, що наявні дані не підтримують заміну бікарбонату в дорослих хворих на ДКА з рН $\geq 6,9$ [15]. Було також показано, що в багатьох пацієнтів, які отримували бікарбонат, парадоксально погіршується кетоз і підвищується потреба в додаванні калію [15]. Унаслідок можливої шкоди та відсутності стійких переваг британські рекомендації не радять використовувати бікарбонат у будь-яких пацієнтів із ДКА [10]. Однак, оскільки пацієнти з рН <6,9 мають високий ризик несприятливого наслідку, ADA рекомендує повільне введення 100 ммоль (100 мЕкв) $NaHCO_3$ протягом 2 годин у таких випадках [11].

Інсулінотерапія розпочинається відразу після встановлення гіперглікемії й ознак декомпенсації ЦД. Використовується інсулін короткої дії. Доведено, що інсулінотерапія в режимі «малих доз» ефективніша та безпечніша, ніж у режимі «великих доз» [14]. Визначаючи режим інсулінотерапії, варто дотримуватися кількох рекомендацій:

- стартовий болюс – 0,15 од/кг (близько 10 од) внутрішньовенно;
- далі потрібно налагодити постійну інфузію з початковою швидкістю 4-5 од/год (0,05-0,1 од/кг/год). Якщо рівень глікемії за перші 3 години не знизився на 30 % від початкового рівня (по 10 % на годину), то стартову дозу збільшують удвічі. При зменшенні глікемії до 16,7 ммоль/л швидкість введення зменшують до 2-4 од/год;
- після досягнення 14 ммоль/л у програму інфузійної терапії додають розчини 5 % глюкози з адекватною кількістю інсуліну [16].

Введення в організм глюкози з інсуліном підвищує внутрішньоклітинний рівень моноцукру та нормалізує гліколіз, що сприяє активізації утилізації ацетил-КоА в циклі трикарбонних кислот і зменшенню утворення кетонових тіл.

Компенсація втрат калію є важливим компонентом терапії ДКА. На тлі лікування внаслідок інтенсивного надходження/повернення калію у внутрішньоклітинний сектор швидко виникає гіпокаліємія, що часто загрожує ускладненнями (аритмією). Тому бажано починати

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

компенсацію втрат калію ще при нормокаліємії, можливо, через 2 години лікування.

Дозування калію хлориду залежить від рівня каліємії. Якщо рівень калію в сироватці <3,5 ммоль/л, то на кожний літр ізотонічного розчину натрію хлориду додають по 40 ммоль калію хлориду. При рівні каліємії 3,5-4 ммоль/л – по 30 ммоль/л, а при 4-5 ммоль/л – по 20 ммоль/л [6].

Власний досвід

Проведено аналіз результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у 36 пацієнтів із ДКА, котрі перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Усі хворі отримували лікування згідно з протоколами МОЗ і міжнародними рекомендаціями з ведення хворих на ЦД [10, 11, 17]. Основні напрями лікувальної тактики включали регідратацію, інсулінотерапію, корекцію метаболічного ацидозу тяжкого ступеня, компенсацію електролітних розладів, регулярний контроль ефективності лікування. Учасники випадковим чином (методом конвертів) були розподілені на три групи. Додатково до програми лікування хворі першої групи (n=12) отримували розчин Ксилат по 200 мл 2 рази на добу після виявлення значної кетонурії (3-4 «+» за результатами нітропрусидного тесту), хворі другої групи (n=12) отримували розчин Ксилат по 200 мл 2 рази на добу після виявлення перших ознак кетонурії (0-1 «+»). Лікування Ксилатом в обох групах проводили до значного покращення стану, повної ліквідації кетонурії та компенсації показників вуглеводного обміну. Хворі третьої групи (n=12) отримували базову терапію без додавання ксилітовмісних препаратів. Було проаналізовано частоту виявлення різних порушень вуглеводного обміну, електролітних порушень, особливості перебігу, піддатливості до терапії та необхідності оптимізації методів лікування.

Основні характеристики хворих, як-от вік, індекс маси тіла, тривалість ЦД та ступінь компенсації вуглеводного обміну на момент включення в дослідження, в усіх групах були ідентичні й не мали статистичної різниці (p<0,05). Для лікування використовувалися середні об'єми інфузійної терапії в усіх групах пацієнтів.

Середній стартовий об'єм інфузії становив 30,0-32,5 мл/кг на добу. Надалі в міру стабілізації стану, показників гемодинаміки та вуглеводного обміну об'єми інфузій поступово знижувалися. Динаміку об'ємів інфузійної терапії впродовж лікування представлено на рис. 2.

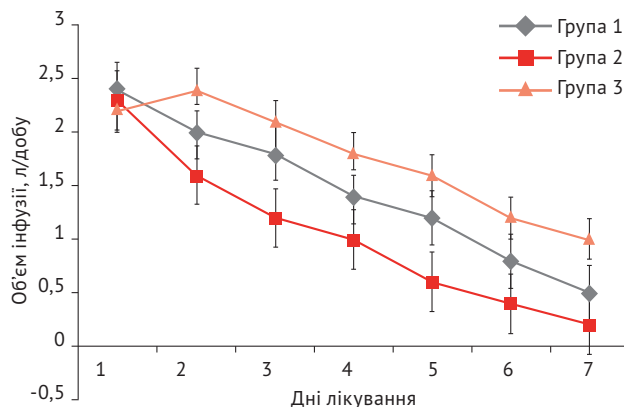


Рис. 2. Динаміка об'ємів інфузійної терапії в групах хворих

Поступове неухильне зниження об'ємів інфузій спостерігалось в пацієнтів усіх груп лікування. Утім, у хворих третьої групи (без Ксилату) об'єми інфузійної терапії були значно вищими на всіх етапах лікування. І навпаки, раннє застосування Ксилату (друга група) сприяло зниженню потреби у високих об'ємах інфузій уже на 2-3-й день терапії (p<0,05).

У хворих усіх груп дослідження розчини натрію бікарбонату не використовували. Корекція метаболічного ацидозу в пацієнтів відбувалася природним шляхом на тлі проведення регідратації, застосування антикетогенних засобів та інсулінотерапії.

Моніторинг показників парціального тиску газів артеріальної крові та КЛС здійснювали в три етапи – на 1-й, 3-й і 5-й дні лікування (1-й, 2-й і 3-й етапи відповідно). Динаміка показників КЛС на всіх етапах дослідження відображена в табл.

У хворих на ДКА першої та другої груп у 1-й день спостерігався тяжкий ацидоз, однак надалі він швидко

Таблиця. Динаміка показників газів артеріальної крові та КЛС на всіх етапах лікування (M±SD)

Показник	Референтні значення	Група 1			Група 2			Група 3		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
pH	7,35-7,45	7,16 ± 0,18	7,29 ± 0,23	7,35 ± 0,14	7,19 ± 0,21	7,34 ± 0,09	7,42 ± 0,12*	7,24 ± 0,15	7,26 ± 0,24	7,38 ± 0,17*
pCO ₂ , мм рт. ст.	35-45	48,7 ± 6,4	42,5 ± 7,1	39,6 ± 5,4	48,2 ± 7,4	43,1 ± 6,8	40,0 ± 5,3	48,2 ± 5,9	42,1 ± 6,4	39,1 ± 5,0
pO ₂ , мм рт. ст.	83-108	84,6 ± 10,3	92,3 ± 12,6	93,1 ± 11,3	83,9 ± 7,6	90,7 ± 8,4	91,8 ± 10,3	83,9 ± 18,3	91,8 ± 14,6	93,6 ± 11,8
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	21-28	19,6 ± 7,4	20,8 ± 6,5	21,2 ± 7,4	17,2 ± 7,5	21,4 ± 6,7	22,4 ± 3,9	19,3 ± 7,6	20,1 ± 6,9	21,4 ± 7,7
BE, ммоль/л	± 2	-6,9 ± 4,2	-4,1 ± 3,8	-3,2 ± 2,8**	-7,1 ± 9,2	-3,8 ± 4,6	-1,4 ± 2,8**	-5,8 ± 5,2	-5,1 ± 3,9	-4,2 ± 3,1**
SBS, ммоль/л	20-26	18,7 ± 5,1	19,4 ± 5,8	20,8 ± 3,7	18,9 ± 4,6	19,6 ± 5,7	21,4 ± 9,8	19,3 ± 5,4	19,6 ± 6,8	20,7 ± 4,7

Примітки: pCO₂ – парціальний тиск вуглецю; pO₂ – парціальний тиск кисню; HCO₃⁻ – концентрація бікарбонату в плазмі; BE – надлишок основ у крові; SBS – стандартний бікарбонат; *різниця між групами у відповідні дні дослідження достовірна (p<0,05; U); **різниця між групами у відповідні дні дослідження достовірна (p<0,01; U).

■ ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

компенсувався й до 3-го етапу дослідження значення показників газів крові та КЛС наближалися до референтних. Цікаво, що в пацієнтів, у яких при ДКА не застосовувався Ксилат (третя група), протягом лікування спостерігалися нові епізоди зниження рН і загалом перебіг кетоацидозу був хвилеподібним. Упадає в око, що найінформативнішими показниками, котрі характеризували тяжкість кетоацидозу, були рівні рН і ВЕ.

Результати лікування були позитивними, в усіх пацієнтів досягнуто нормалізації показників вуглеводного обміну. Хворі задовільно перенесли запроповану програму лікування. Побічних реакцій та ускладнень на введення препарату ксилітолу (Ксилату) не спостерігалося.

Висновки

1. У комплексі адекватної, патогенетично обґрунтованої інфузійної терапії ДКА важливе місце посідає застосування розчинів антикетогенної дії, створених на основі ксилітолу.

2. Застосування розчину Ксилат дає змогу розірвати хибне коло взаємного обтяження та позитивно впливати на різні ланки патологічного процесу – від усунення дегідратації до корекції порушень КЛС.

3. Уведення Ксилату слід починати при перших ознаках ДКА, навіть за відсутності чи слабкої вираженості кетонурії згідно з нітропрусидним тестом. Така тактика забезпечує швидшу нормалізацію показників кислотно-лужної рівноваги та зменшення загального обсягу інфузійної терапії.

Література

- Karslioglu French E., Donihi A.C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019 May 29; 365: l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114.
- Chaitongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Review. Hormones*. 2011; 10 (4): 250-260.
- English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.* 2004 May; 80 (943): 253-61.
- Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M., Fisher J.N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1335-43. 10.2337/dc09-9032 pmid:19564476.
- Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 548-59. 10.1056/NEJMr1503102 pmid:26244308.
- Шлапак І.П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога. – К., 2016. – 294 с.
- Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016; 65: 507-21. 10.1016/j.metabol.2015.12.007 pmid:26975543.
- Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Bélanger R., Bertrand S., Beauregard H., Ekoé J.M., Fournier H., Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003 Apr 1; 168 (7): 859-66.
- Можина Т.Л. Вторичный ацетонемический синдром в практике врача-гастроэнтеролога. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2010; 3 (22): 54-59.
- Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd edition. 2013. Available at: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/IBDS/IBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 42 (Suppl. 1): S173-S181. doi: 10.2337/dc19-S015.
- Прудіус П.Г., Скомаровський В.В., Катрук Л.Ю., Ніжинська-Астапенко З.П., Геранін С.В. Використання препарату Ксилат® у хворих із декомпенсованим цукровим діабетом. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2010; 3 (22): 26-30.
- Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. – К.: Книга плюс, 2004. – 208 с.
- Тронко Н.Д., Соколова Л.К., Рыбченко Ю.Б. Неотложные состояния в диabetологии: кетоацидотическая кома. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2008; 4: 25-28.
- Chua H.R., Schneider A., Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis – a systematic review. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1: 23. 10.1186/2110-5820-1-23 pmid:21906367.
- Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 400 с.
- Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Настанова 00481. Діабетичний кетоацидоз [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00481&format=pdf>.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович

Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Недашківський Сергій Михайлович

Доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7069-4517

Бабак Сергій Іванович

Завідувач відділення інтенсивної терапії КНП Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня».

1, вул. Багговутівська, м. Київ, 04107, Україна.

Дяченко Сергій Петрович

Лікар відділення інтенсивної терапії КНП Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня».

1, вул. Багговутівська, м. Київ, 04107, Україна.

References

- Karslioglu French E., Donihi A.C., Korytkowski M.T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019 May 29; 365: l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114.
- Chaitongdi N., Subauste J.S., Koch C.A., Geraci S.A. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Review. Hormones*. 2011; 10 (4): 250-260.
- English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad. Med. J.* 2004 May; 80 (943): 253-61.
- Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Miles J.M., Fisher J.N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1335-43. 10.2337/dc09-9032 pmid:19564476.
- Palmer B.F., Clegg D.J. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 548-59. 10.1056/NEJMr1503102 pmid:26244308.
- Shlapak I.P., Mankovsky B.M., Halushko O.A., Kondratska I.M. *Infuziynna terapiya v praktitsi likarya-endokrynoloha [Infusion therapy in the practice of endocrinologist]*. Kyiv, 2016. 294 pp. [in Ukrainian].
- Nyenwe E.A., Kitabchi A.E. The evolution of diabetic ketoacidosis: an update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016; 65: 507-21. 10.1016/j.metabol.2015.12.007 pmid:26975543.
- Chiasson J.L., Aris-Jilwan N., Bélanger R., Bertrand S., Beauregard H., Ekoé J.M., Fournier H., Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003 Apr 1; 168 (7): 859-66.
- Mozhina T.L. Vtorichnyy acetoneicheskiy sindrom v praktike vracha-gastroenterologa [Secondary acetoneic syndrome in the practice of a gastroenterologist]. *Ostryye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike vracha*. 2010; 3 (22): 54-59 [in Russian].
- Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd edition. 2013. Available at: http://www.diabetologists-abcd.org.uk/IBDS/IBDS_IP_DKA_Adults_Revised.pdf.
- American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 42 (Suppl. 1): S173-S181. doi: 10.2337/dc19-S015.
- Prudius P.G., Skomarovsky V.V., Katruk L.Y., Nizhynska-Astapenko Z.P., Geranin S.V. *Vykorystannya preparatu Ksylat® u khvorykh z dekompensovanyim tsukrovym diabetom [Use of Xylat® in patients with decompensated diabetes mellitus]*. *Ostryye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike vracha*. 2010; 3 (22): 26-30 [in Ukrainian].
- Gumenyuk N.I., Kirkilevsky S.I. *Infuzionnaya terapiya [Infusion therapy]*. Kyiv: Kniga plus, 2004; 208 pp. [in Russian].
- Tronko N.D., Sokolova L.K., Rybchenko Y.B. *Neotlozhnyye sostoyaniya v diabetologii: ketoatsidoticheska koma [Emergency conditions in diabetology: ketoacidotic coma]*. *Ostryye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike vracha*. 2008, 4: 25-28 [in Russian].
- Chua H.R., Schneider A., Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis – a systematic review. *Ann. Intensive Care*. 2011; 1: 23. doi: 10.1186/2110-5820-1-23 pmid:21906367.
- Bokarev I.N., Velikov B.K., Shubina O.I. *Sakharnyy diabet. Rukovodstvo dlya vrachey [Diabetes. A guide for doctors]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2006. 400 pp. [in Russian].
- Nastanovy na zasadakh dokazovoyi medytsyny, stvoreni DUODECIM Medical Publications, Ltd. [Guidelines based on evidence-based medicine created by the DUODECIM Medical Publications, Ltd.]. Guideline 00481. Diabetic ketoacidosis. Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00481&format=pdf> [in Ukrainian].

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

MD.

9, Dorogozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Nedashkivskiy Serhii Mykhailovych

Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

PhD.

9, Dorogozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7069-4517

Babak Serhii Ivanovych

Head of the Department of Intensive Therapy, Kyiv Regional Clinical Hospital.

1, Bahhovutivska st., Kyiv, 04107, Ukraine.

Dyachenko Serhii Petrovych

Doctor of the Department of Intensive Therapy, Kyiv Regional Clinical Hospital.

1, Bahhovutivska st., Kyiv, 04107, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +38 (095) 481-55-77.

E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-11-17

Сучасні погляди на проблему сепсису

В.С. Копча

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Визначаючи наріжним каменем при сепсисі «системність» запальної відповіді у вигляді цитокінових порушень, автори відповідної концепції змушені визнавати етіологічними факторами практично всі збудники інфекційних захворювань, які закономірно мають перебіг із підвищенням активності цитокінів у сироватці крові. Не применшуючи значення цих компонентів запалення, варто звернути увагу на те, що не тільки віруси та найпростіші не спричиняють сепсис, але й усі небактеріємичні збудники (клостридії ботулізму та правця, бордетели кашлюка, дифтерійні палички, холерні вібріони тощо) не бувають етіологічними факторами цього захворювання, хоча й зумовлюють тяжкі системні реакції, що супроводжуються підвищенням рівня прозапальних цитокінів.

МЕТА. Звернути увагу лікарів на невідповідності нових уявлень про сепсис, нав'язаних лікарській спільноті та прийнятих не лише анестезіологами-реаніматологами та хірургами, а й багатьма інфекціоністами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Наведено докладний аналіз клінічного випадку сепсису в молодій жінки, котра завдяки адекватній хірургічній і тривалій консервативній терапії благополучно одужала.

ВИСНОВКИ. Сепсис – це генералізоване ациклічне інфекційне захворювання бактерійної та/або грибової етіології, що розвивається в імунodefіцитному організмі з характерними патоморфологічними та патогістологічними змінами в органах і тканинах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сепсис, синдром системної запальної відповіді, діагностика, лікування.

Modern views on the problem of sepsis

V.S. Kopcha

Ternopil National Medical University named after I.Y. Horbachevsky Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil

Conflict of interest: none

BACKGROUND. By defining the cornerstone of sepsis as the “systemic” of the inflammatory response in the form of cytokine violations, the authors of the corresponding concept are forced to recognize the etiological factors almost all pathogens of infectious diseases, which naturally go with the increased activity of cytokines in serum. Without diminishing the importance of these components of inflammation, one should pay attention to the postulate that not only viruses and protozoa never cause sepsis, but also all non-bacterial pathogens are not etiological factors of this disease, although they lead to severe systemic reactions accompanied by an increase in the level of proinflammatory cytokines.

OBJECTIVE. The purpose of the work is to draw the attention of physicians to the discrepancy between the new notions about sepsis imposed on the medical community and accepted not only by anesthetists, resuscitative surgeons and surgeons, but also by many infectionists.

MATERIALS AND METHODS. A detailed analysis of the clinical case of sepsis in a young woman is presented, which, due to adequate surgical and long-term conservative therapy, has safely recovered.

CONCLUSIONS. Sepsis is a generalized acyclic infectious disease of the bacterial and/or fungal etiology that develops in an immunodeficient organism with characteristic pathomorphological and pathologist changes in organs and tissues.

KEY WORDS: sepsis, systemic inflammatory response syndrome, diagnosis, treatment.

Современные взгляды на проблему сепсиса

В.С. Копча

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, г. Тернополь

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Определяя краеугольным камнем при сепсисе «системность» воспалительного ответа в виде цитокиновых нарушений, авторы соответствующей концепции вынуждены признавать этиологическими факторами практически все возбудители инфекционных заболеваний, которые закономерно протекают с повышением активности цитокинов в сыворотке крови. Не приуменьшая значения этих компонентов воспаления, стоит обратить внимание на то, что не только вирусы и простейшие не вызывают сепсис, но и все небактериальные возбудители (клостридии ботулизма и столбняка, бордетеллы коклюша, дифтерийные палочки, холерные вибрионы и т. д.) не бывают этиологическими факторами этого заболевания, хотя и обуславливают тяжелые системные реакции, сопровождающиеся повышением уровня провоспалительных цитокинов.

ЦЕЛЬ. Обратит внимание врачей на несоответствия новых представлений про сепсис, навязанных врачебному сообществу и принятых не только анестезиологами-реаниматологами, но и многими инфекционистами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Приведен детальный анализ клинического случая сепсиса у молодой женщины, которая благополучно выздоровела благодаря адекватной хирургической и длительной консервативной терапии.

ВЫВОДЫ. Сепсис – это генерализованное ациклическое инфекционное заболевание бактериальной и/или грибковой этиологии, развивающееся в иммунодефицитном организме с характерными патоморфологическими и патогистологическими изменениями в органах и тканях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сепсис, синдром системного воспалительного ответа, диагностика, лечение.

Хибна думка не перестає бути помилковою тільки через те, що з нею погоджується більшість.

Л.М. Толстой

Вступ. Сепсис – украй тяжке й небезпечне інфекційне захворювання, що було виділено в самостійну нозологічну форму задовго до відкриття його збудників. Це захворювання відоме медицині з античних часів, тобто понад двох тисячоліть. Утім, пов'язані із сепсисом проблеми досі не вирішено. Водночас сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги.

Лікування сепсису, як і будь-якого захворювання, має ґрунтуватися на відомостях про патогенез, але найзначніші труднощі виникають саме при його визначенні. Це зумовлено тим, що із сепсисом взаємодіють лікарі практично всіх клінічних спеціальностей, а також анестезіологи-реаніматологи – фахівці синдромального профілю.

У 1991 році в Чикаго (США) на погоджувальній конференції Американської колегії торакальних хірургів і Товариства медицини критичних станів (ACCP/SCCM) було прийнято визначення сепсису як синдрому системної запальної відповіді (SIRS). Причиною розвитку названо гіперпродукцію прозапальних цитокинів – фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів (ІЛ) 1 і 6 тощо. Зміни їх умісту в організмі отримали на папері ефектні характеристики: «медіаторний каскад», «цитокінова буря», «цитокінова пожежа» та ін. [1-3].

Проте після (чи внаслідок?) цього сепсис став найбільш летальною бактерійною інфекцією. Від нього помирала більша кількість хворих, аніж від усіх бактерійних інфекцій разом. Згодом помилковість зазначених уявлень продемонстрували понад 30 проспективних рандомізованих досліджень: було показано не лише неефективність, а й небезпеку дорогої антицитокінової протизапальної терапії [4-8].

Тобто синдромальне уявлення про патогенез сепсису не відповідає природі цього захворювання. Лікування таких пацієнтів, яке ґрунтується на синдромальній патогенетичній основі, залишається неефективним. Від сепсису продовжують помирати близько 50 % хворих [4-9].

Будь-яка реорганізація має починатися з роз'яснень. Інфекційні захворювання характеризуються чіткою клінічною своєрідністю та різноманіттям, адже всі збудники містять специфічний набір антигенів, а кожна з інфекцій має свої особливості розвитку патологічного процесу. Проте сепсис вирізняється ще більшою «оригінальністю», бо його розвиток характеризується подвійною своєрідністю – антигенною й патогенетичною. Вказані особливості потребують об'єктивного з'ясування.

Мета роботи – звернути увагу лікарів на невідповідності нових уявлень про сепсис, нав'язаних лікарській спільноті та прийнятих не лише анестезіологами-реаніматологами та хірургами, а й багатьма інфекціоністами.

Визначення. Сепсис істотно відрізняється від усіх інших інфекційних захворювань. Він не має стертих і легких форм. Такі хворі не контагіозні, тому що для розвитку цього захворювання потрібне не лише інфікування та формування інфекційного процесу, але й виснаження протективних і репаративних ресурсів імунітету. Одночасне поєднання вказаних патогенетичних обставин настільки мало ймовірно, що зараження сепсисом здорової людини безпосередньо від хворої практично не реалізується.

