

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра інфекційних хвороб

Рябоконт О. В., Черкаський В.В., Фурик О. О., Оніщенко Т.Є., Задирака Д. А.

НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ В КЛІНІЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Навчальний посібник для інтернів з спеціалізації «Інфекційні хвороби» та інтернів суміжних спеціальностей

Запоріжжя

2023

УДК 616.9-039.74(075.8)

Н40

*Затверджено на засіданні ЦМР ЗДМФУ
Протокол № 1 від 12.10.23р.*

Рецензенти:

Усачова О.В. - д.мед.н., професор, зав. кафедри дитячихінфекційних хвороб

Рябокось Ю.Ю. - д.мед.н., професор кафедри дитячихінфекційних хвороб

Автори:

Рябокось О. В.

Черкаський В.В.

Фурик О. О.

Оніщенко Т.Є.

Задирака Д. А.

Н40

Невідкладні стани в клініці інфекційних хвороб :
Навчальний посібник для інтернів з спеціалізації
«Інфекційні хвороби» та суміжних спеціальностей /
О. В. Рябокось, В.В.Черкаський, О. О. Фурик, Т.Є.
Оніщенко, Д. А. Задирака, В.В.. – Запоріжжя :
[ЗДМФУ], 2023. – 153 с.

У навчальному посібнику викладено питання етіології, клініки, діагностики і лікування найбільш поширених невідкладних станів при інфекційних хворобах. Описано основні заходи при наданні невідкладної допомоги. Навчальний посібник для інтернів з спеціалізації «інфекційні хвороби» та інтернів суміжних спеціальностей.

УДК 616.9-039.74(075.8)

©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,2023

ЗМІСТ

| | |
|---------------------------------------|-----|
| Вступ | 4 |
| Інфекційно-токсичний шок | 5 |
| Тромбогеморагічний синдром | 22 |
| Гостра ниркова недостатність | 40 |
| Набряк набухання головного мозку | 51 |
| Гостра печінкова недостатність | 65 |
| Анафілактичний шок | 76 |
| Дегідратаційний синдром | 86 |
| Малярійна кома | 102 |
| Гострий респіраторний дистрес синдром | 114 |
| Тестові завдання | 124 |
| Література | 143 |

Вступ

Більшість інфекційних хвороб перебігають гостро і супроводжуються розвитком невідкладних (критичних) станів. У підручниках з інфекційних хвороб спеціальні розділи присвячених невідкладним станам відсутні, а у загальних розділах висвітлені недостатньо.

Розвиток невідкладних станів характеризується швидким, прогресуючим перебігом, часто з атиповою клінічною картиною, що може утруднювати діагностику та лікування захворювання. Саме це вимагає від лікаря наявності ґрунтовних знань і рішучих негайних дій, як у плані діагностики, так і у виборі лікувальної тактики. Саме кваліфіковані і вчасні дії лікаря при лікуванні невідкладних станів мають вирішальне значення для їх наслідків.

У зв'язку з цим, ми поставили перед собою мету об'єднати сучасні знання з невідкладних станів, що засновані на принципах доказової медицини, в єдиний посібник. В своїй роботі ми зупинилися на невідкладних станах, які найбільш часто зустрічаються в інфекційній клініці: інфекційно-токсичний/септичний шок, тромбгеморагічний синдром, гостра ниркова недостатність, гіповолемічний шок та інш.

ІНФЕКЦІЙНО- ТОКСИЧНИЙ/СЕПТИЧНИЙ ШОК

Шок — гострий патологічний стан, що виникає через невідповідність перфузії (кровопостачання органів) потребам тканин та може призводити до **смерті**.

Існує чотири основні категорії шоку, кожна з яких пов'язана з притаманним лише для неї специфічним механізмом розвитку та первинним ураженням одного із трьох фундаментальних відділів гемодинаміки: оцк, систем макро та мікроциркуляції, серця.

Гіповолемічний шок: пов'язаний із системою крові та рідин, виникає через **абсолютну втрату внутрішньосудинного об'єму**. Умовно його можна розділити на А) геморагічний, який пов'язаний з крововтратою та Б) негеморагічний шок, що зумовлений дегідратацією внаслідок патологічних втрат рідини.