Збудниками сепсису, що є поліетіологічною інфекцією, можуть бути бактерії та гриби, здатні зумовлювати бактеріємію й фунгемію. Небактеріємічні збудники дифтерії, холери, правця, ботулізму, кашлюка тощо ніколи не спричиняють сепсис. Натомість його збудниками є переважно маловірулентні й умовно-патогенні бактерії та гриби – постійні мешканці відкритих і напіввідкритих порожнин людського організму. Чому споконвічне співіснування з ними, ймовірно, необхідне з позицій імунітету, в окремих випадках виливається в сепсис, залишається нез'ясованим [4-6]. Високовірулентні мікроорганізми не фігурують як збудники сепсису: по-перше, контакт із ними різко обмежений завдяки цілеспрямованим зусиллям протиепідемічної служби; по-друге, зумовлені високовірулентними збудниками (наприклад, *Salmonella typhi*) захворювання, хоча й можуть розвинути в клінічній формі сепсису, реєструються тільки як черевний тиф. Віруси та найпростіші не визначалися як збудники сепсису в клінічних і патоморфологічних дослідженнях [10, 11].

Отже, сепсис – це генералізоване ациклічне інфекційне захворювання бактерійної та/або грибової етіології, що розвивається в імунодефіцитному організмі з характерними патоморфологічними та патогістологічними змінами в органах і тканинах [4-6]. Представлене нозологічне визначення з етіологічним уточненням може вважатися достатнім, тому що дає змогу зрозуміти природу хвороби, пояснює причину появи й розвиток характерних симптомів, особливості клінічного перебігу, а також підводить необхідну теоретичну базу під діагностику й успішну терапію.

Патогенез. Захворювання на сепсис, як і будь-яку іншу інфекційну хворобу, розпочинається з утворення вогнища інфекції. Первинне вогнище при сепсисі від початку формується як сепсисне (септичне) вогнище, тобто місце проліферації та дисемінації збудників, які інтенсивно пригнічують імунітет хворих. На відміну від інфекційного, сепсисне вогнище не лише залишається місцем репродукції збудників, але й стає джерелом їх дисемінації з формуванням нових (вторинних) сепсисних вогнищ і посиленням негативного тиску антигенів збудників на функції імунітету.

Стан імунітету є фактором, що зумовлює розвиток сепсису. Генералізована інфекція може мати який завгодно тяжкий перебіг, але, поки розмноження збудника (-ів) в інфекційному вогнищі (-ах) контролюється імунітетом, захворювання розвивається циклічно й завершується одужанням, якщо не виникають небезпечні ускладнення.

Від моменту утворення запального вогнища хвороба неминуче прогресуватиме, якщо сепсисний самопідтримуваний процес не буде перерваний терапевтичним втручанням. Репродукція збудників у вогнищах контролюється імунітетом неналежним чином, через що інфекційне вогнище стає сепсисним, а захворювання розвивається ациклічно. Первинно сформоване сепсисне вогнище на початковому етапі підтримує постійну, але не обов'язково інтенсивну бактеріємію/фунгемію, тому стан хворих може залишатися середньотяжким, а самопочуття – відносно задовільним.

Стадія хвороби, коли в організмі є тільки первинно сформоване сепсисне вогнище й пов'язана з ним сепсисна бактеріємія/фунгемія, дістала назву початкової септицемії. Септицемічний період є первинним, тому він може спостерігатися при відносно задовільному самопочутті.

Якщо буде призначене адекватне лікування в період початкової септицемії, вислід виявиться найкращим. Для повного лікування буде потрібно тільки пригнічення та/або ліквідація збудників як першопричини захворювання.

Тривалість періоду септицемії – від кількох днів до кількох тижнів, у середньому – 7-10 днів. Без спеціального лікування септицемія не може завершитися одужанням, тоді як несепсисна бактеріємія, якщо не виникають небезпечні ускладнення, зберігає можливість спонтанного одужання.

Унаслідок інтенсивного розмноження збудника (-ів) у сепсисному вогнищі (-ах) організм хворого переповнюється інфекційними агентами та їх токсинами з розвитком характерної інтенсивної сепсисної бактеріємії та сепсисної інтоксикації. Антигени й суперантигени збудників сепсису пригнічують протективну й репаративну функції імунітету, через що сепсис розвивається з безперервною послідовністю, тобто тільки наростаючи. Тому спонтанне одужання при цій хворобі недосягне [5].

Усі особливості сепсисного процесу, котрі досі є предметом непорозуміння і суперечок, – септицемія (інтенсивна бактеріємія з дисемінацією збудника й утворенням вторинних вогнищ), відсутність легких і стертих форм хвороби, наростання тяжкості та неможливість спонтанного одужання (ациклічність) – логічно пояснюються сепсисною імунною недостатністю [6].

Оскільки сепсисний процес неухильно прогресує, то стадія септицемії (сепсисної бактеріємії) закономірно змінюється септикопемією – завершальним етапом захворювання, коли формуються сепсисні гнійно-запальні вогнища. Слід підкреслити: хоча початкова септицемія зазвичай не супроводжується вираженою інтоксикацією, можливі особливо тяжкі клінічні варіанти сепсису, коли вона розвивається з перших годин. До них належать сепсисний синус-тромбоз, отогенний сепсис, особливо тяжкий гінекологічний сепсис, найгостріший сепсис із первинним інфекційно-токсичним (сепсисним) шоком.

На стадії септицемії, тобто при сформованому первинному сепсисному вогнищі та в початковому періоді формування вторинних, стан хворих, як уже вказувалося, може залишатися нетяжким, тому що з іще «незміцнелих» сепсисних вогнищ у їх оточення виділяється відносно невелика кількість збудників. Ситуація різко змінюється, коли настає час дозрівання та спорожнення в оточення та кров декількох сепсисних вогнищ. Збудники та їх токсини несподівано наповнюють організм хворого, через що відносно благополучний пацієнт без значної гарячки раптом стає вкрай тяжким. Гектична гарячка (febris hectica) – різкі стрибки температури тіла з остудою й поганим самопочуттям – дуже характерна для септикопемічної стадії.

Саме в цьому полягає відмінність сепсису від усіх інших бактерійних захворювань [4-6]. Септикопемічний період є завершальним із характерною різко вираженою злоякісністю, що наростає.

Вторинні септикопемічні запальні вогнища спричиняють органні ураження – сепсисні пневмонію, пієлонефрит, менінгіт тощо, а пов'язана з ними тяжка інтоксикація призводить до поліорганної недостатності, котра за відсутності спеціального лікування може стати причиною летального висліді.

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Септикопемічна інтоксикація здатна зумовити інфекційно-токсичний (сепсисний) шок, який теж характеризується високою летальністю. Лікування хворих на септикопемічній стадії надзвичайно складне й потребує спеціальної професійної підготовки та практичного досвіду.

Уявлення про септицемію та септикопемію як про стадії, що відображають динаміку сепсису, склалися в результаті клінічних спостережень декількох поколінь лікарів упродовж XIX-XX століть. Септицемія й септикопемія – характерні клінічні особливості, властиві саме сепсису.

Сепсисна імуносупресія є транзиторною. Вона ліквідується в ході етіотропного й імунівідновного лікування з пригніченням збудника (-ів) у сепсисному вогнищі (-ах). Тяжкість і тривалість процесу визначаються інтенсивністю проліферації збудника (-ів) у сепсисному вогнищі (-ах).

Отже, сепсис – інфекційне захворювання бактерійної та/або грибкової етіології, що характеризується особливою тяжкістю та має самопідтримуваний механізм розвитку. Тяжкість зумовлена генералізованим характером інфекційного процесу й толерантністю збудників до імунітету хворих і проявляється ациклічністю, тобто злоякісністю. Причина ациклічності – пригнічення захисних і відновних функцій імунітету хворих антигенами та суперантигенами збудників. Ациклічність означає неухильне наростання тяжкості та незмінний перехід початкової септицемічної стадії хвороби в завершальну септикопемічну, через що одужання при сепсисі без спеціального лікування недосяжне. Етіотропна терапія полягає в пригніченні та/або ліквідації збудників як першопричини захворювання, а відновлення порушених функцій імунітету є основою вкрай необхідного патогенетичного лікування.

Класифікація. Клінічно сепсис є неодноразовим захворюванням. Слід розрізняти найгостріший, гострий і хронічний його види.

Найгостріший сепсис триває від декількох годин до 1-2 діб. Звідси друга назва – блискавичний сепсис. Його реєструють відносно нечасто – близько 1 % від усіх випадків [7]. Обов'язковим компонентом є інфекційно-токсичний (сепсисний) шок – у крайній тяжкій формі, оскільки він розвивається саме при сепсисі – найтяжчому й найнебезпечнішому з усіх інфекційних захворювань. Летальність у разі сепсисного шоку становить 70 % і більше. Розрізняють:

а) ранній шок – артеріальний тиск (АТ) <90 мм рт. ст., який зберігається впродовж години, незважаючи на лікування;

б) рефрактерний шок – АТ <90 мм рт. ст., який зберігається понад годину, незважаючи на лікування.

Діагностика найгострішого сепсису, з огляду на гостроту процесу, можлива тільки на клінічному етапі й має бути екстреною. Найхарактернішими клінічними ознаками інфекційно-токсичного шоку є:

- страждальний вираз обличчя;
- погіршення самопочуття з можливим збудженням або депресією й різкою слабкістю;
- тахікардія й тахіпное, що не відповідають температурі тіла, випереджаючи її;
- блідість покривів, особливо шкіри обличчя;
- гіпергідроз із характерними великими краплями поту на обличчі й інших ділянках тіла за відсутності гарячки («холодний піт»);

• можливе зниження температури шкіри рук і стоп, хоча в разі грампозитивного шоку покриви можуть залишатися сухими й теплими.

АТ за інфекційно-токсичного шоку становить 90/50 або 80/40 мм рт. ст. (чи на 40 мм рт. ст. нижче за звичний для хворого максимальний рівень), а на пізній стадії можливий показник 50/0 мм рт. ст. Слід уточнити: нуль у цьому випадку означає, що нижній рівень АТ не визначається загальноприйнятим способом, а не вказує на повну його відсутність.

Виявлення більшості з перелічених ознак дає змогу достовірно розпізнати інфекційно-токсичний шок і визначити його ступінь. Далі потрібне клінічне уточнення можливої групової етіологічної приналежності найгострішого сепсису, що має прикладне значення для його етіотропної терапії.

Грампозитивний найгостріший сепсис пов'язаний переважно з α -токсиком *Staphylococcus aureus*, який має дисциркуляторну та кардіодепресивну дію [4]. Проявляється в раптовому (найгострішому) підйомі температури тіла; швидкому (в межах доби, можливо, й у перші години) розвитку гострої серцево-судинної, переважно судинної, недостатності; появі страху смерті. Виявлення цих ознак за наявності належного клінічного досвіду може бути аргументом на користь застосування екстреної протистафілокової терапії. Можливі додаткові симптоми грампозитивного стафілококового сепсису, як-от підшкірні крововиливи (сугіляції), вторинні гнійничкові висипання. Великі підшкірні геморагії розцінюють як прогностично вкрай несприятливу ознаку.

Грамнегативний найгостріший сепсис пов'язаний з ендотоксином грамнегативних бактерій – ліпополісахаридом бактерійної стінки, що спричиняє периферичну судинну недостатність без ознак серцевої [4]. Характерний найгостріший початок із різким підйомом температури тіла, наступним падінням АТ і розвитком симптоматики шоку. На шкірі послідовно змінюються мармуровість, застійні колаптоїдні плями, котрі на кінцевій стадії хвороби можуть мати вигляд великих гіпостатичних («трупних») плям, а також внутрішньошкірні й підшкірні крововиливи. Добре помітна схожість грамнегативного та грампозитивного сепсису на цій стадії пояснюється розвитком шоку з переважанням у клінічній картині його симптомів.

Класичним прикладом найгострішого грамнегативного сепсису є сепсис менінгококової етіології. Менінгококова інфекція може супроводжуватися характерним геморагічним висипом, який є ознакою її генералізації – менінгококемії. Проте ознакою розвитку менінгококового сепсису сама менінгококемія ще не є, адже вона може мати доброякісний перебіг і тоді, крім помірної гарячки й геморагічного висипу при задовільному чи середньотяжкому стані, інших проявів хвороби не буде. Прогноз у такому випадку сприятливий, особливо в разі призначення антибіотика з групи β -лактамів. Але ситуація може різко змінитися, якщо при появі менінгококемії розвиваються симптоми інфекційно-токсичного шоку. Тоді й формується сепсис як ускладнення генералізованої стадії менінгококової інфекції.

Найчастішою клінічною формою є **гострий сепсис**. Як і найгостріший, він може бути спричинений грампозитивними та грамнегативними збудниками. Грампозитивний

гострий сепсис має загалом клінічно різноманітніший і відносно сприятливіший перебіг, ніж грамнегативний, і реєструється приблизно в 3 рази частіше [4]. Можливий етіологічно змішаний варіант (mixedsepsis), коли виявляються два й більше збудників, які можуть належати до різних класів грампозитивних і грамнегативних бактерій, що цілком відповідає поліетіологічній природі сепсису.

Головним клінічним проявом гострого сепсису, незалежно від етіології, є гарячка. Хоча гектична гарячка належить до класичних проявів сепсису, її можна спостерігати не більш ніж у третини хворих переважно в завершальному септикопемічному періоді хвороби. Проте вона може проявлятися з першого дня, якщо розвивається первинна септицемія чи септикопемія. Практично можливі всі інші (крім febris hectica) варіанти температурних кривих і навіть повна відсутність гарячки (афебрильний сепсис).

Шкірні прояви при гострому сепсисі включають гнійні (переважно гнійничкові) висипання, особливо на шкірі обличчя; геморагічні некрози; дрібноміхурцевий (міліарний) висип.

Гнійні/гнійничкові ураження шкіри (фурункули, панариції, пароніхії, гнійничкові вогнища на верхній губі та підборідді при сепсисному синус-тромбозі) є переважно первинними гнійно-запальними процесами, що вказують на джерело й характер сепсисної (кокової) інфекції. Можливі й вторинні гнійно-запальні шкірні прояви на тлі розвинутого сепсису як результат дисемінації гнійної інфекції з первинного чи вторинних сепсисних вогнищ.

Геморагічні некрози є одним із проявів сепсисної гіперкоагуляції безпосередньо в судинах шкіри. Вони можуть локалізуватися на дистальних ділянках кінцівок, пальцях, міжпальцевих складках, тильних і долонних поверхнях кистей і стоп. Геморагічні некрози мають вигляд утворень діаметром 3-7 мм, не характеризуються множинністю й не обов'язково супроводжуються вираженою болючістю, тому частіше є видимими, ніж виявляються.

Міліарний висип – дуже характерний клінічний елемент гострого сепсису. Це дрібний (утворення діаметром близько 1 мм) везикульозний висип, розташований у місцях із тонкою шкірою (нижня частина грудей, верхня частина живота, пахвові ділянки). Колір умісту везикул злегка жовтуватий або прозорий, тому на загальному тлі вони не виділяються, через що є видимими ще частіше, ніж геморагічні некрози на дистальних ділянках кінцівок.

Ураження внутрішніх органів є запальними процесами, котрі спричинені бактеріями чи грибами – збудниками гострого сепсису. Вони можуть бути первинними, як-от пневмонія, міокардит, пієлонефрит, генітальні запальні процеси, гнійний холецистит, менінгіт, остеомиєліт, з яких формується первинне запальне сепсисне вогнище. Проте значно частіше запальні процеси внутрішніх органів за гострого сепсису розвиваються на завершальній септикопемічній стадії, оскільки по суті є метастатичними запальними вогнищами.

При гострому сепсисі спостерігається помірне збільшення розмірів печінки за результатами ультразвукового дослідження (УЗД), але без клінічних ознак гострого гепатиту. Його частота як ускладнення гострого сепсису низька – близько 0,5 % [7]. Цей факт різко контрастує з твердженнями прибічників синдромальної системно-запальної теорії сепсису про те, що в пацієнтів відбувається

регулярна транслокація бактерій і ендотоксинів із кишечника («пасаж бактерій через епітелій слизової оболонки кишки в портальну систему й системний кровоток із посиленням ендотоксинемії, ушкодженням печінки та пригніченням імунітету») [12, 13]. Оскільки венозна кров відтікає від кишечника безпосередньо через портальну систему, тобто фактично через печінку, то при регулярній транслокації кишкових бактерій через печінку гострий гепатит із жовтяницею спостерігався би при сепсисі не рідше, ніж сепсисна пневмонія. Попри ефективний термін «транслокація», переміщення кишкових бактерій у печінку при сепсисі, безперечно, не правило, а виняток.

Особливим інфекційним захворюванням, проміжним між сепсисом і хронічними інфекціями, є **хроніосепсис**. Незважаючи на його назву, це не хронічний сепсис, адже його клінічна картина та перебіг не відповідають ані клінічній симптоматиці, ані клінічній динаміці сепсису. Це хронічна, переважно тяжка інфекція з переважанням аутоімунних, алергічних, колагенозоподібних та інших процесів. Назва «хроніосепсис» запропонована професором В.Г. Бочоришвілі із застереженням, що при всій її можливій неочевидності більш відповідного терміна поки не знайдено [7].

Як хроніосепсис фігурував інфекційний, або септичний, ендокардит – запальне ураження клапанних структур і пристінкового ендокарда, зумовлене прямим проникненням збудників, яке найчастіше має перебіг на кшталт сепсису: гострий або підгострий, із циркуляцією збудників у крові, емболіями, імунопатологічними змінами й ускладненнями [14].

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), сепсис позначений шифрами A40, A41, A41.0-A41.9. Усі шифри в МКХ-10 визначені як септицемія уточненої й не уточненої етіології. Етіологія сепсису позначена тільки як бактерійна, грибова не згадується. Чому термін «сепсис» замінено на «септицемія», в тексті не пояснюється. На жаль, розуміння сепсису як септицемії бактерійної чи не уточненої етіології відповідає застарілим уявленням про захворювання на рівні першої половини ХХ століття. Сподіваємося, це упущення буде враховане в МКХ-11.

Лікування. Терапія сепсису має бути своєчасною, комплексною й активною. Найперше проводять санацію первинного септичного вогнища (розтин і дренування абсцесу, видалення хворих зубів). За потреби здійснюють хірургічне лікування вторинних гнійних вогнищ. Окрім хірургічної санації, слід удаватися до таких лікувальних заходів: пригнічення збудників та їхніх токсинів, протеолітичних ферментів, імунна реставрація, призначення антикоагулянтів, пасивна імунотерапія, екстракорпоральна детоксикація. Після встановлення збудника слід якомога раніше почати етіотропне лікування. Важливо визначити чутливість збудника до антибактерійних препаратів.

Золотим стандартом лікування сепсису є використання антибіотиків у найвищих фармакопейних дозах, а β-лактамів (пеніциліни, цефалоспорини, монобактами, карбапенеми) – в мегадозах, які більші за найвищі фармакопейні в 5 або 10 разів. Протисепсисна антибіотикотерапія має тривати до нормалізації температури тіла й додатково ще в межах 5 діб. Повна відміна антибіотиків здійснюється тільки після ліквідації всіх сепсисних запальних вогнищ.

Оскільки етіотропна терапія не гарантує успіху відразу, то має бути передбачений другий ряд антибіотиків, а також резервний препарат.

У всіх випадках імунної недостатності спостерігається дефіцит Т-клітинної ланки імунітету й ендогенної продукції ІЛ-2, тому для лікування вторинної імунної недостатності має бути застосований функціональний аналог ІЛ-2 ронколейкін (в Україні не представлений) чи аналогічний засіб [15].

З огляду на те що при сепсисі завжди розвивається тромбогеморагічний синдром, хворим призначають гепарин. Що тяжча інтоксикація, то більше слід вводити гепарину (20-80 тис. ОД/добу). За умови дуже тяжкого перебігу краща рівномірна (безперервна) гепаринізація, при якій препарат вводять щогодини крапельно з розчином глюкози. Гепаринізацію здійснюють під контролем клінічних проявів і тромбоеластограми, а також інших показників системи згортання крові. Різко виражений геморагічний синдром є протипоказанням до застосування гепарину. Призначаються також препарати, що пригнічують протеоліз (апротинін), у дозі 20-40 тис. ОД/добу.

При лейкопенії використовують засоби, що стимулюють лейкопоез (пентоксил, рибонуклеїнова кислота тощо). Застосовують і специфічні препарати, що містять протистафілококові антитіла, – імуноглобулін і плазму. Людський протистафілококовий імуноглобулін вводять у дозі 20-30 МО/кг через день, курс лікування – 3-5 ін'єкцій. Швидший ефект дає внутрішньовенне введення протистафілококової плазми в дозі 4-6 мл/кг. Можна використовувати плацентарний імуноглобулін, який також містить протистафілококові антитіла. Гетерогенний протистафілококовий імуноглобулін характеризується великою концентрацією антитіл, однак його застосування при сепсисі небажане через можливість алергічних реакцій на чужорідний білок. Для лікування сепсису, зумовленого грамнегативними мікроорганізмами, останніми роками застосовують препарат, який містить моноклональні антитіла проти ендотоксину грамнегативних бактерій. У разі розвитку септичного шоку проводять відповідний комплекс заходів.

Цілком очевидно, що неправильне розуміння природи сепсису може негативно позначитися на результатах лікування. На підтвердження цього наводимо витяг із медичної картки стаціонарної хворої.

Клінічний випадок. Хвора С., 24 роки, проживає в Тернополі. Ушпиталена в обласну психоневрологічну лікарню 11.07.2018 із діагнозом «Менінгіт?». Захворіла 25.06.2018, коли вперше звернула увагу на збільшений помірно болісний задньошийний лімфатичний вузол ліворуч. Із 29.06.2018 почала турбувати підвищена температура тіла (37,2-37,6 °С), яка зберігалася протягом наступного тижня. 2.07.2018 уперше була оглянута сімейним лікарем, який діагностував гостру респіраторну вірусну інфекцію та призначив амоксицилін/клавуланат (?) у стандартній добовій дозі й Лімфоміозот.

Через 3 доби температура тіла періодично стала підвищуватися до 39-40 °С. Такі епізоди гіперпірексії відзначалися декілька разів на добу та супроводжувалися остудою й інтенсивним потінням. Водночас хвору турбував сильний головний біль. Повторно була оглянута лікарем, який на підставі зазначених даних, а також сумнівної ригідності

потиличних м'язів запідозрив менінгіт і скерував пацієнтку до спеціалізованого лікувального закладу. Значне збільшення задньошийного лімфатичного вузла ліворуч лікар проігнорував.

Стан при ушпиталенні тяжкий, зумовлений інтоксикацією: відзначалися млявість, сонливість, обмеження рухів у шії через болючість, фебрильна гарячка до 38,0-39,5 °С. Візуально на шії ліворуч помітний збільшений задньошийний лімфатичний вузол діаметром до 3,0 см; при пальпації щільний, болісний. Праворуч задньошийні лімфатичні вузли дрібні, діаметром до 0,5 см, безболісні. Інші групи лімфатичних вузлів не збільшені. Слизова оболонка ротоглотки помірно гіперемована, мигдалики не збільшені, нальоту немає.

Із боку легень і серця патологічних змін не виявлено, хоча відзначено фізіологічну тахікардію, що відповідала температурі тіла. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, під час якої встановлено, що печінка виступає з-під краю реберної дуги по середньоключичній лінії на 2,0 см, має щільно-еластичну консистенцію, не болісна. Селезінка не пальпується. Випорожнення оформлені, сечовипускання не порушене.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 128 г/л, еритроцити – 3,94 Т/л, лейкоцити – 12,0 Г/л, ШОЕ – 22 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 23 %, сегментоядерні нейтрофіли – 59 %, лімфоцити – 13 %, моноцити – 3 %, еозинофіли – 2 %. Загальний аналіз сечі – без особливостей.

Біохімічне дослідження крові: загальний білірубін – 22 мкмоль/л, АЛТ – 0,44 ммоль/л × год, АСТ – 0,63 ммоль/л × год, тимолова проба – 3,5 од., сечовина – 5,2 ммоль/л, креатинін – 0,09 ммоль/л.

Протягом 3 днів стаціонарного лікування було виконано спинномозкову пункцію, магнітно-резонансну томографію головного мозку, проведено консультації хірурга й гематолога. При цьому жодних об'єктивних даних на користь органічного ураження головного мозку й мозкових оболонок не було. УЗД та пункція задньошийного лімфатичного вузла ліворуч не вказували на наявність у ньому гною.

Результати дослідження крові на показники системних ревматологічних захворювань негативні. Методом імуноферментного аналізу в крові виявлено ІgG до герпесвірусів (HSV-1/2, EBV, CMV), токсоплазм і вірусу краснухи в помірно підвищених титрах за відсутності відповідних Іg M. Рівень прокальцитоніну становив 11,5 нг/мл, тобто істотно перевищував допустимий (0,5-1,8 нг/мл). За результатами посіву крові на стерильність виділений *Staphylococcus epidermidis*.

Із діагнозом «Задньошийний лімфаденіт ліворуч» 13.07.2018 пацієнтка була переведена в хірургічне відділення університетської клінічної лікарні.

УЗД лімфатичних вузлів шії: на задньобічній поверхні шії ліворуч виявлено спаяні лімфатичні вузли розміром 35 × 15 мм без вогнищ розрідження. При УЗД органів черевної порожнини 14.07.2018 у верхньозадньому латеральному сегменті печінки відзначалося гіпоехогенне вогнище діаметром 30 мм, у проекції – п'ять порожнин, діаметром до 5 мм. У парамедіанному сегменті лівої частки печінки виявлено чотири гіпоехогенні вогнища діаметром 5-12 мм. У паренхімі селезінки – гіпоехогенні вогнища діаметром до 5 мм.

Дані комп'ютерної томографії шії, органів грудної та черевної порожнини і заочеревинного простору: по задній бічній поверхні шії ліворуч відзначалося утворення

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

розміром 32 × 18 мм із чітким нерівним контуром, що мало нерівномірно потовщену капсулу (до 3-5 мм), яка інтенсивно накопичувала контрастну речовину. На бічних поверхнях шиї з обох боків помітно лімфатичні вузли діаметром до 10 мм.

У легенях вогнищевих та інфільтративних тіней не було. У середостінні додаткових утворень і збільшення лімфатичних вузлів не виявлено.

Структура печінки неоднорідна через множинні гіподенсивні округлі утворення без чітких контурів, які накопичували контрастну речовину на периферії. Внутрішньої позапечінкові протоки не розширені. У селезінці після внутрішньовенного посилення в портальну фазу контрастування візуалізувалися множинні гіподенсивні ділянки діаметром до 5 мм.

Жовчний міхур: уміст однорідний, стінка не потовщена. Підшлункова залоза: контури чіткі. Щільність звичайна, структура однорідна, розміри звичайні. Парапанкреатична клітковина не змінена.

Нирки: розташовані типово, структура паренхіми однорідна, щільність звичайна. Чашково-мискові системи не розширені, рентгеноконтрастних конкрементів не виявлено. Паранефральна клітковина не змінена.

Висновок: великий одиничний абсцес по задньобічній поверхні шиї ліворуч, дрібні множинні абсцеси в печінці та селезінці.

Хвора була консультована фтизіатром, онкологом, ревматологом, гінекологом і повторно гематологом: туберкульоз, дифузні захворювання сполучної тканини, запальні захворювання матки та придатків, а також лімфопроліферативні захворювання виключені.

17.07.2018 здійснено оперативне видалення лімфатичного вузла: після асептичної обробки операційного поля зроблено лінійний розріз шкіри, лімфатичний вузол видалений тупим і гострим шляхами. Унаслідок його розкриття отримано близько 10 мл рідкого гною.

Результат патологогістологічного дослідження: в представленому препараті виявлено картину гнійно-некротичного лімфаденіту. Бактеріологічне дослідження гною також засвідчило ріст *S. epidermidis*.

Незважаючи на успішно проведену операцію та постійну антибактерійну терапію (цефтріаксон/сульбактам, ципрофлоксацин, кларитроміцин, метронідазол у середньотерапевтичних дозах), загальний стан залишався тяжким, утримувалася фебрильна гарячка, через що пацієнтка була переведена до відділення реанімації й інтенсивної терапії.

20.07.2018 був проведений консилиум за участю хірургів, анестезіологів-реаніматологів, онколога, гематолога, інфекціоніста, імунолога, в ході якого неодностайно дійшли такого висновку: «Генералізована інфекція неуточненої етіології. Ускладнення – синдром системної запальної відповіді». Тоді як інфекціоніст записав окрему думку: «Гострий сепсис, можливо, стрептококової етіології (*S. epidermidis*), стадія септикемії: задньобічний лімфаденіт ліворуч, множинні абсцеси печінки та селезінки».

Лікування було скориговано. Антибактерійна терапія: меропенем 1,0 г внутрішньовенно 3 рази на добу, гатифлоксацин 0,8 г внутрішньовенно 1 раз на добу, ванкомицин 1,0 г внутрішньовенно 2 рази на добу, флуконазол

0,4 г на добу; людський імуноглобулін G; інфузійна дезінтоксикаційна та симптоматична терапія.

Протягом 1 тижня зазначеного лікування загальний стан хворої суттєво покращився, температура тіла нормалізувалася. Рівень прокальцитоніну знизився до 2 нг/мл. УЗД печінки та селезінки засвідчило регрес абсцесів. Пробувши в стаціонарі сумарно 29 діб, пацієнтка в стані одужання була виписана додому. Хірург усе ж частково врахував позицію інфекціоніста, встановивши остаточний діагноз: «Септицемія стрептокової етіології (*S. epidermidis*): задньобічний лімфаденіт ліворуч (оперативно видалений 17.07.2018), множинні абсцеси печінки та селезінки».

Обговорення

Дуже схожий випадок у дитини був описаний у 2014 році І.В. Богадельниковим і співавторами [8].

Як видно з наведеного клінічного прикладу, діагноз сепсису можна було встановити на підставі характерних клінічних ознак (інтоксикація, особливості гарячки, наявність гнійних вогнищ у лімфатичному вузлі та паренхімі печінки й селезінки, котрі, ймовірно, сформувалися внаслідок гематогенного розповсюдження збудника), лабораторних показників, які вказували на значні запальні зміни, бактеріологічного виділення *S. epidermidis* із крові, а пізніше – з гнійного відокремлюваного, отриманого з видаленого шийного лімфовузла.

У хворої розвинулася друга стадія сепсису – септикемія, адже були сформовані вторинні гнійні вогнища в печінці та селезінці. Проте згідно з МКХ-10 діагноз сепсису визначений лише як септицемія уточненої чи неуточненої бактерійної етіології. Тому хірург вимушений був установити кінцевий діагноз «Септицемія», хоча він і не відповідав тодішнім клінічним проявам хвороби.

Протягом перших днів захворювання спостерігалася періодична гектична гарячка, що супроводжувалася симптомами інтоксикації, запальними змінами показників периферичної крові, хоча УЗД та пункція лімфатичного задньобічного вузла, збільшеного на той час до 3 см у діаметрі, не підтвердили наявності у ньому гною. Проте відповідно до законів інфектології, коли в початковій фазі хвороби є первинно сформоване сепсисне вогнище (в описаному випадку – лімфовузол), то сепсисна бактеріємія настає час від часу. Клінічно такі періоди супроводжувалися наростанням гарячки й інших проявів інтоксикації та чергувалися з періодами зниження температури тіла й тимчасового покращання загального стану. Фактично це було початком сепсису – стадією септикемії. Вона триває досить недовго (в середньому 7-10 діб), оскільки кров не є середовищем, сприятливим для тривалого перебування мікроорганізмів. Тому збудник може вижити тільки тоді, коли зафіксується в тканинах [9], тобто сформуються вторинні гнійні вогнища. Це відбувається на стадії септикемії, котра свідчить не лише про певну тривалість процесу, але й про терапевтично задавнену септицемію. На цій стадії процес самостійно не зупиняється та без серйозного лікування має летальний вислід, адже сепсис характеризується самопідтримуваним механізмом розвитку [4, 8], тобто є ациклічним інфекційним процесом. У такому разі періоди загострень чергуються з періодами ремісії, ерадикація збудника ніколи не настає [16-18].

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

Окремо варто зупинитися на частій неадекватній оцінці нефахівцями титрів IgG до герпесвірусів (HSV-1/2, EBV, CMV) і токсоплазм. Так, у представленій хворій титри IgG до герпесвірусів трохи перевищували референтні значення. Як відомо, герпесвірусами інфіковані практично всі представники нашої популяції. У відповідь на зараження імунна система реагує виробленням специфічних антитіл. У разі первинного інфікування спочатку синтезується велика кількість IgM, які визначаються в крові через 1-2 тижні після проникнення вірусу в організм, досягаючи максимуму на 4-6-му тижні, надалі їх титр знижується протягом кількох тижнів до 6 місяців і потім не визначається. IgG можна виявити в крові через 2-3 тижні після зараження, з наростанням титрів протягом кількох тижнів. За відсутності рецидивів вони знижуються, але залишаються в крові в позитивних титрах протягом усього життя за латентного перебігу. Реактивація інфекції призводить до певного збільшення титру Ig G. При цьому також може підвищуватися титр IgM, але менше, ніж у разі первинного інфікування, проте наростання титрів спостерігається вже через 7-14 днів після настання загострення хвороби. Вторинне інфікування іншим серотипом вірусу відзначається значним зниженням вірулентності патогена в 15-250 разів, унаслідок чого клінічні прояви стерті, а рівень антитіл у сироватці крові може достовірно не змінитися. Тому помірно підвищений і навіть високий титр IgG до CMV і HSV-1/2 не можна трактувати як ознаку реактивації відповідної хронічної герпесвірусної інфекції. Те саме стосується й IgG до токсоплазм [19]. Водночас наявність IgG до вірусу краснухи свідчить лише про факт перенесеного захворювання (анамнестичні антитіла). Отже, результати описаного серологічного дослідження прогнозовані й особливої діагностичної цінності не становлять.

Принагідно відзначимо й часте трактування підвищеного рівня прокальцитоніну як мало не патогномонічної ознаки сепсису. Значне зростання цього показника, позбавлене будь-якої специфічності, вказує винятково на наявність тяжкої інтоксикації, як правило, бактерійної етіології. Тому рівень прокальцитоніну зростає при якій завгодно тяжкій бактерійній інфекції – менінгіті, пневмонії, флегмоні, пієлонефриті тощо.

Для успішного лікування на стадії септицемії, крім потужної антибактерійної й іншої терапії, необхідна ліквідація первинного вогнища. Цей метод був визначений іще в часи Гіппократа в медичному законі «*Ubi pus – ibi incisio*» («Де гній – там розріз»). На жаль, у представленому клінічному випадку до нього вдалися надто пізно – тільки після того, як періодична фебрильна гарячка змінилася постійною гіпертермією, розміри периферичного задньощийного лімфовузла ліворуч зросли ще значніше та було підтверджено його нагноєння, сформувалися численні вторинні абсцеси в печінці й селезінці, тобто на стадії септикопемії.

На щастя, після усунення «материнського» гнійного вогнища та призначення обов'язкової при сепсисі потужної та тривалої антибіотикотерапії хвора благополучно одужала. Цей клінічний випадок є ще одним непрямим підтвердженням неспроможності синдромальної гіпотези сепсису.

Висновки

Отже, визначаючи наріжним каменем при сепсисі «системність» запальної відповіді у вигляді цитокінових порушень, автори відповідної концепції змушені

визнавати етіологічними факторами практично всі збудники інфекційних захворювань, які закономірно мають перебіг із підвищенням активності цитокінів у сироватці крові. Не применшуючи значення цих компонентів запалення, варто звернути увагу на те, що не тільки віруси та найпростіші ніколи не спричиняють сепсис [4-8, 16], але й усі небактеріємичні збудники (клостридії ботулізму та правця, бордетели кашлюка, дифтерійні палички, холерні вібріони тощо) не бувають етіологічними факторами цього захворювання, хоча й зумовлюють тяжкі системні реакції, що супроводжуються підвищенням рівня прозапальних цитокінів. Оманливість зазначеної теорії полягає ще й у трактуванні запалення як системного, тобто генералізованого явища. Біологічна мета будь-якого інфекційного запалення – це локалізація, тобто обмеження певним місцем, не допускання поширення збудника. Тому якщо йдеться про системний процес, то це аж ніяк не запалення, а щось геть інше. Хоча варто визнати, що системне запалення може стосуватися передусім процесу асептичного чи автоімунного.

Основні положення синдромальної концепції сепсису зазнавали різючих змін. Зокрема, група експертів у галузі інтенсивної терапії, інфекційних хвороб, хірургії та пульмонології 2014 року запропонувала запровадити в клінічну практику нові визначення. З огляду на критерії сепсису ACCP/SCCM (1991) і дані робочої групи міжнародних медичних товариств (2001), був розроблений документ, який дістав назву «Третій міжнародний консенсус із визначення сепсису та септичного шоку (Sepsis-3)». Унаслідок цього 2016 року групою дослідників Sepsis-3 для швидкої оцінки сепсису й тяжкості відповідних порушень замість SIRS було запропоновано користуватися шкалою SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment) або qSOFA (quick SOFA) як спрощеною версією та первинним способом виявлення пацієнтів із високим ризиком несприятливого висліді хвороби. При цьому підвищення бальності за qSOFA мало би спонукати клініциста до пошуку інфекції, поглиблення обстеження пацієнта, проведення ретельного моніторингу. Критерії SIRS було визнано нераціональними й такими, що мають багато обмежень [20, 21]. У цьому самому році на 45-му конгресі SCCM було заявлено, що використання двох або трьох критеріїв SIRS для виявлення сепсису є марним. А qSOFA мало би значно спростити оцінку SOFA, що містить три критерії без очікування лабораторних показників зі включенням порушення свідомості. Так, індекс quick ураховує парціальний тиск кисню, частку вдихуваного кисню, число тромбоцитів, бали за шкалою коми Глазго, рівні білірубіну та креатиніну, ступінь гіпотензії.

Однак і цю концепцію неабияк розкритикували. Уже 2018 року було опубліковано результати 38 багатоцентрових досліджень, які включали загалом понад 385 тис. пацієнтів; ці дані переконливо доводять погану чутливість і помірну специфічність критеріїв qSOFA [22]. Отож синдромальну концепцію сепсису інакше як конфуз охарактеризувати складно. Проблема полягає ще й у тому, що пропозиція відмовитися від симптомів SIRS зумовила розчарування медичної спільноти, оскільки базовим для більшості національних і міжнародних рекомендацій стало визначення ACCP/SCCM 1991 року. Тому погляди науковців на сепсис сьогодні різні, як ніколи.

Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic

L.D. Todoriko, I.O. Semianiv

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Conflict of interest: none

OBJECTIVE. The purpose of our comprehensive analysis is to assess the prospects for the effects of the interaction between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and tuberculosis (TB) and to strategize the risks of spreading TB infection in a coronavirus pandemic.

MATERIALS AND METHODS. Test access to full-text and abstract databases was used.

RESULTS AND DISCUSSION. An analysis of the available literature has shown that a 3-month lockdown and a long 10-month recovery worldwide could lead to an additional 6.3 million TB cases and another 1.4 million TB deaths between 2020 and 2025. On average, the detection of TB in Ukraine decreased by 27.4 %, and the incidence of TB among children decreased by 34.5 %. This is an alarming figure because we know very well that within 6 months the number of patients with TB has not decreased, they simply stopped being detected. In addition, COVID-19 may accelerate the activation of latent TB infection and thus increase the number of active cases.

CONCLUSIONS. The overall incidence of TB in 2021 will increase to the level that was last observed between 2013 and 2016. The epidemiological indicators of TB control are expected to deteriorate for at least 5-8 years due to the COVID-19 pandemic. Long-term results can be strongly affected by the rate of short-term recovery. Priority should be given to all governments, during a pandemic, to ensure the continuity of basic health care, including the implementation of national TB programs.

KEY WORDS: tuberculosis, COVID-19, epidemiology, pandemic.

Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19

Л.Д. Тодоріко, І.О. Сем'янів

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Конфлікт інтересів: відсутній

МЕТА. Оцінювання наслідків взаємодії між коронавірусною хворобою (COVID-19) і туберкульозом (ТБ) та подальшої тактики щодо ризиків поширення туберкульозної інфекції в сучасних умовах пандемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Був використаний тестовий доступ до повнотекстових і реферативних баз даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Комплексний аналіз доступних літературних джерел показав, що в усьому світі 3-місячний локдаун і тривале 10-місячне відновлення можуть зумовити додаткові 6,3 млн випадків ТБ та ще 1,4 млн смертей від ТБ у період між 2020 і 2025 роками. У середньому виявлення ТБ в Україні зменшилося на 27,4 %, а захворюваність на ТБ серед дітей знизилася на 34,5 %. Це тривожні цифри, оскільки ми добре знаємо, що протягом півроку пацієнтів із ТБ не стало менше, їх просто перестали виявляти. Крім того, COVID-19 може прискорити активацію латентної туберкульозної інфекції та збільшити таким чином кількість активних випадків.

ВИСНОВКИ. Загальна захворюваність на ТБ у 2021 році зросте до рівня, котрий востаннє спостерігався між 2013 і 2016 роками. Передбачається погіршення щонайменше на 5-8 років епідеміологічних показників щодо контролю над ТБ через пандемію COVID-19. На довгострокові результати може сильно вплинути темп короточасного відновлення. Пріоритетом для всіх урядів у період пандемії має бути забезпечення безперервності надання основних медичних послуг, включаючи виконання національних програм протидії ТБ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, COVID-19, епідеміологія, пандемія.

Особенности течения туберкулеза в условиях пандемии COVID-19

Л.Д. Тодорико, И.А. Семянни

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы

Конфликт интересов: отсутствует

ЦЕЛЬ. Оценка последствий взаимодействия между коронавирусной болезнью (COVID-19) и туберкулезом (ТБ) и дальнейшей тактики в отношении рисков распространения туберкулезной инфекции в современных условиях пандемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был использован тестовый доступ к полнотекстовым и реферативным базам данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Комплексный анализ доступных литературных источников показал, что во всем мире 3-месячный локдаун и длительное 10-месячное восстановление могут обусловить дополнительные 6,3 млн случаев ТБ и еще 1,4 млн смертей от ТБ в период между 2020 и 2025 годами. В среднем выявление ТБ в Украине уменьшилось на 27,4 %, а заболеваемость среди детей снизилась на 34,5 %. Это тревожные цифры, поскольку мы хорошо знаем, что в течение полугода пациентов с ТБ не стало меньше, их просто перестали выявлять. Кроме того, COVID-19 может ускорить активацию латентной туберкулезной инфекции и увеличить таким образом количество активных случаев.

ВЫВОДЫ. Общая заболеваемость ТБ в 2021 году возрастет до уровня, который в последний раз наблюдался между 2013 и 2016 годами. Предполагается ухудшение минимум на 5-8 лет эпидемиологических показателей по контролю над ТБ из-за пандемии COVID-19. На долгосрочные результаты может сильно повлиять темп кратковременного восстановления. Приоритетом для всех правительств в период пандемии должно быть обеспечение непрерывности предоставления основных медицинских услуг, включая выполнение национальных программ противодействия ТБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, COVID-19, эпидемиология, пандемия.

Respiratory tract infections (RTIs) remain the top cause of morbidity and mortality from infectious diseases worldwide [1, 16]. Until the end of December 2019, just three pathogens featured on the World Health Organization (WHO) Blueprint priority list for research and development: severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus (MERS-CoV) and *Mycobacterium tuberculosis*. In January 2020, SARS-CoV-2, the cause of coronavirus disease (COVID-19), was added to the priority list [2, 12, 26]. Since then, SARS-CoV-2 has spread outside China to all continents causing death and economic disruption, and considerable concern among national, regional, and international communities. The social and psychological impact of the epidemic has been compounded by the need for strict social distancing, and the rapid spread of information and misinformation via both mainstream media and social media. Even more alarming is the disruption caused to global health services [7, 28].

Governments of high tuberculosis (TB) burden countries need to ensure the continuity of TB services in the time of COVID-19. This includes being proactive to protect the most vulnerable, including protection against economic hardship, isolation, stigma and discrimination. The global response needs to identify and mitigate potential risks to the critical mission of tackling TB (and other RTIs) [8, 29]. This includes identifying how the capabilities and infrastructure can be adapted to strengthen the response to COVID-19 and allow flexibility in programmes to enable countries to respond at pace to the evolution of COVID-19 [14, 20].

As the COVID-19 pandemic spreads into high TB burden settings, countries must put in place strategies to ease pressure on health systems and to mitigate disruption

in routine health services. The current social distancing and stay-at-home measures make it particularly challenging for TB programmes to provide diagnosis, treatment and care for communities affected by TB [6, 18].

The COVID-19 pandemic has currently overtaken every other health issue throughout the world. There are numerous ways in which this will impact existing public health issues. Here we reflect on the interactions between COVID-19 and TB, which still ranks as the leading cause of death from a single infectious disease globally [4, 10]. There may be grave consequences for existing and undiagnosed TB patients globally, particularly in low and middle income countries where TB is endemic and health services poorly equipped.

TB control programmes will be strained due to diversion of resources, and an inevitable loss of health system focus, such that some activities cannot or will not be prioritised [9, 31]. This is likely to lead to a reduction in quality of TB care and worse outcomes. Further, TB patients often have underlying comorbidities and lung damage that may make them prone to more severe COVID-19. The symptoms of TB and COVID-19 can be similar, with for example cough and fever. Not only can this create diagnostic confusion, but it could worsen the stigmatization of TB patients especially in low and middle income countries, given the fear of COVID-19 [9, 17].

What is the potential impact of short-term lockdowns on TB incidence and mortality over the next 5 years? For illustration, figure shows the dynamics of TB incidence and mortality resulting from a 2-month lockdown followed by a 2-month restoration period (red curve), and the worst-case scenario of a 3-month lockdown followed by 10-month restoration. Table 1 shows estimates for the excess TB burden,

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

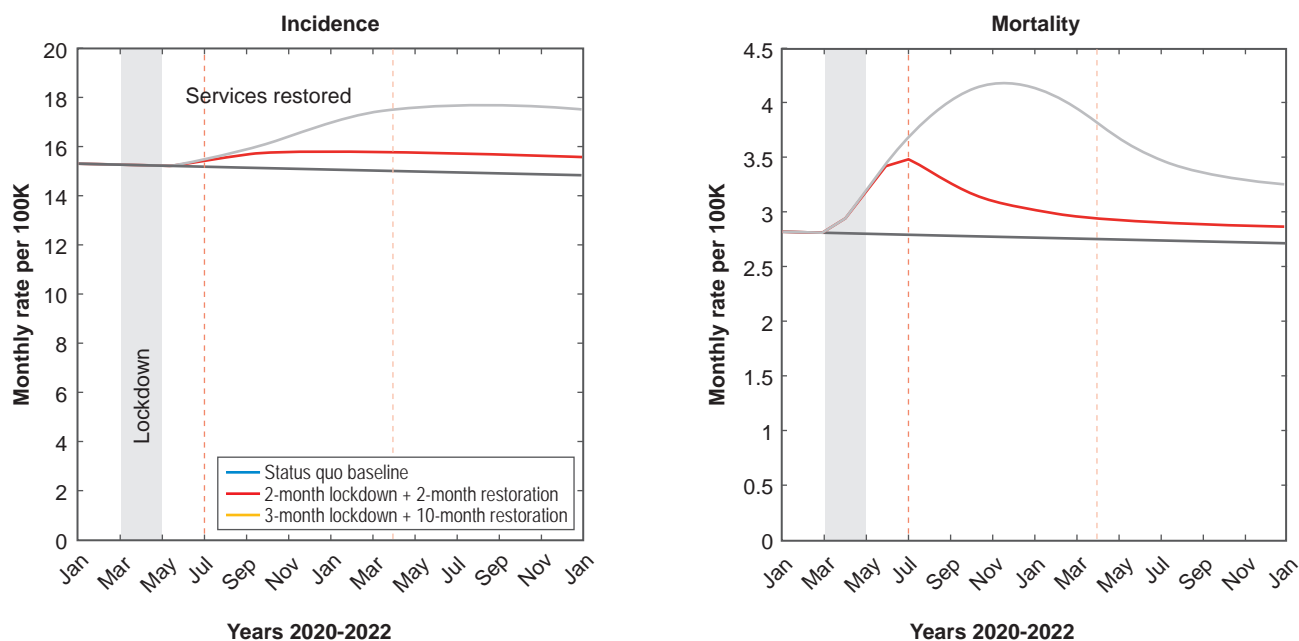


Fig. Dynamics of TB incidence and mortality following a COVID-19 lockdown

in each of the country settings. These results illustrate that it can take years for TB burden to return to pre-lockdown levels: the resulting excess TB cases and deaths can represent substantial setbacks in ending TB control in each country [27].

While stringent COVID-19 responses may only last months, they would have a lasting impact on TB in high-burden settings, through their effect mainly on TB diagnosis and treatment.

Globally, a 3-month lockdown and a protracted 10-month restoration could lead to an additional 6.3 million cases of TB between 2020 and 2025, and an additional 1.4 million TB deaths during this time.

As such, global TB incidence and deaths in 2021 would increase to levels last seen in between 2013 and 2016 respectively – implying a setback of at least 5 to 8 years in the fight against TB, due to the COVID-19 pandemic. Long-term outcomes can be strongly influenced by the pace of short-term recovery [22].

Each month taken to return to normal TB services would incur, in India, an additional 40,685 deaths between 2020 and 2025; in Kenya, an additional 1,157 deaths; and in Ukraine, an additional 137 deaths over this period.

To recover the gains made over last years through increased efforts and investments in TB, it is important to have supplementary measures and resources to reduce the accumulated pool of undetected people with TB. Such measures may include ramped-up active case-finding, alongside intensive community engagement and contact tracing to maintain awareness of the importance of recognizing and responding to symptoms suggestive of TB, using digital technology and other tools. Securing access to an uninterrupted supply of quality assured treatment and care for every single person with TB will be essential. Notifications will provide a helpful approach for monitoring the progress of such supplementary efforts [9].

Below you can see the comparing data of the incidence of TB on the first half of 2020 and first half of 2019 (table 2).

Таблиця 1. Model-estimated impact for the excess TB cases and deaths that would occur in each country, as a result of the COVID-19 response

Country	Excess cases between 2020-2025 (% increase)		Excess deaths between 2020-2025 (% increase)	
	2-month lockdown + 2-month recovery	3-month lockdown + 10-month recovery	2-month lockdown + 2-month recovery	3-month lockdown + 10-month recovery
India	5140,370 (3.55 %)	1,788,100 (12.32 %)	151,120 (5.70 %)	511,930 (19.31 %)
Kenya	12,154 (1.51 %)	40,992 (5.08 %)	4,873 (2.15 %)	15,800 (6.99 %)
Ukraine	2,348 (1.19 %)	7,589 (9.86 %)	455 (2.40 %)	1,578 (8.31 %)
Global	1,826,400 (3.1 %)	6,331,100 (10.7 %)	342,500 (4.00 %)	1,367,300 (16.0 %)

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2. Incidence of active TB, including relapse, among the entire population of Ukraine in the first half of 2020 compared to the same period in 2019

Administrative area	In general				Comparing the first half of 2020 and first half of 2019
	Absolute numbers		Per 100 thousand population		
	2019	2020	2019	2020	
Autonomous Republic of Crimea	–	–	–	–	–
Vinnitska	434	280	27.7	18.2	-34.3 %
Volynska	361	295	34.9	28.7	-17.8 %
Dnipropetrovska	1189	1096	36.8	34.5	-6.2 %
Donetska	694	567	36.0	29.8	-17.2 %
Zhytomyrska	455	265	36.9	21.9	-40.7 %
Zakarpatska	475	382	37.8	30.5	-19.3 %
Zaporizka	644	412	37.4	24.4	-34.8 %
Ivano-Frankivska	379	213	27.6	15.6	-43.5 %
Kyivska	730	507	41.7	28.6	-31.4 %
Kirovohradska	375	299	39.5	32.3	-18.2 %
Luhanska	229	170	33.0	24.8	-24.8 %
Lvivska	884	611	35.2	24.5	-30.4 %
Mykolaivska	406	272	35.6	24.3	-31.7 %
Odeska	1670	1194	70.4	50.5	-28.3 %
Poltavska	382	281	27.2	20.4	-25.0 %
Rivnenska	356	207	30.7	18.0	-41.4 %
Sumska	370	248	33.9	23.3	-31.3 %
Ternopil'ska	252	130	24.0	12.6	-47.5 %
Kharkivska	666	493	24.9	18.7	-24.9 %
Khersonska	420	306	40.2	29.8	-25.9 %
Khmelnytska	381	266	30.0	21.3	-29.0 %
Cherkaska	363	288	29.8	24.2	-18.8 %
Chernivetska	198	101	21.9	11.2	-48.9 %
Chernihivska	334	251	33.0	25.5	-22.7 %
Kyiv	724	466	25.0	15.9	-36.4 %
Sevastopol	–	–	–	–	–
Ukraine	13 371	9 600	31.7	23.0	-27.4 %

On average, the detection of TB in Ukraine decreased by 27.4 % (table 2) and the incidence of TB among children decreased by 34.5 % (table 3). This is a worrying number, because we are well aware that within 6 months there have been no fewer patients with TB, they simply stopped being detected.

Meanwhile, more complex cases and ongoing processes will begin to be registered, and patients with bacterial excretion will endanger all contact persons without knowing their pathology. Here is a clear example of the future problem we will deal with in the coming years.

Now we would like to answer the important questions of the combination of TB and COVID-19.

COVID-19 could accelerate activation of dormant TB [28]. According to the WHO, dormant TB already affects a quarter

of the world's population. If the novel coronavirus activates a sizable proportion of these dormant infections, it could severely upset the global health and economic situation.

Many viruses, including SARS-CoV-2, cause a temporary immunosuppressive effect, which causes dormant bacterial infections to come back to life. This was the case with the Spanish flu pandemic of 1918-1920, which caused an increase in the number of lung TB cases. The highest death rate was in the patient subgroup, which had influenza with TB.

The 2009 H1N1 flu pandemic also showed the same trend, with poorer outcomes in patients coinfecting with TB or multidrug-resistant strains. Patients with SARS or MERS infections were also found to develop lung TB.

Are people with TB likely to be at increased risk of COVID-19 infection, illness and death [28]? While experience

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3. Incidence of children aged 0-17 years, including active TB, including its relapse, in the first half of 2020 compared to the same period in 2019

Administrative area	Children aged 0-17 years				Comparing the first half of 2020 and first half of 2019
	Absolute numbers		Per 100 thousand population		
	2019	2020	2019	2020	
Autonomna Respublika Krym	–	–	–	–	–
Vinnitska	19	15	6.7	5.3	-20.9 %
Volynska	7	11	2.9	4.6	+1,6 times
Dnipropetrovska	48	27	8.3	4.7	-43.4 %
Donetska	18	4	5.9	1.3	-4,5 times
Zhytomyrska	17	8	7.1	3.4	-2,1 times
Zakarpatska	13	10	4.5	3.4	-24.4 %
Zaporizka	29	23	9.9	7.9	-20.2 %
Ivano-Frankivska	12	6	4.3	2.2	-48.8 %
Kyivska	38	21	11.0	5.9	-46.4 %
Kirovohradska	10	12	6.0	7.3	+21.7 %
Luhanska	5	1	4.7	1.0	-4,7 times
Lvivska	21	12	4.3	2.5	-41.9 %
Mykolaivska	4	9	1.9	4.4	+2,3 times
Odeska	58	32	12.4	6.8	-45.2 %
Poltavska	5	4	2.1	1.7	-19.0 %
Rivnenska	8	3	2.9	1.1	-2,6 times
Sumska	12	3	7.1	1.8	-3,9 times
Ternopil'ska	4	2	2.0	1.0	-2,0 times
Kharkivska	22	21	5.1	4.9	-3.9 %
Khersonska	22	8	11.2	4.1	-2,7 times
Khmelnitska	3	1	1.3	0.4	-3,2 times
Cherkaska	11	15	5.5	7.7	+40.0 %
Chernivetska	2	2	1.1	1.1	=
Chernihivska	14	7	8.7	4.4	-49.4 %
Kyiv	16	12	2.9	2.1	-27.6 %
Sevastopol	–	–	–	–	–
Ukraine	418	269	5.5	3.6	-34.5 %

on COVID-19 infection in TB patients remains limited, it is anticipated that people ill with both TB and COVID-19 may have poorer treatment outcomes, especially if TB treatment is interrupted.

Older age, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease are linked with more severe COVID-19 and are also risk factors for poor outcomes in TB.

TB patients should take precautions as advised by health authorities to be protected from COVID-19 and continue their TB treatment as prescribed.

People ill with COVID-19 and TB show similar symptoms such as cough, fever and difficulty breathing. Both diseases attack primarily the lungs and although both biological agents transmit mainly via close contact, the incubation period from exposure to disease in TB is longer, often with a slow onset.

Do COVID-19 and TB spread in the same way [28]? While both TB and COVID-19 spread by close contact between people the exact mode of transmission differs, explaining some differences in infection control measures to mitigate the two conditions.

TB bacilli remain suspended in the air in droplet nuclei for several hours after a TB patient coughs, sneezes, shouts, or sings, and people who inhale them can get infected. The size of these droplet nuclei is a key factor determining their infectiousness. Their concentration decreases with ventilation and exposure to direct sunlight.

COVID-19 transmission has primarily been attributed to the direct breathing of droplets expelled by someone with COVID-19 (people may be infectious before clinical features become apparent). Droplets produced by coughing, sneezing,

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

exhaling and speaking may land on objects and surfaces, and contacts can get infected with COVID-19 by touching them and then touching their eyes, nose or mouth. Handwashing, in addition to respiratory precautions, are thus important in the control of COVID-19.

What should health authorities do to provide sustainability of essential tuberculosis services during the COVID-19 pandemic [28]? People-centred delivery of TB prevention, diagnosis, treatment and care services should be ensured in tandem with the COVID-19 response.

Prevention. Measures must be implemented to limit transmission of TB and COVID-19 in congregate settings and health care facilities. Administrative, environmental and personal protection measures apply to both. Provision of TB preventive treatment should be maintained as much as possible.

Diagnosis. Tests for TB and COVID-19 are different and both should be made available for individuals with respiratory symptoms, which may be similar for the two diseases.

Treatment and care. People-centred outpatient and community-based care should be strongly preferred over hospital treatment for TB patients (unless serious conditions require hospitalization) to reduce opportunities for transmission.

Anti-TB treatment, in line with the latest WHO guidelines, must be provided for all TB patients, including those in quarantine and those with confirmed COVID-19 disease. Adequate stocks of TB medicines should be provided to all patients to reduce trips to collect medicines.

Use of digital health technologies for patients and programmes should be intensified. In line with WHO recommendations, technologies like electronic medication monitors and video-supported therapy can help patients complete their TB treatment.

What services can be leveraged across both disease [28]? The response to COVID-19 can benefit from the capacity building efforts developed for TB over many years of investment by national authorities and donors. These include infection prevention and control, contact tracing, household and community-based care, and surveillance and monitoring systems.

Although modes of transmission of the two diseases are slightly different, administrative, environmental and personal protection measures apply to both.

TB laboratory networks have been established in countries with the support of WHO and international partners. These networks as well as specimen transportation mechanisms could also be used for COVID-19 diagnosis and surveillance.

Respiratory physicians, pulmonology staff of all grades, TB specialists and health workers at the primary health care level may be points of reference for patients with pulmonary complications of COVID-19. They should familiarize themselves with the most current WHO recommendations for the supportive treatment and containment of COVID-19.

TB programme staff with their experience and capacity, including in active case finding and contact tracing, are well placed to support the COVID-19 response.

How can we protect people seeking TB care during the COVID-19 pandemic [28]? In a context of widespread restriction of movement of the population in response to the pandemic and isolation of COVID-19 patients, communication

with the healthcare services should be maintained so that people with TB, especially those most vulnerable, get essential services. This includes management of adverse drug reactions and comorbidities, nutritional and mental health support, and restocking of the supplies of medicines.

Enough TB medicines will need to be dispensed to the patient or caregiver to last until the next visit. This will limit interruption or unnecessary visits to the clinic. Mechanisms to deliver medicines at home and even to collect specimens for follow-up testing may become expedient. Home-based TB treatment is bound to become more common. Alternative arrangements to reduce clinic visits may involve limiting appointments to specific times to avoid exposure to other clinic attendees; using digital technologies to maintain treatment support [21]. Community health workers become more critical as treatment is more decentralized.

More TB patients will probably start their treatment at home and therefore limiting the risk of household transmission of TB during the first few weeks is important.

Vulnerable populations who have poor access to healthcare should not get further marginalized during the pandemic.

Is tuberculosis treatment different in people who have both TB and COVID-19 [28]? In most cases TB treatment is not different in people with or without COVID-19 infection.

Experience on joint management of both COVID-19 infection and TB remains limited. However, suspension of TB treatment in COVID-19 patients should be exceptional. TB preventive treatment, treatment for drug-susceptible or drug-resistant TB disease should continue uninterrupted to safeguard the patient's health, reduce transmission and prevent the development of drug-resistance.

While treatment trials are ongoing, no medication is currently recommended for COVID-19 and therefore no cautions on drug-drug interactions are indicated at present. TB patients on treatment should nonetheless be asked if they are taking any medicines, including traditional cures, that may interact with their medication.

Effective treatments to prevent TB and to treat active TB have been scaled up and are in use worldwide. The risk of death in TB patients approaches 50 % if left untreated and may be higher in the elderly or in the presence of comorbidity. It is critical that TB services are not disrupted during the COVID-19 response.

Now let's look at the relationship **between Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination and COVID-19** [13, 25]. There is no evidence that the BCG protects people against infection with COVID-19 virus. Two clinical trials addressing this question are underway, and WHO will evaluate the evidence when it is available. In the absence of evidence, WHO does not recommend BCG vaccination for the prevention of COVID-19. There is experimental evidence from both animal and human studies that the BCG vaccine has non-specific effects on the immune system. These effects have not been well characterized and their clinical relevance is unknown.

On 11 April 2020, WHO updated its ongoing evidence review of the major scientific databases and clinical trial repositories, using English, French and Chinese search terms for COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and BCG.

The review yielded three preprints, in which the authors compared the incidence of COVID-19 cases in countries where the BCG vaccine is used with countries where it is not used

ORIGIНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

and observed that countries that routinely used the vaccine in neonates had less reported cases of COVID-19 to date. Such ecological studies are prone to significant bias from many confounders, including differences in national demographics and disease burden, testing rates for COVID-19 virus infections, and the stage of the pandemic in each country [19].

The review also yielded two registered protocols for clinical trials, both of which aim to study the effects of BCG vaccination given to health care workers directly involved in the care of patients with COVID-19.

BCG vaccination prevents severe forms of TB in children and diversion of local supplies may result in neonates not being vaccinated, resulting in an increase of disease and deaths from TB. In the absence of evidence, WHO does not recommend BCG vaccination for the prevention of COVID-19. WHO continues to recommend neonatal BCG vaccination in countries or settings with a high incidence of TB [5].

Problem of stigma and discrimination only escalates during a pandemic [24]. The COVID-19 pandemic has provoked social stigma and discriminatory behaviours against people of certain ethnic backgrounds as well as anyone perceived to have been in contact with the virus. Stigma can undermine social cohesion and prompt social isolation of groups, which might contribute to a situation where the virus and TB are more likely to spread. This can:

- drive people to hide the illness to avoid discrimination;
- prevent people from seeking health care immediately;
- discourage them from adopting healthy behaviours.

Stigma and fear around communicable diseases like TB hamper the public health response. What works is building trust in reliable health services and advice, showing empathy with those affected, understanding the disease itself, and adopting effective, practical measures so people can help keep themselves and their loved ones safe. Governments, citizens, media and communities have an important role to play in preventing and stopping stigma. We all need to be intentional and thoughtful when communicating on social media and other communication platforms, showing supportive behaviours around COVID-19, as well as older diseases like TB.

Consider the likely impact of COVID-19 on children with TB [7, 30]. Amongst the 1.5 million annual deaths from TB, an estimated 205,000 occur in children with the majority occurring in resource-poor settings. Child survival from TB depends on timely diagnosis, prompt initiation of treatment, community and health systems support for continuous availability of child friendly medication as well as prevention of transmission from sputum-smear positive index cases—usually adults—to vulnerable young children in households.

These important elements of the cascade of care are at stake at a time when resources will be focused on providing care for individuals affected by COVID-19. The diagnosis of childhood TB is not only made at dedicated clinics of National TB control programs but equally in generic child health clinics and hospital wards. Many of these facilities will be closed or overwhelmed with other tasks, and as a result diagnostic opportunity in children will be missed. The majority of children in low and middle income countries are not seen by dedicated paediatric specialists, and many general physicians and nurses usually available for their care will be seconded to dealing with adult patients affected by severe respiratory symptoms of COVID-19 instead [15].

Available specialist expertise in respiratory medicine switched to diagnosing and treating this new viral disease, which does not appear generally to have similarly severe manifestations in children compared to adults. Hence it will be assumed that children will cope better and do not need similar attention from the health services during the COVID-19 pandemic. We are already witnessing this trend in HIC where routine clinics are cancelled and paediatric intensive care beds are handed over to adult services. Laboratories are likely to be overwhelmed with analyses of respiratory specimens sent for COVID-19 rather than *M. tuberculosis* or other pathogens, and once the eagerly anticipated Xpert cartridges for COVID-19 are rolled out it is easy to imagine that GeneXpert platforms will be seconded for COVID-19 diagnostics.

These issues are not specific for childhood TB as adult TB services are likely to be similarly affected. However, the timely diagnosis of TB in children is even more essential to prevent deaths. Families are reluctant to bring unwell children to the hospitals for investigation as everyone is discouraged from using health services at this stage, unless severely unwell. Apart from TB meningitis, TB rarely presents as an acute, severe illness in children but progresses silently until tipping points are reached. Such subtle presentations are likely to be missed if children cannot be reviewed regularly. Given the overlapping presentations of TB and pneumonia in children in the first place, many children are initially placed on a trial of antibiotics but ought to be reviewed in a timely fashion [7, 23].

Another important part of services for children is the provision of preventive therapy for TB infection in the community, which requires resources to contact trace, screen and eventually implement drug therapy. These services are rudimentary in low and middle income countries at the best of times. Provision of preventive therapy works, and given that the under 5 year olds are particularly at risk of progressing to TB disease in its absence, the number of cases of childhood TB will most likely rise as a consequence [3].

As most TB in young children is acquired in their own household, social distancing measures that keep a family together for long periods of time are likely to result in more exposure of children to infectious TB index cases. Contact screening for COVID-19 should therefore include questions about TB in the household in order to protect young children from additional risks [11].

Conclusions

A priority for all governments during this difficult time should be to ensure continuity of essential health services, including national programmes to end TB. During the 2014–2015 Ebola outbreak in West Africa, additional deaths from TB (as an indirect consequence of the outbreak) exceeded deaths directly caused by Ebola.

Access to treatment for people with TB was interrupted because community health workers, doctors and laboratories devoted their energies and resources to the Ebola outbreak. The same is now likely to happen with the COVID-19 pandemic, but on a global scale.

As the relatively weak health systems in high-burden settings struggle to respond to COVID-19, there is a significant risk that prevention and treatment programmes for the existing conditions will be disrupted.

Найвагоміші причини невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і можливі шляхи їх вирішення

М.М. Кужко¹, Т.В. Тлустова¹, Д.О. Бутов², М.І. Гуменюк¹, Л.М. Процик¹, А.В. Тараненко¹

1. ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

2. Харківський національний медичний університет, м. Харків

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. У роботі узагальнено результати досліджень стосовно найвагоміших причин неефективного лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Доведено, що ефективність лікування залежить від максимальної концентрації протитуберкульозних препаратів у сироватці крові, тканинах і вогнищах ураження легень залежно від способу введення препаратів і наявності супутньої патології з боку гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту. Наведено рекомендації щодо запобігання неефективному лікуванню хворих на туберкульоз легень шляхом удосконалення діагностики та розроблення нових режимів терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, ефективність лікування, концентрація препаратів.

The most significant reasons for the failure of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and possible solutions

M.M. Kuzhko¹, T.V. Tlustova¹, D.O. Butov², M.I. Gumeniuk¹, L.M. Protsyk¹, A.V. Taranenko¹

1. National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv

2. Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The paper summarizes the results of studies regarding the most significant causes of ineffective treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. It is proven that the effectiveness of treatment depends on the maximum concentration of antituberculosis drugs in blood serum, tissues and foci of affected lungs, depending on the method of administration of drugs and the presence of concomitant pathology from hepatobiliary and gastrointestinal system tract. Recommendations are given regarding the prevention of ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis by improving diagnosis and developing new treatment regimens.

KEY WORDS: tuberculosis, effectiveness of treatment, concentration of drugs.

Наиболее значимые причины неудачи лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и возможные пути их решения

М.М. Кужко¹, Т.В. Тлустова¹, Д.А. Бутов², Н.И. Гуменюк¹, Л.М. Процик¹, А.В. Тараненко¹

1. ГУ «Национальный институт физиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

2. Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. В работе обобщены результаты исследований относительно наиболее весомых причин неэффективного лечения больных с впервые диагностированным туберкулезом легких. Доказано, что эффективность лечения зависит от максимальной концентрации противотуберкулезных препаратов в сыворотке крови, тканях и очагах пораженных легких в зависимости от способа введения препаратов и наличия сопутствующей патологии со стороны гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта. Даны рекомендации относительно предотвращения неэффективного лечения больных туберкулезом легких путем усовершенствования диагностики и разработки новых режимов терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, эффективность лечения, концентрация препаратов.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вступ. Сучасна методологія лікування хворих на туберкульоз легень не завжди дає змогу отримати очікувані результати [1]. Причинами, котрі призводять до невдачі лікування, прийнято вважати такі: недотримання режимів терапії пацієнтами, неконтрольоване лікування, тяжкі побічні реакції внаслідок хіміотерапії, погана переносимість лікування, розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ), наявність супутньої патології, що заважає повноцінному лікуванню, неможливість забезпечення в крові та тканинах ураження достатньої концентрації препаратів у результаті як порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракці (ШКТ), так і швидкої інактивації та ін. Важливу роль у механізмі виникнення невдачі лікування та розвитку медикаментозної стійкості штамів МБТ відіграє низька концентрація протитуберкульозних препаратів (ПТП) у крові та тканинах хворих [2, 19, 20]. Відомо небагато робіт щодо визначення концентрації ПТП у крові, їх ефективності та безпечності застосування, а також щодо корекції доз для досягнення терапевтичних рівнів у крові. При пероральному застосуванні ПТП необхідно враховувати фактори, котрі можуть впливати на зменшення їх біодоступності (як-от блювання, діарея, ефект первинного проходження через печінку, функціональний стан ШКТ) [11, 14, 19, 20].

Отже, ми маємо можливість впливати на ефективність лікування шляхом дослідження концентрації антимікобактеріальних препаратів у крові й зонах ураження, призначення оптимального парентерального введення ПТП, яке сприяє 100 % біодоступності, інтенсифікації призначеного лікування, 100 % контрольованому лікуванню, запобіганню розвитку резистентності МБТ, зниженню ризику виникнення побічних ефектів унаслідок хіміотерапії та покращенню її переносимості.

Метою дослідження було порівняння ефективності та біодоступності режимів введення ПТП першого ряду. Роботу виконано бюджетним коштом.

Матеріали та методи

Проведено дослідження двох препаратів із числа ансаміцинів: рифаміцин SV натрієва сіль, концентрат 30 мг/мл для приготування розчину для інфузій, – Ріфонат («Юрія-Фарм», Україна) та рифампіцин, капсули для перорального прийому по 150 мг, – Рифампіцин (Lupin Ltd., Індія). Було визначено концентрації досліджуваних препаратів у сироватці крові за допомогою хроматографічного методу (на високоєфективному рідинному хроматографі виробництва Perkin Elmer, США). Обчислювали дані 80 зразків крові, взятих у 20 пацієнтів. Окрім того, було проведено порівняння бактеріостатичної активності крові (БАК) відносно лабораторного штаму H37Rv за 42 зразками крові, взятих у 14 пацієнтів.

Дослідження мінімальної інгібувальної концентрації Рифампіцину та Ріфонату на рідкому живильному

середовищі Плоскауера-Бека з додаванням до нього *ex tempore* нормальної конячої сироватки проводили на тест-штамі H37Rv; порівнювали два режими застосування препаратів – пероральний і парентеральний. Пацієнти отримували одноразово Ріфонат у дозі 450-600 мг внутрішньовенно крапельно. Через декілька днів хворі отримували препарат порівняння Рифампіцин у капсулах у дозі 600 мг одноразово перорально. Вибір термінів обстеження був зумовлений характеристиками фармакодинаміки препаратів та особливостями розмноження МБТ, необхідністю створення високих пікових концентрацій препаратів у крові й відповідних величин БАК для успішного лікування хворих на туберкульоз.

У пацієнтів із порушенням всмоктувальної функції ШКТ визначали показник кишкового проникнення за концентрацією лактулози та манітолу в сечі (лактулозо-манітоловий тест). Було встановлено три ступені тяжкості: легкий (манітол – 4,17 (1,92-5,46) ммоль/л, лактулоза – 2,15 (1,41-2,7) ммоль/л), тяжкий (манітол – 2,52 (0,17-4,30) ммоль/л, лактулоза – 1,91 (1,22-2,38) ммоль/л) і без порушення кишкового проникнення (манітол – 4,89 (4,11-5,86) ммоль/л, лактулоза – 2,23 (1,60-3,10) ммоль/л).

Загалом спостерігалися 73 пацієнти з уперше діагностованим туберкульозом і невдачею лікування після інтенсивної фази терапії та 20 донорів. Усі хворі мали чутливі форми туберкульозу.

Визначення концентрацій досліджуваних препаратів

За результатами досліджень попередніх років, антимікробний ефект препаратів ансаміцинового ряду залежить тільки від їх максимальної концентрації, тоді як термін контакту з МБТ не має суттєвого значення. З огляду на це нами було здійснено дослідження фармакокінетики препаратів залежно від методу їх застосування [14].

Максимальна концентрація рифаміцину SV натрієвої солі після внутрішньовенного введення становить $22,9 \pm 2,3$ мкг/мл, що значно перевищує ($p < 0,05$) концентрацію рифампіцину в капсулах у разі прийому в дозі 450-600 мг ($8,9 \pm 1,3$ мкг/мл).

Визначення мінімальної інгібувальної концентрації

Мінімальна інгібувальна концентрація Ріфонату в 10 разів менша за таку Рифампіцину – 0,03 та 0,3 мкг/мл відповідно (табл. 1).

Бактеріостатична активність крові

Порівнювали два режими застосування препаратів: Ріфонат – внутрішньовенно (основна група – ОГ), Рифампіцин – перорально (контрольна група – КГ). На 1-й годині дослідження в 100 % випадків визначали середні та високі показники БАК. В ОГ високі показники БАК на 1-й годині дослідження спостерігалися вірогідно частіше: у $87,5 \pm 11,7$ % пацієнтів порівняно з $33,3 \pm 19,2$ % хворих у КГ ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Мінімальна інгібувальна концентрація Ріфонату та Рифампіцину відносно штаму H37Rv

Препарат	Концентрація, мкг/мл										
	5	2,5	1,25	0,6	0,3	0,15	0,07	0,03	0,015	контроль	
Рифампіцин	-	-	-	-	-	++	+++	++++	++++	++++	++++
Ріфонат	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++++	++++

Таблиця 4. Показники концентрації ізоніазиду в патологічних вогнищах легень (Н.А. Кисліцина)

Об'єкт дослідження	Показники концентрації ізоніазиду		
	1	2	3
Туберкульозні вогнища	80-36	60	14,4±0,53
Туберкуломи	49-18	49	8,6±0,34
Стінка каверни	85-18	85	11,0±0,53
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	86-2	86	4,8±1,77
Вміст каверни	56-29	56	9,6±0,61
Циротична тканина легені	390-27	390	42,2±6,6

Таблиця 3. Показники концентрації рифампіцину в патологічних вогнищах легень (Н.А. Кисліцина)

Об'єкт дослідження	Показники концентрації рифампіцину		
	1	2	3
Туберкульозні вогнища	243-10	121	17,6±2,4
Туберкуломи	194-14	101	9,3±0,43
Стінка каверни	117-11	117	15,3±0,88
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	405-1	405	21,3±10,4
Вміст каверни	106-10	106	8,5±0,7
Циротична тканина легені	120-7	120	15,7±4,8

Таблиця 5. Спроможність рифампіцину й ізоніазиду проникати в патологічні вогнища легень (Н.А. Кисліцина)

Об'єкт дослідження	Рифампіцин	Ізоніазид
Туберкульозні вогнища	2	2
Туберкуломи	3	3
Стінка каверни	2	2
Казеозні внутрішньогрудні лімфатичні вузли	1	3
Вміст каверни	3	3
Циротична тканина легені	2	1

як тест-мікроб золотистий стафілокок, ізоніазиду – лабораторний штам МБТ АКАДЕМІЯ. Концентрацію препаратів у крові досліджували в макроскопічно незмінній легеневій тканині, гіперплазованих лімфатичних вузлах, стінці каверни, туберкуломах, туберкульозних вогнищах і казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах.

При введенні рифампіцину ізольовано та в комбінації з ізоніазидом встановлено: найвища концентрація препарату як при ізольованому, так і при комбінованому введенні визначалася в крові (пік концентрації становив 6,95±1,26 та 1,19±0,19 мкг/мл відповідно), нижчі концентрації виявлялися в макроскопічно незмінній легеневій тканині (2,22±0,34 та 0,99±0,16 мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах (1,14±0,33 та 0,72±0,13 мкг/мл) і ще нижчі – в патологічно зміненій тканині стінки каверни (1,03±0,82 та 0,39±0,08 мкг/мл), туберкульозних вогнищах (2,43±1,34 та 0,3±0,07 мкг/мл), туберкуломах (0,18±0,16 та 0,12±0,04 мкг/мл) і казеозних лімфатичних вузлах (0,03±0,03 та 0,03±0,04 мкг/мл) ($p < 0,01-0,05$).

Достовірні зміни концентрації рифампіцину, введеного ізольовано та в комбінації з ізоніазидом, спостерігалися впродовж 2-4,5 годин ($p < 0,01-0,05$). Виявлено зміну концентрації рифампіцину в однакові часові проміжки при ізольованому й комбінованому застосуванні в усіх досліджуваних матеріалах, окрім казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлів. Рифампіцин, уведений ізольовано, визначався в більшій концентрації (у 2,5-3,5 рази), ніж після комбінованого застосування з ізоніазидом. Лише через 3 години після введення суміші препаратів виявлялася достовірно ($p < 0,01-0,05$) більша концентрація рифампіцину (у 2,5 рази) й тільки в патологічно змінених тканинах. Ступінь зміни концентрації препарату був стабільним (у 2,5-3,5 рази) незалежно від строків введення та майже однаково виражений у різних матеріалах ($p < 0,01-0,05$).

При дослідженні вмісту ізоніазиду в крові та резеційованих легенях найвищий показник встановлено в крові при введенні ізольовано та в комбінації з рифампіцином (пік концентрації – 4,11±0,64 та 3,2±0,59 мкг/мл відповідно), нижчий – у макроскопічно незмінній легеневій тканині (0,58±0,1 та 0,96±0,13 мкг/мл), гіперплазованих лімфатичних вузлах (0,53±0,13 та 0,42±0,05 мкг/мл) і ще нижчий – у патологічно зміненій тканині: стінці каверни (0,59±0,12 та 0,21±0,04 мкг/мл), туберкульозних вогнищах (0,6±0,09 та 0,45±0,07 мкг/мл), туберкуломах (0,49±0,12 та 0,29±0,07 мкг/мл), казеозних внутрішньогрудних лімфатичних вузлах (0,21±0,11 та 0,02±0,02 мкг/мл) ($p < 0,01-0,05$).

Достовірні зміни концентрації ізоніазиду, введеного ізольовано та в комбінації з рифампіцином, виявлялися впродовж 2,5-5,5 годин. Спосіб введення ізоніазиду (ізольовано чи комбіновано) впливав на концентрацію препарату в крові та гіперплазованих прикореневих лімфатичних вузлах і майже не відобразився на його

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

концентрації в патологічно зміненій і макроскопічно незміненій легеневій тканині. Вміст ізоніазиду знижувався при комбінованому введенні з рифампіцином. Ступінь зміни концентрації препарату був майже стабільним (у 1,5-2 рази) незалежно від часу введення та матеріалу дослідження.

Відомо, що зниження концентрації препаратів призводить до зменшення ефективності лікування хворих на туберкульоз, оскільки серед багатьох причин провідною є дифузна здатність ПТП. У результаті дослідження встановлено значне зниження концентрації рифампіцину при комбінованому застосуванні з ізоніазидом, тоді як мінімальна гальмівна концентрація препарату однакова при ізольованому та комбінованому введенні. Тож у клінічній практиці доцільно застосовувати ізоніазид і рифампіцин ізольовано з розривом у часі введення не менш як 6 годин.

Висновки

Основними причинами невдачі лікування хворих на туберкульоз легень у разі застосування ПТП першого ряду є: недотримання режимів терапії пацієнтами, неконтрольоване лікування, тяжкі побічні реакції внаслідок хіміотерапії, погана переносимість лікування, розвиток резистентності МБТ, наявність супутньої патології,

що заважає повноцінному лікуванню, неможливість забезпечення в крові та тканинах ураження достатньої концентрації препаратів у результаті як порушення всмоктування в ШКТ, так і швидкої їх інактивації.

Однією з можливих причин неефективного лікування хворих на туберкульоз легень є неоптимальна й недостатня кількість досліджень концентрації препаратів у сироватці крові, що призводить до недостатнього надходження ПТП у тканини та зони ураження легень.

У разі невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, після 2 місяців інтенсивної фази терапії, крім визначення резистентності до ПТП доцільно встановити концентрацію препарату в сироватці крові та при недостатньому показнику перевести хворого на парентеральне введення.

За наявності у хворого на вперше діагностований туберкульоз легень супутньої патології з боку ШКТ перед призначенням лікування доцільно дослідити пікові концентрації ПТП у сироватці крові та визначити показник кишкового проникнення (за допомогою лактулозо-манітолового тесту).

Варто провести дослідження концентрації ПТП в органах і зонах ураження легень із метою рекомендації до хірургічного лікування та призначення ефективної хіміотерапії після його проведення.

Література

1. Фещенко Ю.І. та ін. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006-2010 роки. *Укр. пульмонол. журн.* 2011; 4: 5-10.
2. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; vol. 10, no. 3: 381-401.
3. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Некоторые проблемы химиотерапии туберкулеза с учетом новых данных о его возбудителе. *Антибиотики и химиотерапия.* 2000; 5: 11-15.
4. March F. et al. Molecular genetics of drug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1997; vol. 25: 1044-1047.
5. Somoskovi A. et al. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1998; vol. 2, no. 1: 72-89.
6. Sensi P. History of the development of rifampin. *Clin. Infect. Dis.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
7. Merle A. The use of rifampin in the treatment of nontuberculous infections. *Reviews of Infectious Diseases.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
8. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4 (2): 195-209.
9. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Химиотерапия туберкулеза. О традиционных и новых подходах к созданию антимикобактериальных лекарственных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия.* 2002; 6: 3-6.
10. Starke J.R. Resurgence of tuberculosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 16: 154-156.
11. Мишин Ю.В. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины. *Consilium Medicum Ukraina.* 2010; т. 4, № 1: 26-31.
12. Коровкин В.С. Антибактериальная терапия туберкулеза легких [Электронный ресурс]. – Режим доступа: antibakterialnaja_terapija_UBERK_LEGKIH.doc.
13. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: МИА, 2010. – 872 с.
14. Кужко М.М., Гульчук Н.М. та ін. Доклінічні аспекти рифампіцинів у фізіотерапії. *Український хіміотерапевтичний журнал.* 2012; 3: 104-107.
15. Кислицина Н.А., Котова Н.И. Концентрация рифампицина в патологических образованиях резецированных легких. *Проблемы туберкулеза.* 1975; 6: 79-81.
16. Кислицина Н.А. Сравнительная оценка проникновения рифампицина и изониазида в патологические очаги легких больных туберкулезом. *Проблемы туберкулеза.* 1985; 6: 55-57.
17. Иванюта О.М., Отрощенко П.Г. и др. Концентрация туберкулостатических препаратов в крови и ткани легкого при различных путях их введения. *Проблемы туберкулеза.* 1980; 8: 60-63.
18. Кислицина Н.А., Котова Н.И. Концентрация рифампицина и изониазида в крови и резецированных легких больных туберкулезом при комбинированном приеме препаратов. *Проблемы туберкулеза.* 1980; 8: 63-65.
19. Feshchenko Y. et al. Effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol administration in patients with tuberculosis meningoencephalitis and HIV infection. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2020; 83 (1): 96-103.
20. Feshchenko Y. et al. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Advances in Respiratory Medicine.* 2018; vol. 86, no. 4: 159-167.

References

1. Feshchenko Y.I. et al. Assessment of tuberculosis control in Ukraine for period 2006-2010. *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2011; 4: 5-10.
2. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; vol. 10, no. 3: 381-401.
3. Egorov A.M., Sazykin Y.O. Some problems of chemotherapy for tuberculosis, taking into account new data on its causative agent. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2000; 5: 11-15.
4. March F. et al. Molecular genetics of drug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1997; vol. 25: 1044-1047.
5. Somoskovi A. et al. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. *Intern. J. Tubercul. Lung Dis.* 1998; vol. 2, no. 1: 72-89.
6. Sensi P. History of the development of rifampin. *Clin. Infect. Dis.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
7. Merle A. The use of rifampin in the treatment of nontuberculous infections. *Reviews of Infectious Diseases.* 1983; vol. 5, no. 3: 402-406.
8. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4 (2): 195-209.
9. Egorov A.M., Sazykin Y.O. Chemotherapy of tuberculosis. On traditional and new approaches to the creation of antimycobacterial drugs. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2002; 6: 3-6.
10. Starke J.R. Resurgence of tuberculosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 16: 154-156.
11. Mishin Y.V. Optimization of treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients based on the principles of evidence-based medicine. *Consilium Medicum Ukraina.* 2010; 1 (4): 26-31.
12. Korovkin V.S. Antibacterial therapy of pulmonary tuberculosis. Available at: antibakterialnaja_terapija_UBERK_LEGKIH.doc.
13. Belousov Y.B. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. – Moscow: MIA, 2010. – 872 c.
14. Kuzhko M.M. et al. Preclinical aspects of rifampicins in tuberculosis. *Ukrainian Pulmonology Journal.* 2012; 3: 104-107.
15. Kislytsyna N.A., Kotova N.I. Kонтсentratsii rifampitsina v patologicheskikh obrazovaniiah rezetsirovannykh legkikh [Concentration of rifampicin in pathological formations of resected lungs]. *Probl. Tuberk.* 1975; 6: 79-81.
16. Kislytsyna N.A. Sravnitel'naia otsenka proniknoveniia rifampitsina i izoniazida v patologicheskie ochagi legkikh bol'nykh tuberkulezom [Comparative evaluation of rifampicin and isoniazid penetration into the pathological foci of the lungs in tuberculosis patients]. *Probl. Tuberk.* 1985; 4: 55-57.
17. Ivanyuta O.M., Otroshchenko P.G. et al. Concentration of tuberculostatic drugs in the blood and lung tissue with various routes of administration. *Probl. Tuberk.* 1980; 8: 60-63.
18. Kislicina N.A., Kotova N.I. Concentration of rifampicin and isoniazid in the blood and resected lungs of tuberculosis patients with combined use of drugs. *Probl. Tuberk.* 1980; 8: 63-65.
19. Feshchenko Y. et al. Effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol administration in patients with tuberculosis meningoencephalitis and HIV infection. *Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2020; 83 (1): 96-103.
20. Feshchenko Y. et al. Efficacy and safety of intravenous chemotherapy during intensive treatment phase in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Advances in Respiratory Medicine.* 2018; vol. 86, no. 4: 159-167.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кужко Михайло Михайлович

Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-9238

Тлустова Тетяна Володимирівна

Завідувач відділення діагностики хіміорезистентних форм туберкульозу ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Бутов Дмитро Олександрович

Доцент кафедри фізіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету.

Д-р мед. наук.

4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6322-9385

Гуменюк Микола Іванович

Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук.

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Процик Любомир Миронович

Старший науковий співробітник ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

Тараненко Андрій Володимирович

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.

Kuzhko Mykhailo Mykhailovych

Leading Researcher, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-9238

Tlustova Tetiana Volodymyrivna

Head of the Department of Diagnostic of Chemically Resistant Forms of Tuberculosis, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

PhD.

10, Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7930-5832

Butov Dmytro Oleksandrovych

Associate Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University.

MD.

4, Science ave., Kharkiv, 61022, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-6322-9385

Gumeniuk Mykola Ivanovych

Leading Researcher, Department of Technologies of Treatment of Nonspecific Lung Diseases, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

MD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Protsyk Liubomyr Myronovych

Senior Researcher, National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

Taranenko Andrii Volodymyrovych

National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Кужко Михайло Михайлович

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: info@incure.info

Проблема гіперчутливості до місцевих анестетиків

С.В. Зайков^{1,2}, І.П. Кайдашев³, Г.Л. Гуменюк^{1,2}

1. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
2. ДУ «Національний інститут фізіології і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ
3. Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Проблема розвитку побічних реакцій у результаті використання в медицині діагностичних і лікарських засобів (ЛЗ) стає дедалі актуальнішою. Пацієнти частіше відзначають реакції на місцеві анестетики (МА) – 43,2 %, антибіотики – 18,8 %, нестероїдні протизапальні засоби – 9,7 %, інші ЛЗ – 28,4 %. МА поділяють на дві хімічні групи: складні ефіри бензойної кислоти (анестетики Ester-типу), що потенційно є алергенами, й аміди (анестетики Amide-типу), що практично не мають алергенного потенціалу. На підставі даних анамнезу лікарю часто складно оцінити ризик розвитку алергічних реакцій, тому якщо в минулому пацієнт стикався з побічною дією МА, то з цими препаратами слід провести шкірні та провокаційні проби, попередньо заручившись інформованою згодою обстежуваного на їх проведення. Шкірні прик-тести використовують для початкової діагностики в пацієнтів із підозрою на алергію до МА. За негативних результатів прик-тесту та внутрішньошкірної проби проводять підшкірну провокаційну пробу з МА. Шкірне тестування за підозри на гіперчутливість (ГЧ) уповільненого типу починають з аплікаційних (патч) тестів і лише в разі їх негативного результату використовують внутрішньошкірну пробу з МА. Лабораторні методи діагностики ГЧ до МА використовуються значно рідше, ніж шкірні та провокаційні тести, оскільки для багатьох ЛЗ відповідні методики не відпрацьовані, а також тому, що це трудомісткий і вартісний метод діагностики. Лікувальна тактика при виникненні ГЧ до МА передбачає надання пацієнтам невідкладної допомоги в разі розвитку анафілаксії та лікування інших клінічних проявів гіперчутливих реакцій відповідно до наявних міжнародних і вітчизняних протоколів. Частіше за все з цією метою використовують епінефрин, оксигенотерапію, інфузії колоїдів/кристалоїдів, антигістамінні препарати, системні та топічні глюкокортикоїди, інгібітори протеаз, інгаляційні β_2 -агоністи, антагоністи лейкотрієнових рецепторів тощо.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперчутливість, місцеві анестетики, діагностика, лікування.

The problem of hypersensitivity to local anesthetics

S. V. Zaikov^{1,2}, I. P. Kaidashev³, G. L. Gumeniuk^{1,2}

1. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv
2. National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv
3. Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The problem of the development of adverse reactions as a result of the use of diagnostic and medicinal products (drugs) in medicine is becoming increasingly important. Patients more often note reactions to local anesthetics (LA) – 43.2 %, antibiotics – 18.8 %, nonsteroidal anti-inflammatory drugs – 9.7 %, other drugs – 28.4 %. LA include two chemical groups: esters of benzoic acid (Ester-type anesthetics), which are potentially allergens, and amides (Amide-type anesthetics), which have virtually no allergenic potential. Based on the history for doctor is often difficult to assess the risk of allergic reactions, so if in the past the patient had a side effect of LA, then these drugs should be skin and provocative tests, having obtained the informed consent of the subject to conduct them. Skin prick tests are used for initial diagnosis in patients with suspected LA allergy. If the results of the pre-test and intradermal test are negative, a subcutaneous challenge test with LA is performed. Skin testing for suspected hypersensitivity (HS) of the delayed type begins with application (patch) tests and only with a negative result using an intradermal test with LA. Laboratory methods for diagnosing HS to LA are used much less often than skin and provocative tests, because for many drugs the appropriate methods have not been developed, as well as because it is a time-consuming and expensive method of diagnosis. Therapeutic tactics in the event of HS to LA include providing patients with emergency care in the development of anaphylaxis and treatment of other clinical manifestations of HS reactions in accordance with existing international and domestic protocols. Epinephrine, oxygen therapy, colloid/crystalloid infusions, antihistamines, systemic and topical corticosteroids, protease inhibitors, inhaled β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, etc. are most commonly used for this purpose.

KEY WORDS: hypersensitivity, local anesthetics, diagnosis, treatment.

Проблема гиперчувствительности к местным анестетикам

С.В. Зайков^{1, 2}, И.П. Кайдашев³, Г.Л. Гуменюк^{1, 2}

1. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
2. ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев
3. Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Проблема развития побочных реакций в результате использования в медицине диагностических и лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. Пациенты чаще отмечают реакции на местные анестетики (МА) – 43,2 %, антибиотики – 18,8 %, нестероидные противовоспалительные средства – 9,7 %, другие ЛС – 28,4 %. МА делятся на две химические группы: сложные эфиры бензойной кислоты (анестетики Ester-типа), которые потенциально являются аллергенами, и амиды (анестетики Amide-типа), которые практически не имеют аллергенного потенциала. На основании данных анамнеза врачу часто сложно оценить риск развития аллергических реакций, поэтому если в прошлом у пациента имело место побочное действие МА, то с этими препаратами следует провести кожные и провокационные пробы, предварительно заручившись информированным согласием обследуемого на их проведение. Кожные прик-тесты используются для первоначальной диагностики у пациентов с подозрением на аллергию к МА. При отрицательных результатах прик-теста и внутрикожной пробы проводят подкожную провокационную пробу с МА. Кожное тестирование при подозрении на гиперчувствительность (ГЧ) замедленного типа начинают с аппликационных (патч) тестов и только при их отрицательном результате используют внутрикожную пробу с МА. Лабораторные методы диагностики ГЧ к МА используются значительно реже, чем кожные и провокационные тесты, поскольку для многих ЛС соответствующие методики не отработаны, а также потому, что это трудоемкий и дорогостоящий метод диагностики. Лечебная тактика при возникновении ГЧ к МА предусматривает предоставление пациентам неотложной помощи в случае развития анафилаксии и лечение клинических проявлений аллергических реакций в соответствии с существующими международными и отечественными протоколами. Чаще всего с этой целью используются эпинефрин, оксигенотерапия, инфузии коллоидов/кристаллоидов, антигистаминные препараты, системные и топические глюкокортикоиды, ингибиторы протеаз, ингаляционные β_2 -агонисты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и пр.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперчувствительность, местные анестетики, диагностика, лечение.

Проблема розвитку побічних реакцій у результаті використання в медицині діагностичних і лікарських засобів (ЛЗ) стає дедалі актуальнішою. За даними різних авторів, такі реакції відзначають у 10-30 % населення, у 3 % випадків вони зумовлюють звернення до лікарів, у 5 % – є причиною госпіталізації, у 3 % – приводом для проведення інтенсивної терапії, у 12 % – призводять до істотного подовження термінів перебування хворих у стаціонарі, а в 1 % пацієнтів узагалі можуть бути причиною летального результату. Гіперчутливість (ГЧ) до ЛЗ, або медикаментозна алергія, в основі котрої лежать імунологічні механізми, становить 15 % серед усіх побічних реакцій унаслідок використання ЛЗ та діагностується більш ніж у 7 % представників популяції. Не менш гостро стоїть ця проблема в Україні: за даними вітчизняних авторів, частота істинної ГЧ до ЛЗ серед населення коливається в межах 1-2 %, що може щорічно призводити до виникнення 100-2000 смертельних випадків тільки від анафілактичного шоку. Серед осіб, які часто та тривало лікуються, ГЧ до ЛЗ відзначається вже в 15 % випадків. Окрім того, клінічні прояви ГЧ до ЛЗ заважають або взагалі перешкоджають професійній діяльності медичних працівників, у тому числі 17 % молодших медичних сестер, 30-45 % середніх і старших медичних сестер, 6-30 % лікарів різних спеціальностей. При цьому, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2004),

фармакотерапія як причина летального результату посідає 5-те місце у світі після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань, травм і становить 0,1 %, тоді як при хірургічних утручаннях летальність у 10 разів менша (0,01 %).

Будь-який ЛЗ з імовірністю від 1 до 3 % може зумовлювати формування ГЧ до нього. Утім, розвиток побічних ефектів фармакотерапії, зокрема ГЧ до ЛЗ, частіше пов'язаний із застосуванням антибіотиків, місцевих знеболювальних засобів, вакцин і сироваток, кровозамінників, анальгетиків, вітамінів. За даними Р.М. Хаїтова та співавт. (2007), частота ГЧ до ЛЗ серед пацієнтів, які звернулися по амбулаторну допомогу в Інститут імунології Росії, становила понад 5 % випадків. Пацієнти частіше відзначали реакції на місцеві анестетики (МА) – 43,2 %, антибіотики – 18,8 %, нестероїдні протизапальні засоби – 9,7 %, інші ЛЗ – 28,4 %. Від 5,4 до 12,1 % пацієнтів, госпіталізованих у стаціонари Москви, вказували на наявність ГЧ до антибіотиків, 2,9-3,6 % – до нестероїдних протизапальних засобів, 2,1-3 % – до МА, 1,4-3,7 % – до сульфаніламідів. Найчастіше ГЧ до ЛЗ діагностували в жінок (65-76 %) у віці від 20 до 50 років. Оскільки серед ЛЗ, які застосовуються в анестезіології, розвиток побічних ефектів (у тому числі ГЧ) частіше пов'язаний із застосуванням МА та м'язових релаксантів, у цій публікації ми хотіли би зосередитися саме на проблемі ГЧ до МА.

Поширеність ГЧ під час анестезії

Останніми роками дедалі частіше з'являються дані щодо важливості проблеми ГЧ до ЛЗ серед хворих, яким проводять оперативні втручання. Пов'язано це з тим, що під час анестезіологічного втручання зазвичай використовується значна кількість ЛЗ. Уведення в організм пацієнта декількох ЛЗ, а також велика кількість оперативних втручань (понад 2 млн на рік в Україні) роблять проблему розвитку ГЧ до ЛЗ у разі проведення анестезії ще актуальнішою.

Справжня поширеність і негативні наслідки виникнення ГЧ до ЛЗ у разі проведення анестезії, на жаль, вивчені недостатньо, оскільки лише в деяких країнах створено дієву систему збирання й аналізу інформації щодо виникнення алергічних реакцій під час анестезії. За останні 10-15 років їх частота стабільно становить не менш як 1 випадок на 10-20 тис. анестезій. Слід пам'ятати, що в 1 % пацієнтів застосування ЛЗ може стати причиною летального результату. У Німеччині періопераційна летальність унаслідок помилок під час проведення анестезії загалом становить близько 0,5-0,8 на 100 тис. анестезій, однак інтраопераційна летальність трапляється частіше – 1-30 випадків на 100 тис. анестезій. У Великій Британії щорічно трапляється 20 тис. летальних випадків протягом 30 днів після проведення операції, 2000 – протягом перших 24 годин після її закінчення. На підставі аналізу понад 860 тис. анестезій у Нідерландах, протягом яких сталося 811 смертей (8,8 випадку на 10 тис. анестезій), дослідники вказують на такі фактори, що призвели до летального результату: серцево-судинні захворювання й ускладнення, неадекватна передопераційна підготовка хворих, неправильний вибір методики анестезії, непрофесійні дії анестезіолога та побічна дія ЛЗ у процесі наркозу. Отже, навіть обмежені дані про поширеність ГЧ до ЛЗ в анестезіологічній практиці свідчать про важливість цієї проблеми, що потребує подальшого вивчення. Тому в Європі створено міжнародні об'єднання фахівців із проблеми медикаментозної алергії, зокрема в анестезіології, під відповідними назвами: European Network of Drug Allergy (ENDA) та Drug Hypersensitivity Group of Interest – в EAACI.

Поширеність ГЧ до МА

Застосування МА бере свій початок із 1884 року, коли австрійський офтальмолог Карл Коллер відкрив здатність розчину кокаїну знеболювати рогівку ока. Побічні реакції на МА поділяються на: 1) психомоторні реакції (вазовагальна й панічна атаки, гіпервентиляція, ендогенна симпатична стимуляція); 2) реакції на речовини, що вводяться попутно (добавки, консерванти, латекс, антибіотики); 3) відповідь на травму під час виконання анестезії; 4) реакції ГЧ уповільненого типу.

Реакції ГЧ негайного типу до МА є досить рідкісними та становлять близько 1 % негайних реакцій ГЧ до ЛЗ, які призначаються під час знеболювання. Частіше при використанні МА реєструються ГЧ уповільненого типу у вигляді контактної дерматиту. Отже, МА справді часто зумовлюють різні побічні дії, проте анафілактичні реакції при їх використанні реєструють відносно рідко. Зазвичай ця група препаратів чинить токсичну дію.

Так, гострі розлади кровообігу в результаті застосування МА найчастіше мають психогенну основу та спричинені адреналіном або токсичною дією препарату на серцево-судинну та/або центральну нервову систему. Побічні ефекти такого роду включають тахікардію, підвищене потовиділення, напівнепритомність, головний біль. Слід також мати на увазі, що багато побічних ефектів МА, зокрема набряк у місці введення, артеріальна гіпотензія, тахікардія та колапс, трапляються як при алергічних, так і при неалергічних реакціях на ці препарати.

Алергенні властивості МА

МА поділяють на дві хімічні групи: складні ефіри бензойної кислоти (анестетики Ester-типу), що потенційно є алергенами, й аміди (анестетики Amide-типу), що практично не мають алергенного потенціалу. Група МА Ester-типу включає новокаїн, тетракаїн, кокаїн, бензокаїн, бенкаїн, оксетакаїн, бутетамін, хлоропрокаїн, циклометикаїн, прокаїн, проксиметакаїн. До МА Amide-типу належать лідокаїн, бупівакаїн, дибукаїн, етидокаїн, тримекаїн, цинхокаїн, диклонін, артикаїн, мепівакаїн, прилокаїн, прамокаїн. У клінічній практиці МА поділяють на: 1) засоби, що застосовуються тільки для поверхневої анестезії: тетракаїн, бензокаїн, бумекаїн; 2) засоби, що застосовуються переважно для інфільтраційної та проводникової анестезії: прокаїн, тримекаїн, бупівакаїн, мепівакаїн, артикаїн; 3) засоби, що застосовуються для всіх видів анестезії: лідокаїн.

У літературі, на жаль, наводиться не дуже багато даних про алергічні стани, спричинені МА, але ще менше даних є про підтверджені випадки IgE-залежної алергії. Описуються випадки алергії, що можуть бути пов'язані з реакціями на консерванти (парабени) й антиоксиданти (бісульфат) у складі МА. Також існують поодинокі повідомлення про розвиток алергії до МА амідної групи, переважно до лідокаїну. До таких препаратів, як мепівакаїн і ропівакаїн, ГЧ розвивається дуже рідко, на що слід зважати при виборі МА для пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку медикаментозної алергії.

ГЧ до МА, відповідно до загальноприйнятої точки зору, опосередковується комплексом гаптен + білок-носій, що й може спричинити розвиток алергічної реакції. Деколи як гаптени виступають метаболіти МА, що характерно для сульфонамідних МА. Ця реакція вважається типовою та властивою іншим похідним параамінобензойної кислоти (метилпарабен) і багатьом МА Ester-типу. У таких випадках може спостерігатися й перехресна реактивність унаслідок подібних хімічних властивостей (сульфаантибіотики, метилпарабен, ефіри параамінобензойної кислоти). Саме це пояснює вищу потенційну алергенність ефірних МА порівняно з амідними.

Для деяких МА імуногенність або її відсутність визначається не наявністю ефірного чи амідного зв'язку, а замінами в ароматичному кільці та бічних радикалах. Артикаїн є винятком: він містить амідний проміжний ланцюг, а також ефір в ароматичному кільці. Гідроліз цього ланцюга робить молекулу неактивною, тому період напіввиведення артикаїну становить 20-40 хвилин порівняно з >90 хвилин для лідокаїну й інших МА, котрим потрібний печінковий кліренс. Тіофенове кільце артикаїну містить атом сірки та не має імуногенних властивостей,

ЛЕКЦІЯ

а бічний ефірний ланцюг після гідролізу знеактивує з'єднання. Метаболізм артикаїну не призводить до утворення параамінобензойної кислоти та появи в метаболіті імуногенності. І навпаки: прокаїн, який належить до ефірних МА, є похідним параамінобензойної кислоти та характеризується потенційною імуногенністю.

ГЧ до МА може розвиватися й на консерванти (бісульфіт і *p*-бензойна кислота), що входять до їх складу. Крім того, важливе значення має присутність у препаратах МА сульфатів для запобігання окисленню вазопресорів. Так, неорганічний сульфат-іон має власну імуногенність, яка не пов'язана з похідними параамінобензойної кислоти. Сульфати можуть додаватися до фруктів і овочів для збереження кольору, смаку, запаху, тому слід враховувати можливість розвитку при їх споживанні перехресної реактивності з препаратами МА.

Хоча теоретично будь-який ЛЗ, який застосовується в анестезіології, може спричинити різні прояви медикаментозної алергії, все ж є дані про переважне формування того чи іншого клінічного прояву ГЧ у разі використання певних препаратів. Зокрема, кропив'янку частіше зумовлюють МА, препарати крові та латекс; алергічний васкуліт, еритродермії та вузлувату еритему – новокаїн; алергічний контактний дерматит – місцеві анестетики (анестезин, бензокаїн, прокаїн, тетракаїн, інші ефіри параоксibenзойної кислоти), анафілактичний шок – МА та міорелаксанти.

Ведення пацієнтів із можливою ГЧ до МА

На підставі даних анамнезу часто складно оцінити ризик розвитку алергічних реакцій, тому якщо в минулому пацієнт стикався з побічною дією МА, то з цими препаратами слід провести шкірні та провокаційні проби, попередньо заручившись інформованою згодою обстежуваного. Хоча надійність шкірних тестів із МА досі обговорюється, підбір безпечних засобів для місцевої анестезії рекомендується починати саме з них.

Ускладнює проблему діагностики ГЧ до МА те, що часто пацієнти не повідомляють лікаря про наявність цього стану в анамнезі, але при ретельному опитуванні вдається встановити, що пацієнти перенесли синкопальний стан, пов'язаний з ін'єкцією, чи серцебиття, що відображає дію екзогенного або ендогенного адреналіну. Якщо пацієнт повідомляє про розвиток у минулому реакції на МА, котра клінічно відповідає алергічній, лікар не повинен вводити підозрюваний препарат до отримання висновку алерголога. Якщо місцева анестезія має бути проведена до з'ясування всіх обставин медикаментозної алергії, то можливим вибором є використання мепівакаїну чи прилокаїну без вазопресорів. Загальноприйнятною точкою зору є те, що ефіри параамінобензойної кислоти проявляють перехресну реактивність, а амідні МА – ні. Обмеження застосування препаратів МА з вазопресорами зменшує ризик розвитку реакцій, спричинених бісульфатами, оскільки підвищена чутливість до них може спостерігатися в пацієнтів з астмою й атопією. При цьому пацієнти не мають бути позбавлені переваг місцевої анестезії через необґрунтовані підозри на алергію.

Нині немає загальноприйнятих протоколів з обстеження та ведення пацієнтів із ГЧ до МА, однак існує декілька документів, розроблених національними товариствами, котрі можуть бути прийняті до уваги, незважаючи на їх складність і витратність. Такі протоколи значно різняться, але об'єднує їх використання комбінації шкірних і провокаційних проб для підтвердження діагнозу та пошуку альтернативного препарату МА. У цих рекомендаціях важливе місце віддається використанню анамнезу життя пацієнтів для подальшого їх відбору для шкірних і провокаційних проб. Щоби підтвердити непереносимість підозрюваного МА, необхідно встановити, що реакція непереносимості клінічно відповідає реакції ГЧ (висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка, порушення дихання). Якщо препарат, який спричиняє

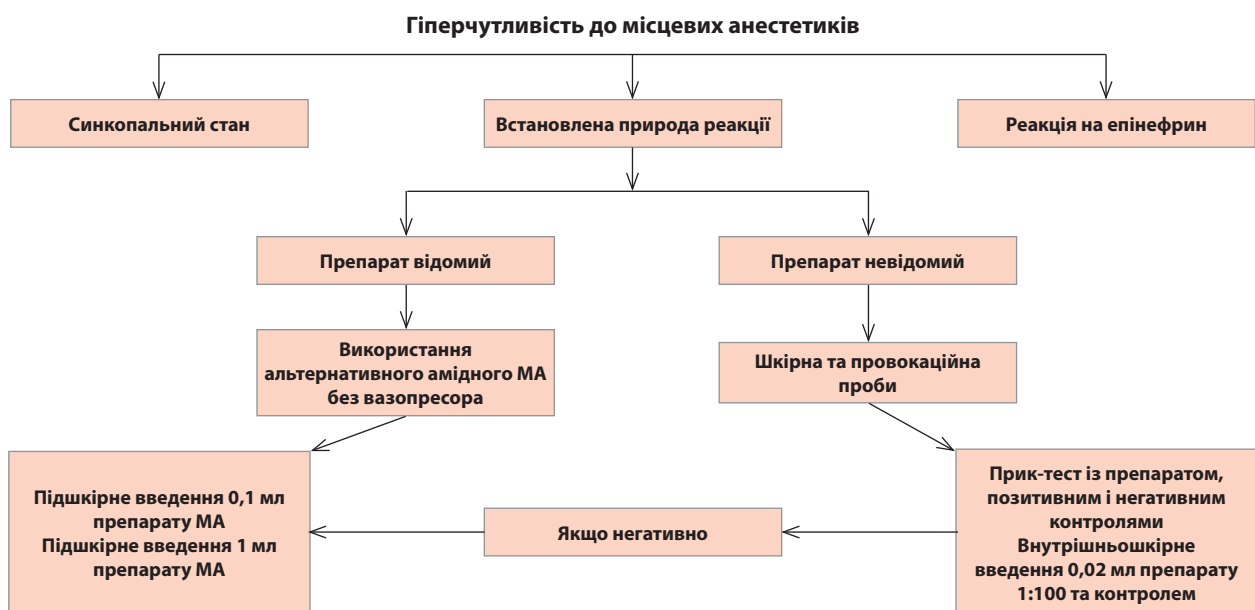


Рис. 1. Алгоритм алергологічного обстеження пацієнта з ГЧ до МА

реакцію, невідомий, використовують альтернативний амідний МА без вазопресорів. Якщо препарат відомий, то подальше дослідження проводять із ним. Під час проведення шкірних проб використовують також позитивний (1,8 мг/мл розчин гістаміну-основи) та негативний (фосфатно-сольовий буферний) розчини. У разі отримання негативних шкірних проб переходять до провокаційних проб із МА згідно з рекомендаціями, що представлені на рис. 1.

Для запобігання негативним реакціям на вазопресори слід за можливості уникати їх використання. Якщо вазопресори використовуються, то необхідно фіксувати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень у пацієнта через 5 хвилин після введення першої дози вазопресорів. Окрім того, можливо провести регіонарну анестезію МА з вазопресором, а додаткову інфільтраційну – МА без вазопресорів.

Для встановлення природи реакції на МА можна використовувати алгоритм, запропонований D.E. Becker (2013) і представлений на рис. 2.

Виключити інші можливі реакції при використанні МА
→ 1. Синкопальні стани: втрата свідомості, короткострокові судоми
→ 2. Дія адреналіну: серцебиття, нервозність та ін.
→ 3. Зважати на седацію
→ 4. Не-IgE-опосередкована перехресна реактивність малоїмовірна
Свербіж та/або шкірний висип
→ 1. Використати альтернативний препарат МА без вазопресорів (виключити консерванти)
→ 2. Може знадобитися консультація алерголога
→ 3. Консультація алерголога для тестування лідокаїну
Кропив'янка чи анафілаксія
→ 1. Запланувати застосування мепівакаїну чи прилокаїну
→ 2. Необхідно тестування на бісульфати

Рис. 2. Схема ведення пацієнта з підозрою на ГЧ до МА

Важливо розуміти, що ГЧ до МА дуже поширена зі слів пацієнтів, але рідко підтверджується при алергологічному обстеженні. Результати численних досліджень продемонстрували, що при застосуванні МА важливо контролювати артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень після введення препарату. Для анафілаксії характерним є зниження артеріального тиску з компенсаторним розвитком тахікардії; а вазовагальні й серцеві синкопальні стани проявляються зазвичай брадикардією чи порушенням серцевого ритму та минають у положенні лежачи на спині. Схильним до розвитку тривожних станів пацієнтам слід приділяти особливу увагу, інструктувати їх про техніку запобігання гіпервентиляції.

Отже, проблема визначення істинної алергічної реакції в пацієнтів, які повідомляють про розвиток реакції ГЧ до МА в анамнезі, залишається актуальною. Зазвичай після розвитку будь-якої побічної реакції під час анестезії на пацієнта «навішується ярлик» алергії на МА без подальшого алергологічного дослідження. При обстеженні 48 стоматологічних пацієнтів, у яких нібито мали місце реакції ГЧ до МА (від висипу й набряку до анафілаксії), тільки в 3 (1,44 %) були виявлені позитивні IgE-залежні шкірні проби. В Японії 20 стоматологічним пацієнтам були проведені внутрішньошкірна та провокаційна (0,1-1 мл у слизову оболонку ротової

порожнини) проби з розчинами лідокаїну та мепівакаїну (з додаванням адреналіну, піросульфату натрію, метилпарабенів і без них). Лише в 3 із цих пацієнтів було виявлено позитивні чи хибнопозитивні результати внутрішньошкірних тестів і в 1 пацієнта спостерігалася хибнопозитивна реакція при проведенні провокаційної проби. Ці результати, з одного боку, демонструють дуже низьку частоту істинних алергічних реакцій на МА навіть серед пацієнтів, які мали реакції ГЧ в анамнезі, а з іншого – можуть свідчити про гіпердіагностику істинної ГЧ до МА.

Важливим етапом діагностики ГЧ до МА традиційно залишаються шкірні тести. Рекомендується для проведення проб застосовувати препарати МА без додавання судинозвужувальних речовин і консервантів, але деякі фахівці вважають за краще використовувати для проведення проб ті засоби, що застосовуватимуться в звичайній (рутинній) клінічній практиці. На думку багатьох експертів, для діагностики ГЧ слід віддавати перевагу препаратам МА без будь-яких добавок, а для провокаційних проб у разі вибору альтернативного засобу – комерційно доступним препаратам, які використовуються в клінічній практиці.

Шкірні прик-тести використовуються для початкової діагностики в пацієнтів із підозрою на алергію до МА. Вибір препарату ґрунтується на даних анамнезу непереносимості МА. Зазвичай немає необхідності тестувати велику кількість препаратів з обох груп МА. Показано, що при правильному тестуванні прогностична цінність шкірних проб становить 97 %.

У переважній більшості випадків пропонуються такі підходи до проведення шкірних і провокаційних проб із МА. Насамперед обраний для тестування засіб не має спричиняти перехресні реакції з препаратами, що раніше зумовлювали розвиток ГЧ. Якщо засіб, який спричинив алергічну реакцію, невідомий, то для проведення проб обирають МА з іншої групи. Для уникнення хибнонегативних результатів препарати, що використовуються для проведення шкірних проб, не мають містити судинозвужувальних засобів. Також МА, котрі використовуються для тестування, не повинні містити як консерванти ефіри параоксibenзойної кислоти, оскільки саме вони зумовлюють розвиток алергічної реакції. За негативних результатів прик-тесту та внутрішньошкірної проби виконують підшкірну провокаційну пробу з МА. Тестування з МА проводиться поетапно, а кожний наступний етап здійснюється через 20-30 хвилин після негативного результату попереднього етапу. Зазвичай для шкірного прик-тесту в пацієнтів з анафілаксією в анамнезі тестування починають із розведення препарату 1:10, а за відсутності в минулому тяжких анафілактичних реакцій можливе використання нерозведеного МА, зазвичай у концентрації 1-2 %, що й використовується надалі для анестезії. Для проведення внутрішньошкірної проби застосовується розведення препарату 1:100 у дозі 0,02 мл.

Утім, є й рекомендації виконувати внутрішньошкірну пробу або спільно з прик-тестом, або як заміна його. Проведення внутрішньошкірної проби може призводити до отримання 8-15 % хибнопозитивних результатів. Застосування нерозведених розчинів МА визначає високий ступінь хибнопозитивних результатів у разі

внутрішньошкірної проби порівняно з розчином 1:10. Подальше підтвердження позитивної внутрішньошкірної проби провокацією з МА спостерігається лише в 40 % випадків. Отримання позитивних результатів внутрішньошкірної проби, особливо з нерозведеним препаратом МА, не означає завершення діагностичного процесу та потребує підтвердження результатами провокаційної проби.

Підшкірна провокаційна проба є золотим стандартом для підтвердження істинної IgE-опосередкованої алергії на МА. Підшкірне введення МА використовують як провокаційну пробу й тільки після отримання негативних результатів прик-тесту та внутрішньошкірної проби. Ця маніпуляція має проводитися в стаціонарних умовах під наглядом лікаря, котрий має досвід у наданні медичної допомоги хворим із тяжкими анафілактичними реакціями та можливості її здійснення. Найбільшим обмеженням для проведення цієї проби є етичні міркування. Варто зазначити: якщо етичні міркування обмежують застосування провокаційної проби для підтвердження ГЧ до підозрюваного препарату МА, то для пошуку та призначення альтернативного препарату МА провокаційна проба має широко використовуватися.

Якщо у хворого передбачається розвиток психогенної чи нейрогенної реакції на тестування, то на першому етапі проведення провокаційної проби використовується введення 0,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. На наступних етапах використовується підшкірне введення 0,1 мл анестетика в розведеннях 1:100 та 1:10, що необхідно для осіб із тяжкими анафілактичними реакціями в анамнезі. Надалі для таких пацієнтів, а також обстежених без тяжких проявів анафілаксії в анамнезі поетапно проводиться підшкірне введення 0,1; 0,5 та 1,0 мл нерозведеного препарату. Слід зазначити, що кожний наступний етап тестування проводиться через 20-30 хвилин після отримання негативних результатів попереднього етапу. Потрібно також пам'ятати: якщо в пацієнта в минулому відзначалися пізні алергічні реакції, то варто переконатися в тому, що шкірні проби негативні й через 24-48 годин, і тільки після цього проводити провокаційне тестування, результати котрого також остаточно слід оцінити через 24-48 годин. Якщо провокаційна проба з МА виявляється негативною, то вважається, що ризик розвитку побічних ефектів препарату мінімальний.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації клінічних імунологів та алергологів, перед проведенням провокаційного тестування показана відміна певних препаратів, які можуть впливати на його результат, а саме: топічних глюкокортикоїдів (ГК) за 4 тижні, пролонгованих ГК – за 3 тижні, ГК короткої дії у високих дозах (преднізолон >50 мг) – за 1 тиждень, β-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – за 1 добу. У відміні антигістамінних препаратів або ГК короткої дії в низьких дозах (<50 мг/добу) немає потреби, оскільки вважається, що вони на інформативність провокаційного тестування не впливають.

Шкірне тестування за підозри на ГЧ уповільненого типу (для МА це частіше алергічний контактний дерматит) починають з аплікаційних (патч) тестів. Для цього застосовують нативні ЛЗ, у тому числі й МА, або у вигляді

розчину, або у вигляді таблетки (що не стосується МА, розведеного у фізіологічному розчині чи у вазеліновій олії). Як правило, позитивний результат отримують через 24 години. Проте слід урахувати можливість розвитку позитивної реакції через 48, 72 години, а в деяких випадках (гострий генералізований екзантематозний пустульоз) – через 96 годин і пізніше. Якщо результат аплікаційного тестування негативний, то наступним етапом буде проведення внутрішньошкірного тесту, що можна виконувати, як указувалося вище, тільки з ЛЗ у вигляді стерильних розчинів. При ГЧ уповільненого типу результати внутрішньошкірного тестування оцінюють у ті самі тимчасові інтервали, що й аплікаційні тести.

Наявні дані щодо діагностичної цінності шкірних проб із МА залишаються досить суперечливими. Наприклад, шкірні проби часто використовуються без урахування низки нюансів і належної кваліфікації медперсоналу. Проте їх позитивні результати в поєднанні з підвищенням рівня триптази вказують на наявність IgE-зумовленої сенсibiliзації до препарату. Слід також звертати увагу на можливість хибнопозитивних результатів шкірного тестування внаслідок місцево-подразнювальної дії деяких препаратів тощо. Загалом більшість авторів зауважують, що діагностика саме анафілактичних реакцій не така проста й визначення причини їх розвитку також часто утруднено.

Лабораторні методи діагностики ГЧ до МА використовуються значно рідше, ніж шкірні та провокаційні тести. Це пов'язано з тим, що, по-перше, для багатьох ЛЗ відповідні методики не відпрацьовані, а по-друге, це трудомісткий і вартісний метод діагностики медикаментозної алергії. Так, можливо вимірювати рівень гістаміну та його метаболітів (N-метилгістаміну) в сечі через 24 години після розвитку анафілаксії. До лейкоцитринових тестів належить тест антигенної стимуляції базофілів (CAST® – Cellular Antigen Stimulation Test), технологія котрого заснована на визначенні сульфидолейкотрієнів (LTC4, LTD4, LTE4), які секретуються примірованими ІЛ-3 базофілами під дією алергену *in vitro*. Його також називають провокаційним тестом *in vitro*. Завдяки синтезу сульфидолейкотрієнів *de novo* аналіз CAST® має високу специфічність порівняно з класичним тестом вивільнення гістаміну. Розроблено також цитометричний варіант тесту стимуляції базофілів – FLOW-CAST® (FAST). Етапи виділення лімфоцитів і стимуляції їх антигенів для обох варіантів (імуноферментного та цитометричного) ідентичні. Проте замість сульфидолейкотрієнів на третьому етапі визначається кількість активованих базофілів, які експресують на поверхні антиген CD63 (gp53) у відповідь на стимуляцію алергеном. Тест має високі чутливість і специфічність за реакцій анафілактичного типу, особливо при ГЧ до ЛЗ. Для діагностики ГЧ уповільненого типу в низці досліджень рекомендується тест трансформації лімфоцитів, заснований на визначенні проліферації Т-клітин на ЛЗ *in vitro*. Перевагами цього тесту є можливість використання з різними ЛЗ та за різних варіантів імунної відповіді, оскільки Т-клітини, що стали алергеноспецифічними до ЛЗ, майже завжди залучаються до реакцій медикаментозної ГЧ. Але цей тест має й недоліки, адже він досить громіздкий і технічно складний, а чутливість його обмежена. Попри наведені дані, повідомлення щодо

використання лабораторних методів для діагностики ГЧ до МА в реальній практиці поодинокі.

З огляду на вищезазначене, в низці випадків лікарю необхідно здійснювати диференційну діагностику між ГЧ до МА та не-IgE-опосередкованими реакціями до цих ЛЗ. Більшість реакцій на МА все ж є психогенними (вазовегальними). Спектр не-IgE-опосередкованих реакцій до МА досить широкий, про що вже вказувалося на початку статті, та включає: 1) психомоторні реакції; 2) несприятливі реакції, спричинені іншими агентами, що використовуються одночасно (наповнювачі, консерванти, латекс, антибіотики); 3) реакції на травматичні процедури; 4) уповільнені реакції ГЧ. Зазвичай після ретельного опитування хворих і збирання анамнезу хвороби виявляється, що в пацієнтів мали місце або непритомний стан (психогенна реакція, пов'язана з процедурою, тобто ін'єкцією препарату), або серцебиття, зумовлене адреналіном, який міститься в самому МА чи продукується ендогенно у відповідь на стрес. З іншого боку, такі симптоми, як брадикардія, відчуття жару, артеріальна гіпотензія, можуть указувати на вагусні механізми розвитку реакції. Реакцію ГЧ слід також відрізнити від токсичності МА, що розвивається після випадкового внутрішньовенного введення анестетика чи його передозування.

Лікувальна тактика при виникненні ГЧ до МА передбачає надання пацієнтам невідкладної допомоги в разі розвитку анафілаксії та лікування інших клінічних проявів гіперчутливих реакцій відповідно до наявних міжнародних і вітчизняних протоколів. Частіше за все з цією метою використовують епінефрин, оксигенотерапію, інфузії колоїдів/кристалоїдів, антигістамінні препарати, системні та топічні ГК, інгібітори протеаз, інгаляційні β_2 -агоністи, антагоністи лейкотрієнових рецепторів тощо.

Окремим питанням є визначення рівня триптази, що широко використовується в протоколах ведення пацієнтів з анафілаксією. Незважаючи на те що сучасні рекомендації радять серійне визначення концентрації

триптази після розвитку подібних реакцій ГЧ, опублікованих даних стосовно діагностики ГЧ до МА дуже мало.

Перехресна реактивність МА

Головне завдання будь-якого фахівця, котрий проводить обстеження конкретного пацієнта, полягає в установленні найбезпечнішого препарату МА для подальшого застосування. При цьому фахівець повинен знати про перехресну реактивність МА. Як указувалося вище, група амідних МА видається в цьому сенсі кращою, тому що при їх використанні реакції ГЧ виникають рідше, ніж при застосуванні ефірних МА.

Останнім часом частіше стали траплятися алергічні реакції у вигляді анафілактичного шоку на введення МА Ester-типу (новокаїн та ін.), серед яких часто відзначаються перехресні алергічні реакції. Можливі вони й серед таких препаратів другої групи, як лідокаїн, прилокаїн і мепівакаїн, які мають подібну структуру. Донедавна вважалося, що за непереносимості МА Ester-типу можна спокійно використовувати препарати Amide-типу (наприклад, лідокаїн). Однак у літературі з'явилися повідомлення про можливість розвитку анафілактичних реакцій на лідокаїн за непереносимості новокаїну.

Перехресна реактивність між амідними й ефірними МА трапляється вкрай рідко й найчастіше визначається парабенами, присутніми як консерванти. Крім того, є дані про існування перехресної реактивності між амідними МА. Описують досить рідкісні випадки переносимості ефірних МА в пацієнтів із непереносимістю МА амідної групи. Зокрема, можливою є перехресна реактивність серед МА амідної групи й навіть для ропівакаїну, що рекомендується як препарат вибору при алергії до МА.

Отже, проблема ГЧ до МА, з одного боку, здається досить повно вивченою, а з іншого – в цьому напрямі ще недостатньо рекомендацій, заснованих на даних доказової медицини. Проте використання основних принципів, викладених вище, разом із ретельним клінічним дослідженням пацієнта допоможуть лікарю розібратися в конкретній клінічній ситуації.

Література / References

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К., 2010. – 482 с.
2. Зайков С.В., Дмитриева Э.Н. Проблема лекарственной аллергии в анестезиологии. *Рациональна фармакотерапія*. 2009; 3 (12): 22-27.
3. Жукова Д.Г., Феденко Е.С., Юдин А.А. Определение оптимальных концентраций и доз лекарственных средств для диагностики реакций гиперчувствительности в периоперационном периоде. *Рос. аллергологич. журн.* 2015; 1: 27-33.
4. Кайдашев И.П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. – К., 2016. – 288 с.
5. Кайдашев И.П. Как диагностировать непереносимость антибиотиков? *Астма та алергія*. 2016; 1: 56-59.
6. Клиническая аллергология: рук-во для практических врачей. Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
7. Кобзев Д.Ю., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Гамова И.В., Астафьева Н.Г. Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах. *Лечащий врач*. 2004; 11.
8. Лекарственная аллергия: методические рекомендации для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2012. – 73 с.
9. Пухлик Б.М., Анисимов М.В., Римарчук О.М. Медикаментозная аллергия в стоматологичній практиці. Недооцінена небезпека. *Медичні перспективи*. 2009; XIV (2): 4-7.
10. Пухлик Б.М., Викторова А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. – Львів: Медицина світу, 2008. – 107 с.
11. Степанова Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения лекарственной аллергии. *Лечащий врач*. 2004; 9.
12. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію». Наказ МОЗ України № 916 від 30.12.2015.
13. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: рук. для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2007. – 504 с.
14. Aberer W., Bircher A., Romano A. et al. The ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854-863.
15. Agache I., Ryan D., Rodriguez M. et al. Allergy management in primary care across European countries – actual status. *Allergy*. 2013; 68 (7): 836-843.
16. Anderson I.A. Allergic reaction to drug and biologic agents. *JAMA*. 1992; 268: 2848-2857.
17. Arbous M.S. et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*. 2004; 59 (10): 1141-1153.
18. Atanaskovic-Markovic M., Caubet J. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016: 1-9.
19. Axon A.D. Anaphylaxis and anaesthesia – all clear now? *British Journal of Anaesthesia*. 2004; 93 (4): 501-504.
20. Becker D.E., Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth. Prog.* 2006 Fall; 53 (3): 98-109.
21. Becker D.E., Reed K.L., Becker D.E. et al. Similar articles. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth. Prog.* 2012 Summer; 59 (2): 90-101.
22. Beeler A., Pichler W. In vitro tests of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007: 380-390. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01516.x.
23. Bercum Y., Ben-Zvi A., Levy Y. et al. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 342-345.
24. Bhole M.V., Manson A.L., Seneviratne S.L., Misbah S.A. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br. J. Anaesth.* 2012 Jun; 108 (6): 903-11. doi: 10.1093/bja/aes162.
25. Bousquet P.-J., Demoly P. et al. Position paper. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GA2 LEN platform. The Galenda project. *Allergy*. 2009; 64: 194-203.
26. Brockow K., Garvey L., Aberer W. et al. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013; 68 (6): 702-12. doi: 10.1111/all.12142. Epub 2013 Apr 25.
27. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy*. 2009; 64 (2): 234-241. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01832.x.
28. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 39: 43-61.
29. Chandler M., Grammer L., Patterson R. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 883-886.
30. De Moly P., Adkinson F., Brockow K. et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69: 420-437.
31. Dewachter P., Mouton-Faivre C. Patients who experience a perioperative anaphylactic reaction should not be skin-tested too early. *Can. J. Anaesth.* 2007 Sep; 54 (9): 768-769.
32. Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. NICE (National Institute of Health and Care Excellence) Clinical Guideline 183. Sep 2014: 1-167.
33. Ebo D., Leysen J., Mayorga C. et al. The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives. *Allergy*. 2011; 66 (10): 1275-1286. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02661.x.
34. Eggleston S.T., Lush L.W. Understanding allergic reactions to local anesthetic. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30: 851-857.
35. European Academy of Allergology Asthma and Immunology (EAACI). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Available at: http://www.eaaci.net/site/Drug_provocation.pdf.
36. Ewan P., Dugue P., Mirakian R., Dixon T., Harper J., Nasser S. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin. Exp. Allergy*. 2010 Jan; 40 (1): 15-31.
37. Fisher M., Graham R. Adverse responses to local anaesthetics. *Anaesth. Intensive Care*. 1984; 12: 325-327.
38. Gall H., Kaufmann R., Kalveram C. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97 (4): 933-937.
39. Incaudo G., Schatz M., Poatterson R. et al. Administration of local anesthetics to patients with a history of prior adverse reactions. 1978; 61: 339-345.
40. Jacobsen R., Borch J., Bindshev-Jensen C. Hypersensitivity to local anesthetics. *Allergy*. 2005; 60: 262-264.
41. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y. et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1439-1444. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01555.x.
42. Lammitausta K., Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152 (5): 968-974. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x.
43. Laxenaire M.C. et al. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Anaesthesia*. 2004; 59 (10): 549-558.
44. Lieberman P., Nicklas R., Oppenheimer J. et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 477-480. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
45. Lobera T., Audicana M., Pozo M. et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anaesthesia in Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (5): 350-356.
46. Macías E., Ruiz A., Moreno E. et al. Usefulness of interdermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metazolol. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1462-1464. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01487.x.
47. Macy E., Schatz M., Zeiger R. Immediate hypersensitivity to methylparaben causing false-positive results of local anesthetic skin testing or provocative dose testing. *Perm. J.* 2002 Fall; 6 (4): 17-21.
48. McClimon B., Rank M., Li J. The predictive value of skin testing in the diagnosis of local anesthetic. *Allergy Asthma Proc.* 2011 Mar 1; 32: 95-98.
49. Mertes P., Malinovsky J., Jouffroy L. et al. The ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21 (6): 442-453.
50. Michalska-Krzanowska G. Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2012 Aug 8; 44 (2): 104-111.
51. Michalska-Krzanowska G. Tryptase in diagnosing adverse suspected anaphylactic reaction. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2012 May-Jun; 21 (3): 403-8.
52. Mirakian R., Ewan P., Durham S. et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2009 Jan; 39 (1): 43-61. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x.
53. Mertes P., Lambert M., Gueant-Rodriguez R. et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009 Aug; 29 (3): 429-451.
54. Mertes P., Tajima K., Regnier-Kimmoun M. et al. Perioperative anaphylaxis. *Med. Clin. North Am.* 2010 Jul; 94 (4): 761-789.
55. Monneret G., Benoit Y., Debard A., Bienvendu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin. Immunol.* 2002; 102: 192-9.
56. Morais-Almeida M., Gaspar A., Marinho S., Rosado-Pinto J. Allergy to local anesthetics of the amide group with tolerance to procaine. *J. Allergy*. 2003 Aug; 58 (8): 827-8.
57. Morgan P.W. et al. Giving long-persistent starch as volume replacement can cause pruritus after cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2004; 59 (10): 696-699.
58. Muraro A., Lemanske R., Castells M. et al. Precision medicine in allergic disease – food allergy, drug allergy, and anaphylaxis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017; 72: 1006-1021.
59. Muraro A., Roberts G., Clark A. et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007; 62: 857-871.
60. Nettis E., Napoli G., Ferrannini A., Tursi A. The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2001 Apr; 91 (4): 402-5.
61. Nyfeler B., Pichler W. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin. Exp. Allergy*. 1997; 27: 175-181. doi: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb00690.x.
62. Phillips J.F., Yates A.B., Deshazo R.D. Approach to patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am. J. Med. Sci.* 2007 Sep; 334 (3): 190-6.
63. Pichler W., Tilch J. The lymphocyte transformation test in for the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004; 59 (8): 809-820. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.

64. Porebski G., Gschwend-Zawodniak A., Pichler W. In vitro diagnosis of T-cell-mediated drug allergy. *Clin. Exp. Allergy*. 2011; 41 (4): 461-470. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03701.x.
65. Posadas S., Pichler W. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37: 989-999.
66. Schatz M. Adverse reactions to local anesthetics. *Immunol. Allergy Clin. North Amer.* 1992; 12: 585-609.
67. Scherer K., Brockow K., Aberer W. et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – an EAACI position paper of the Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013; 68 (7): 844-852.
68. Simons E., Arduoso L., Dimov V. et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013; 162: 193-204.
69. Sindel L.J., De Shazo R.D. Accidents resulting from local anesthetic. True or false allergy? *Clin. Rev. Allergy*. 1991; 9: 379-395.
70. Soto-Aguilar M.C., de Shazo R.D., Danson E.S. Approach to the patient with suspected local anesthetic sensitivity. *Immunol and Allergy Clinic of North America*. 1998; 18: 851-865.
71. Speca S.J., Boynes S.G., Cuddy M.A. Allergic reactions to local anesthetic formulations. *Dent. Clin. North Am.* 2020; 54: 655-664.
72. Thong B., Mirakian R., Castells M. et al. A World Allergy Organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy / hypersensitivity. *WAO Journal*. 2011; 4: 257-270. doi: 10.1097/WOX.0b013e31823dc02c.
73. Thyssen J., Menné T., Elberling J., Plaschke P., Johansen J. Hypersensitivity to local anaesthetics – update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis*. 2008; 589: 69-78.
74. Tomoyasu Y., Hayashi T., Sakaguchi M. Allergic reactions to local anesthetics in dental patients: analysis of intracutaneous and challenge tests. *The Open Dentistry Journal*. 2011; 5: 146-149. DOI: 10.2174/1874210601105010146. PMID: 21915228. PMCID: PMC3170934.
75. Venemalm L., Degerbeck F., Smith W. IgE-mediated reaction to mepivacaine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008 Apr; 121 (4): 1058-9. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1154.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-04

Кайдашев Ігор Петрович

Професор кафедри внутрішньої медицини № 3 з фтизіатрією Української медичної стоматологічної академії.

Д-р мед. наук, професор.

23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4708-0859

Гуменюк Галина Львівна

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Zaikov Sergii Viktorovich

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-04

Kaidashev Igor Petrovych

Professor of the Department of Internal Medicine № 3 with Phthysiology, Ukrainian Medical Stomatological Academy.

MD, professor.

23, Shevchenko st., Poltava, 36011, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4708-0859

Gumeniuk Galyna Lvivna

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk.

MD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +380 (44) 275 57 11.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-3-43-51

Профілактичне застосування левофлоксацину для попередження інфекцій у пацієнтів з уперше діагностованою мієломою: рандомізоване клінічне дослідження

Drayson M.T. et al. *Журнал Health Technol Assess.* 2019 Nov; 23 (62): 1-94. ЦіО (doi): 10.3310/hta23620.

Вступ. Мієлома зумовлює глибокий імунodefіцит і тяжкі рекурентні інфекції. У Великій Британії щороку діагностується близько 5500 нових випадків цього злого новоутворення, при цьому приблизно у чверті цих хворих у перші 3 міс після встановлення діагнозу розвиваються тяжкі інфекції. Пацієнти з уперше діагностованою мієломою можуть отримувати користь від профілактичного призначення антибіотиків із метою попередження інфекцій, проте цей підхід не є стандартним при мієломі та може асоціюватися з ятрогенними інфекціями, як-от *Clostridium difficile*. Отже, необхідно оцінити користь і фармакоeкономічний ефект антибактеріальної профілактики в аспекті будь-яких асоційованих ризиків.

Методи. У дослідженні за участю 93 лікарень Англії, Північної Ірландії й Уельсу пацієнтів з уперше діагностованою мієломою рандомізували у співвідношенні 1:1 для перорального прийому левофлоксацину або плацебо протягом 12 тиж від початку протимієломної терапії. Розподіл пацієнтів на групи здійснювався подвійним сліпим шляхом і був добре збалансованим за клінічним центром, розраховано швидкістю клубочкової фільтрації та плануванням високодозової хіміотерапії з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин. Пацієнтів спостерігали кожні 4 тиж протягом 16 тиж, потім раз на рік. Первинною кінцевою точкою була кількість фебрильних епізодів (або смерті) у перші 12 тиж після рандомізації. Вторинні кінцеві точки включали кількість випадків смерті (загалом і пов'язаних з інфекцією), тривалість госпіталізації, частоту носійства й інвазивної інфекції, відповідь на протимієломну терапію та її зв'язок з інфекцією, якість життя, загальну виживаність протягом перших 12 тиж і в подальшому.

Результати. Загалом було рандомізовано 977 пацієнтів – 489 у групу левофлоксацину та 488 у групу плацебо. У цілому було зафіксовано 134 (27 %) подій (фебрильних епізодів, n = 119; випадків смерті, n = 15) у групі плацебо та 95 (19 %) подій (фебрильних епізодів, n = 91; випадків смерті, n = 4) у групі левофлоксацину. Це відповідало зниженню ризику фебрильного епізоду або смерті протягом перших 12 тиж на 34 % у групі левофлоксацину (95 % ДІ 14-49 %; p=0,002). Левофлоксацин також знижував ризик інших інфекцій порівняно з плацебо (144 випадки у 116 пацієнтів проти 179 випадків у 133 пацієнтів; p=0,06). За частотою інфікування *C. difficile*, метицилінрезистентним *Staphylococcus aureus* чи грамнегативними мікроорганізмами – продуцентами β-лактамаз розширеного спектра дії при оцінці до 16 тиж групи терапії статистично не відрізнялися. Левофлоксацин забезпечував дещо більше набуття

Prophylactic levofloxacin to prevent infections in newly diagnosed symptomatic myeloma: the TEAMM RCT

Drayson M.T. et al. *Health Technol Assess.* 2019 Nov; 23 (62): 1-94. doi: 10.3310/hta23620.

Background. Myeloma causes profound immunodeficiency and recurrent serious infections. There are approximately 5500 new UK cases of myeloma per annum, and one-quarter of patients will have a serious infection within 3 months of diagnosis. Newly diagnosed patients may benefit from antibiotic prophylaxis to prevent infection. However, the use of prophylaxis has not been established in myeloma and may be associated with health-care-associated infections (HCAIs), such as *Clostridium difficile*. There is a need to assess the benefits and cost-effectiveness of the use of antibacterial prophylaxis against any risks in a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial.

Objective. To assess the risks, benefits and cost-effectiveness of prophylactic levofloxacin in newly diagnosed symptomatic myeloma patients.

Methods. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. A central telephone randomisation service used a minimisation computer algorithm to allocate treatments in a 1:1 ratio. From 93 NHS hospitals throughout England, Northern Ireland and Wales a total 977 patients with newly diagnosed symptomatic myeloma were included. Patients were randomised to receive levofloxacin or placebo tablets for 12 weeks at the start of antimyeloma treatment. Treatment allocation was blinded and balanced by centre, estimated glomerular filtration rate and intention to give high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Follow-up was at 4-week intervals up to 16 weeks, with a further follow-up at 1 year. The primary outcome was to assess the number of febrile episodes (or deaths) in the first 12 weeks from randomisation. Secondary outcomes included number of deaths and infection-related deaths, days in hospital, carriage and invasive infections, response to antimyeloma treatment and its relation to infection, quality of life and overall survival within the first 12 weeks and beyond.

Results. In total, 977 patients were randomised (levofloxacin, n = 489; placebo, n = 488). A total of 134 (27 %) events (febrile episodes, n = 119; deaths, n = 15) occurred in the placebo arm and 95 (19 %) events (febrile episodes, n = 91; deaths, n = 4) occurred in the levofloxacin arm; the hazard ratio for time to first event (febrile episode or death) within the first 12 weeks was 0.66 (95 % confidence interval 0.51 to 0.86; p = 0.002). Levofloxacin also reduced other infections (144 infections from 116 patients) compared with placebo (179 infections from 133 patients; p-trend of 0.06). There was no difference in new acquisitions of *C. difficile*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase Gram-negative organisms when assessed up to 16 weeks. Levofloxacin produced slightly higher quality-adjusted life-year gains over 16 weeks, but had associated higher costs for health resource use. With a median follow-up of 52 weeks, there was no significant difference in overall survival (p = 0.94).

ДАЙДЖЕСТ: ОНКОЛОГІЯ

QALY (років життя, стандартизованих за його якістю) протягом 16 тиж, але асоціювався з більшими витратами ресурсів охорони здоров'я. При медіані спостереження 52 тиж загальна виживаність була однаковою в обох групах ($p=0,94$).

Висновки. Протягом 12 тиж від встановлення діагнозу додавання до активної терапії меланоми профілактичного лікування левофлоксацином значно зменшувало вірогідність фебрильних епізодів і смерті без підвищення частоти ятрогенних інфекцій або носійства. У майбутніх дослідженнях необхідно встановити оптимальну тривалість антибіотикопрофілактики, а також за допомогою лабораторних методів вивчити вплив профілактичного застосування антибіотиків на імунітет, запалення й активність хвороби.

Зв'язок між кандидозом ротової порожнини та тяжкістю дисфагії, зумовленої хіміотерапією, у пацієнтів із раком голови та шиї: ретроспективне когортне дослідження

Saito H. *et al.* Журнал Clin Transl Radiat Oncol. 2019 Oct 31; 20: 13-18. ЦіО (doi): 10.1016/j.ctro.2019.10.006. eCollection 2020 Jan.

Вступ. Одночасна хіміопроменева терапія (ОХПТ) при раку голови та шиї є фактором ризику кандидозу ротової порожнини (КРП). Оскільки *Candida spp.* є високовірулентними, ми виконали ретроспективне дослідження, щоб встановити, чи підвищує КРП тяжкість дисфагії, пов'язаної з мукозитом, у пацієнтів, які отримували ОХПТ.

Методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із карциномами ротової порожнини, глотки та гортані, які отримували променеву терапію з одночасною хіміотерапією на основі цисплатину. Діагноз КРП ґрунтувався на макроскопічному вигляді слизової оболонки. Можливий зв'язок між КРП і розвитком дисфагії 3 ступеня (за критеріями гострої токсичності Онкологічної групи з радіотерапії – RTOG) оцінювали за допомогою регресійного аналізу. Крім того, порівнювали максимальну добову дозу опіоїдів у пацієнтів із КРП та без нього.

Результати. Загалом в аналіз включили 138 пацієнтів із раком голови та шиї, які отримували ОХПТ в одному клінічному центрі Японії. На момент встановлення діагнозу КРП 19 (37 %) пацієнтів уже мали дисфагію 3 ступеня. Серед 30 хворих, які отримували протигрибкову терапію, у 12 (40 %) спостерігалася клінічне погіршення. Регресійний аналіз із поправкою на численні фактори показав, що КРП незалежно асоціювався з дисфагією 3 ступеня (OR 2,75; 95 % ДІ 1,22-6,23; $p=0,015$). Пацієнти з КРП потребували значно вищої дози опіоїдів (у морфіновому еквіваленті 45 vs 30 мг/добу; $p=0,029$).

Висновки. Кандидозна інфекція спричиняє рефрактерну дисфагію. Доцільним є проведення проспективних досліджень, щоб встановити, чи може протигрибкова профілактика зменшити тяжкість дисфагії, пов'язаної з кандидозом.

Conclusions. During the 12 weeks from new diagnosis, the addition of prophylactic levofloxacin to active myeloma treatment significantly reduced febrile episodes and deaths without increasing HCAs or carriage. Future work should aim to establish the optimal duration of antibiotic prophylaxis and should involve the laboratory investigation of immunity, inflammation and disease activity on stored samples funded by the TEAMM (Tackling Early Morbidity and Mortality in Myeloma) National Institute for Health Research Efficacy and Mechanism Evaluation grant (reference number 14/24/04).

The association between oral candidiasis and severity of chemoradiotherapy-induced dysphagia in head and neck cancer patients: a retrospective cohort study

Saito H. *et al.* Clin Transl Radiat Oncol. 2019 Oct 31; 20: 13-18. doi: 10.1016/j.ctro.2019.10.006. eCollection 2020 Jan.

Background. Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for head and neck cancer (HNC) is a risk factor for oral candidiasis (OC). As *Candida spp.* are highly virulent, we conducted a retrospective study to determine whether OC increases the severity of dysphagia related to mucositis in HNC patients.

Methods. We retrospectively analyzed the cases of consecutive patients with carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx who underwent CCRT containing cisplatin (CDDP) at our hospital. The diagnosis of OC was based on gross mucosal appearance. We performed a multivariate analysis to determine whether OC was associated with the development of grade 3 dysphagia in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Acute Toxicity Criteria. The maximum of the daily opioid doses was compared between the patients with and without OC.

Results. We identified 138 HNC patients. OC was observed in 51 patients (37 %). By the time of their OC diagnosis, 19 (37 %) had already developed grade 3 dysphagia. Among the 30 patients receiving antifungal therapy, 12 (40 %) showed clinical deterioration. In the multivariate analysis, OC was independently associated with grade 3 dysphagia (OR 2.75; 95 % CI 1.22-6.23; $p = 0.015$). The patients with OC required significantly higher morphine-equivalent doses of opioids (45 vs 30 mg/day; $p = 0.029$).

Conclusion. Candida infection causes refractory dysphagia. It is worth investigating whether antifungal prophylaxis reduces severe dysphagia related to candidiasis.

Фактори ризику з боку пацієнта індукованих хіміотерапією нудоти та блювання: систематичний огляд

Mohammad Mosa A.S. та ін. Журнал *Front Pharmacol.* 2020; 11: 329. ЦіО (doi): 10.3389/fphar.2020.00329.

Обґрунтування. Індуковані хіміотерапією нудота та блювання (ІХНБ) є одними з найнеприємніших побічних ефектів цього лікування. Еметогенність хіміотерапії поділяється на 4 категорії ризику: мінімальний, низький, помірний і високий. Виділення цих категорій ґрунтується на відсотковій частці пацієнтів, які страждають на ІХНБ за відсутності антиеметичного лікування: 1) мінімально еметогенна хіміотерапія – <10 %; 2) низькоеметогенна хіміотерапія – 10-30 %; 3) помірно еметогенна хіміотерапія – 30-90 %; 4) високоеметогенна хіміотерапія – >90 %.

Мета. Виявлення факторів із боку пацієнта, що істотно впливають на ризик ІХНБ, на основі систематичного огляду літератури.

Методи. Проведено пошук у базі даних MEDLINE за ключовими словами «антиеметики», «ІХНБ», «фактори ризику». У дослідження було включено 49 публікацій.

Результати. 27 досліджень показали, що вік є фактором ризику ІХНБ, причому 26 із них виявили, що ризик для молодих пацієнтів є достовірно вищим, аніж для осіб похилого віку. У ході аналізу 5 досліджень, які розглядали вік як безперервну змінну, було з'ясовано, що на кожен 1 рік віку ризик ІХНБ зростає на 4 %. Стаття проаналізовано в 32 дослідженнях, 18 з яких підтвердили, що ризик ІХНБ є вищим для жінок, аніж для чоловіків. Сумарне відношення шансів (СВШ) становило 2,79 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,26-3,44). Вищим ризиком ІХНБ характеризувалися пацієнти з нижчим рівнем уживання алкоголю, проте слід зазначити, що в дослідженнях спостерігалися істотні відмінності в методах визначення рівня вживання алкоголю, що могло стати джерелом похибки. Хворим з ІХНБ під час попередніх циклів хіміотерапії також був притаманний вищий ризик ІХНБ при проаналізованому циклі (СВШ 5,14; 95 % ДІ 4,15-6,36). Інші фактори ризику включали ранкову нудоту, тривожність помірного/високого рівня, очікування ІХНБ, незадовільний функціональний стан, приналежність до азійської раси, відсутність прийому їжі перед хіміотерапією тощо. Пацієнти на ранніх циклах хіміотерапії (<3) мали вищий ризик ІХНБ.

Висновки. Цей систематичний огляд виявив й узагальнив фактори ризику, що достовірно підвищують імовірність ІХНБ. Виявлення пацієнтів високого ризику ІХНБ до початку хіміотерапії є вкрай важливим, оскільки дає онкологам змогу селективно призначити їм антиеметичну терапію.

Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review

Mohammad Mosa A.S. et al. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 329. doi: 10.3389/fphar.2020.00329.

Background. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of the most unpleasant side effects of chemotherapy. The emetogenicity of chemotherapy is divided into 4 risk categories: minimal, low, moderate, and high. These categories are divided based on the percentages of patients who suffer from CINV without antiemetics: (1) minimal emetogenic chemotherapies have <10 % risks, (2) low emetogenic chemotherapy – 10-30 %, (3) moderate emetogenic chemotherapies – 30-90 %, and (4) high emetogenic chemotherapies – >90 %.

Objective. To identify patient-related factors that significantly impact the risk of CINV by conducting a systematic review of the literature.

Methods. Search in the MEDLINE database. The search terms were included “antiemetics”, “CINV” and “risk factors”. Finally, 49 articles were included in this study.

Results. 27 studies confirmed that age is a risk factor of CINV. Out of those 27 studies, 26 studies confirmed that younger patients are at higher risk of CINV than older patients. 5 studies that regarded age as a continuous variable showed that the risk of CINV is reduced by 4 % with the increase of age by 1 year. Sex was analyzed in 32 studies and of those, 18 studies confirmed that female patients are at higher risk of CINV than male patients. The summary odds ratio (SOR) was estimated to be 2.79 (95 % confidence interval (CI) 2.26-3.44). Patients with lower alcohol intake were at higher risk of CINV. It is important to acknowledge that the studies may have inherent biases due to the limitations of measuring alcohol use. Patients experiencing CINV during the prior chemotherapy treatment cycle were at higher risk of CINV during their current cycle (SOR 5.14; 95 % CI 4.15-6.36). Other risk factors included morning sickness, moderate to high anxiety, expectancy of CINV, poor performance status, Asian race, having no meal before chemotherapy etc. Patients in earlier cycles (<3) also were at higher risk of CINV.

Conclusions. This systematic review study has identified and summarized patient-related factors that significantly impact the risk of CINV. The identification of patients at high risk for CINV prior to the initiation of a chemotherapy regimen is imperative. Oncologists may be able to selectively focus on more comprehensive antiemetic treatments on high risk patients.

Тези Національної науково-практичної конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз: міжнародний та національний досвід»

19-20 березня, м. Київ

УДК: 616.24-002.5-085.28.015.8(477.54-25)

Ступінь стійкості мікобактерій до протитуберкульозних препаратів, особливості відповіді на хіміотерапію та результати лікування пацієнтів із розширеним резистентним і мультирезистентним туберкульозом легень у Харківській області

Д. О. Бутів¹, І. М. Калмикова², Н. М. Боровок², М. Ф. Новохатська²

1. Харківський національний медичний університет, м. Харків

2. КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», м. Харків

Мета. Оцінити ступінь стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів, особливості відповіді на хіміотерапію та результати лікування в пацієнтів із розширеним резистентним (РРТБ) і мультирезистентним туберкульозом (МРТБ) легень у Харківській області.

Матеріали та методи. У ретроспективному обсерваційному когортному дослідженні було використано дані реєстру хворих, які перебували на лікуванні в КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» у 2014 році. До участі в дослідженні було залучено 169 пацієнтів із бактеріологічним підтвердженням МРТБ і РРТБ. Проаналізовано дані діагностики, лікування та спостереження після лікування. Оцінка результатів терапії здійснювалася за допомогою рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської туберкульозної наукової спільноти.

Результати. Частка хворих зі значною стійкістю до лікарських засобів (пре-РРТБ) або РРТБ становила 55 %. На час дослідження фенотипової резистентності МБТ такі протитуберкульозні препарати, як бедаквілін, лінезолід, клофазимін і деламанід, були недоступні. У зв'язку з цим 59 % пацієнтів мали менш ніж 4 препарати в режимі лікування, котрі були підтверджені бактеріологічним дослідженням. У 23,1 % хворих на МРТБ і РРТБ спостерігалася невдача лікування й лише в 45,0 % – одужання.

Висновки. Високі показники поширеності МРТБ і РРТБ та невдачі лікування пов'язані з недостатнім визначенням фенотипової резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів і відсутністю деяких препаратів другого ряду на той період. Нами була виявлена достовірна різниця між показниками результатів лікування туберкульозу при порівнянні рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та Європейської туберкульозної наукової спільноти.

IV Міжнародний конгрес з інфузійної терапії



12.10-13.10.2020 р., м. Київ

У режимі ONLINE

Міжнародний конгрес з інфузійної терапії – найбільший мультидисциплінарний конгрес, який присвячено питанням інфузійної терапії в усіх сферах медицини.

Із 2008 року Конгрес проходить в Україні кожні 4 роки, залучаючи провідних спікерів та учасників із різних країн світу. У роботі Конгресу будуть представлені презентації та дискусії, в яких візьмуть участь відомі вчені та практики України і зарубіжних країн, зокрема Великої Британії, Швейцарії, Данії, Бельгії, Франції, Німеччини, Швеції, Словаччини тощо.

Цього року організатори не тільки адаптували звичний формат проведення Конгресу, а й створили окремі тематичні секції, які транслюватимуться паралельно.

ОСНОВНІ НАПРЯМИ

- Актуальні питання інфузійної терапії при критичних станах і в терапевтичній практиці.
- Сучасні підходи до знеболення згідно з останніми європейськими рекомендаціями.
- Раціональна антибактеріальна терапія та антибіотикорезистентність.
- Кровозберігаючі технології (Patient Blood Management), актуальні рекомендації BOO3.
- Проблема періопераційного стресу та шляхи її вирішення.
- Інтенсивна терапія гострого інсульту.
- Проблеми інфузійної терапії в кардіології та ендокринології.
- Актуальні питання респіраторної медицини.
- Експериментальна і клінічна трансфузіологія.
- Контroversійні питання інфузійної терапії.
- Методи та засоби проведення інфузійної терапії.
- Неінтенсивна інфузійна терапія.
- Можливості інфузійної терапії в лікаря сімейної практики.
- Загальні (міждисциплінарні) питання інфузійної терапії.
- Персоніфікована інфузійна терапія.

Із програмою Конгресу і тематичних секцій також зможете ознайомитися на сайті за посиланням:

<https://infusiontherapy.org>

Електронна адреса для листування:

info@infusiontherapy.org

КОНТАКТИ

Голова оргкомітету: **Кондрацький Богдан Олексійович.**

Тел.: +38 (067) 937-42-65.

Телефон гарячої лінії: **0 (800) 400-405.**

Дзвінки зі стаціонарних та мобільних телефонів у межах України безкоштовні.

Участь у заході **БЕЗКОШТОВНА**. Зареєструватися можна на офіційному сайті конгресу або просканувавши QR-код вайбер-бота. Рекомендуємо приєднатися до вайбер-бота, який супроводжуватиме вас до самого заходу та надаватиме актуальну й важливу інформацію. Комунікація з вайбер-ботом почнеться зі слова «СТАРТ».



Вимоги до авторів

До журналу «Інфузія & Хіміотерапія» подаються роботи, які не друкувалися раніше і не перебувають на розгляді щодо публікації в інших видавничих структурах.

Робота повинна мати візу керівника, офіційне направлення та експертний висновок про можливість публікації від закладу, в якому вона виконана, а також рецензію.

Відповідальність за вірогідність інформації та оригінальність поданих матеріалів покладається на авторів. У процесі редагування робіт редакція зберігає за собою право змінювати стиль, але не зміст. Роботи, оформлені без дотримання вимог редакції, не реєструються.

Відмова від публікації може не супроводжуватися поясненням її причин і не вважатиметься негативним висновком стосовно наукової та практичної цінності роботи. Подані до редакції роботи не повертаються. Після публікації всі авторські права належать редакції.

Обов'язкові елементи роботи:

1. УДК;
2. повна назва;
3. прізвище (-а) та ініціали автора (-ів);
4. повна назва організації (-й), де працює (-ють) автор (-и);
5. резюме трьома мовами (українською, англійською, російською);
6. ключові слова;
7. адреса для листування (поштова та/або електронна);
8. ORCID iD авторів (-ів);
9. текст роботи з таблицями та ілюстраціями;
10. перелік посилань (список літератури).

Короткі повідомлення (тези) можуть бути подані без пунктів 5, 6 та 10.

Повні імена авторів, академічні звання та професійні посади, повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також зазначити адресу, телефон, факс та e-mail автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Рукопис подається у двох примірниках, надрукованих з одного боку аркуша через два інтервали гарнітурою «Times New Roman», 12 пунктів, з відступом від лівого краю не менше 3 см на білому папері формату А4.

Рукопис може бути написаний українською, або англійською мовою і повинен супроводжуватися 6-8 ключовими словами та резюме (150-200 слів), викладеним двома мовами (українською, та англійською). У резюме необхідно чітко зазначити мету, об'єкт і методи дослідження, результати та висновки.

Оригінальні та проблемні роботи повинні бути чітко структуровані й розбиті на секції із заголовками: вступ; об'єкт (матеріали) і методи дослідження; результати; дискусія; висновки; подяки; список літературних джерел, конфлікт інтересів.

Електронний рукопис подається на будь-якому носії (CD-диск, USB-носій, електронною поштою) у будь-яких текстових редакторах з обов'язковим зазначенням використаного редактора. Не слід розбивати статтю на окремі файли. Бажано не робити переносу слів у текстовому

редакторі. Знаки, що не доступні у текстовому редакторі автора (грецькі літери, математичні формули та ін.), не бажано писати від руки, краще позначити уніфікованим кодом (наприклад, альфа, @, # та ін. для грецької літери α). Список кодів та ключ до них обов'язково повинні додаватися.

Усі фізичні величини та одиниці слід наводити за SI, терміни – згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за чинною Міжнародною класифікацією хвороб.

Експериментальні дослідження: слід зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), стать та кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із спричиненням болю тваринам, способи умертвіння тварин або взяття у них матеріалів для лабораторних досліджень відповідно до «Правил виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затверджених наказом МОЗ України.

Літературні посилання в тексті здійснюються шляхом наведення номерів у квадратних дужках відповідно до переліку посилань. Можливе також цитування у вигляді: «...на думку І.І. Іванова та співавторів [4]...».

Усі посилання, наведені в роботі, повинні бути представлені в кінці тексту в списку першоджерел, поданому на окремих сторінках (надрукованому через два інтервали), оформленому відповідно до Ванкуверського стилю. Докладну інструкцію можна знайти за посиланням:

українською:

http://ru.incure.info/news/vancouver_21.html

англійською:

http://incure.info/news/vancouver_21.html

Ілюстрації

Ілюстрації подаються у двох примірниках у формі, доступній для репродукції. Ілюстрації нумеруються арабськими цифрами на звороті в порядку їх розміщення в тексті: рис. 1, рис. 2 тощо. Лінії повинні наводитися чорним. Написання букв має бути чітким, адекватного розміру для зручності читання після зменшення зображення.

На зворотному боці всіх ілюстрацій повинні бути наведені прізвище (-ща) автора (-ів), назва роботи, позначки «верх», «низ» м'яким простим олівцем.

Таблиці

Таблиці цифрових даних друкуються через два інтервали на окремих сторінках, вони повинні мати заголовки і бути пронумеровані арабськими цифрами (табл. 1, табл. 2 тощо).

Примірники

Автору (-ам) надаються 3 примірники журналу, в якому надрукована його (їх) робота.

Адреса редакції:

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Електронна адреса: info@incure.info

Тел.: +380665134849

REQUIREMENTS FOR AUTHORS

The "Infusion & Chemotherapy" accepts works that have not been published before and are not being considered for publication in other publishing structures.

The work should have a visa of the head, an official direction and an expert opinion about the possibility of publication from the institution in which it was performed, as well as a review.

The responsibility for the reliability of the information and the originality of the submitted materials lays on the authors. In the process of editing works, the editor retains the right to change the style, but not the content. Works executed without observance of editorial requirements will not be registered.

Refusal to publish may not be accompanied by an explanation of its causes and will not be considered as a negative conclusion regarding the scientific and practical value of the work. Works, submitted to the editorial office will not be return. After publication, all copyrights belong to the editorial office.

Required Elements of Work:

1. UDC;
2. full name of scientific work;
3. the surname (s) and initials of the author (s);
4. full name of the organization (s) where the author (s) is working;
5. summary in three languages (in Ukrainian, English, Russian);
6. keywords;
7. address for correspondence (postal and/or electronic);
8. ORCID iD;
9. text of work with tables and illustrations;
10. references list.

Short messages (theses) can be submitted without items 5, 6 and 10.

Full author names, academic titles and professional positions, full addresses must be presented on a separate page. It is also necessary to indicate the address, telephone, fax and E-mail of the author who will receive correspondence.

The manuscript should be presented in two copies, printed on one side of the sheet in two intervals with the "Times New Roman" headset, 12 points, with a margin of at least 3 cm on the white paper of the A4 format.

The manuscript can be written in Ukrainian or English and should be accompanied by 6-8 key words and a summary (150-200 words), which is presented in two languages (in Ukrainian and in English). The summary should clearly indicate the purpose, object and methods of research, findings and conclusions.

The original and problem work should be clearly structured and broken into section titles: introduction; object (materials) and methods of research; results; discussion; conclusions; express gratitude; list of literary sources, conflict of interests.

An electronic manuscript can provided on any medium (CD-ROM, USB-media, e-mail) in any text editor with the obligatory indication of the used editor. The author should not split the article into separate files. It is advisable not

to wrap words in text editor. Signs that are not available author's text editor (Greek letters, mathematical formulas, etc.), should not be written by hand, it is better to label them with unified code (for example, alpha, @, #, etc. for the Greek alphabet α). The list of codes and the key must be added.

All physical quantities and units should be given according to SI, terminology – according to the anatomical and histological nomenclatures, the names of the diseases – according to the current International Classification of Diseases.

Experimental studies: the species (according to the International Biological Nomenclature), the sex and number of animals, the methods of anesthesia during manipulations related to animal pain, methods of killing animals, or the taking of materials for laboratory testing in accordance with the "Rules for the performance of work on using experimental animals", approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine, Directive 2010/63/EU, or according to author's local Animal testing regulations.

Literature references in the text are carried out by drawing numbers in square brackets according to the list of references. It is also possible to quote in the form: "... according to I. I. Ivanov and co-authors [4] ...".

All the links in the work should be presented at the end of the text in the list of primary sources appearing on separate pages (printed in two intervals), drawn up in accordance with the Vancouver style. Detailed instructions can be found at the link:

Ukrainian:
http://ru.incure.info/news/vankuver_21.html
English:
http://incure.info/news/vankuver_21.html

Illustrations

Two copies of illustrations should be presented in a form available for reproduction. Illustrations are numbered in Arabic numerals on the back in the order of their placement in the text: fig. 1, fig. 2 and so on. The lines should be black. Writing of the letters should be clear, of adequate size, easy for reading after image size reduction.

On the reverse side of all illustrations should be given the surname (s) of the author (s), the name of the work, the marks "top", "bottom" with a soft simple pencil.

Tables

The tables with digital data are printed in two intervals on separate pages, they must have headers and be numbered with Arabic numerals (table 1, table 2, etc.).

Copies

The author (s) will be provided with 3 copies of the magazine, in which his (their) work is published.

Editorial Address:

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.
E-mail: info@incure.info
Tel.: +380665134849