Дистрибутивний шок стосується системи мікроциркуляції; є станом **відносної гіповолемії**, що виникає внаслідок патологічного перерозподілу ефективного внутрішньосудинного об'єму циркулюючої крові. До дистрибутивних шоків належать септичний та анафілактичний шок.

Кардіогенний шок — це шок, який виникає з різноманітних причин які призводять до первинного ураження серця та розвитку його гострої дисфункції. Причинами розвитку цього виду шока можуть бути гострі аритмії та порушення внутрішньосерцевої провідності, гострий інфаркт міокарду, міокардит...

Обструктивний шок виникає внаслідок блокади кровообігу. Етіологічними чинниками цього виду шоку є ТЕЛА, обструктивний перикардит, невідповідність параметрів ШВЛ...

Термін Інфекційно-токсичний шок, на даний момент часу, не використовується в світовій літературі, а його місце стійко зайняв термін - септичний шок.

Сучасне визначення сепсису та септичного шоку було надано на третій міжнародній узгоджувальній конференції з питань сепсису та септичного шоку у 2016 році, згідно яких: «**сепсисом** вважається клінічний синдром, який проявляється розвитком загрозової для життя органної дисфункції, спричиненої порушенням регуляції реакції організму пацієнта на інфекцію».

Те, що відрізняє сепсис від інфекції, полягає в аномальній або дисрегульованій реакції організму на інфекцію за наявності дисфункції органів. **Дисфункцію органів можна ідентифікувати за зміною загальної оцінки за шкалою SOFA ≥ 2 бали і більше.**

Септичний шок є різновидом сепсису зі значно підвищеним рівнем смертності через серйозні порушення кровообігу та/або клітинного метаболізму. Септичний шок передбачає наявність:

- персистоючої гіпотонії (визначається як потреба у вазопресорах для підтримання середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт.ст.),
- та лактатацидозу - рівень сироваткового лактату > 18 мг/дл [2 ммоль/л].

незважаючи на реанімаційні заходи, проведені в достатньому обсязі та відсутню гіповолемію.

Оцінка органної недостатності, у пацієнтів з сепсисом, проводиться за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Appreciation). Ця динамічна оцінка стану пацієнтів з сепсисом-SOFA, заснована на бальній системі, яка передбачає надання одного балу у разі виявлення ознаки дисфункції будь-якої з нижче перерахованих систем: респіраторної, неврологічної, серцево-судинної, печінкової, ниркової та системи зсідання крові.

Бал за шкалою оцінка органної недостатності в динаміці (SOFA)

| Parameter | Score: 0 | Score: 1 | Score: 2 | Score: 3 | Score: 4 |
|------------------------------------|---|--|--|--|--|
| PaO ₂ /FIO ₂ | < 400 mm Hg (53.3 kPa) | < 400 mm Hg (53.3 kPa) | < 300 mm Hg (40 kPa) | < 200 mm Hg (26.7 kPa) with respiratory support | < 100 mm Hg (13.3 kPa) with respiratory support |
| Platelets | $\geq 150 \times 10^3/\text{mcl}$ ($\geq 150 \times 10^9/\text{L}$) | < $150 \times 10^3/\text{mcl}$ (< $150 \times 10^9/\text{L}$) | < $100 \times 10^3/\text{mcl}$ (< $100 \times 10^9/\text{L}$) | < $50 \times 10^3/\text{mcl}$ (< $50 \times 10^9/\text{L}$) | < $20 \times 10^3/\text{mcl}$ (< $20 \times 10^9/\text{L}$) |
| Bilirubin | < 1.2 mg/dL (20 micromole/L) | 1.2-1.9 mg/dL (20-32 micromole/L) | 2.0-5.9 mg/dL (33-101 micromole/L) | 6.0-11.9 mg/dL (102-204 micromole/L) | > 12.0 mg/dL (204 micromole/L) |
| Cardiovascular | MAP ≥ 70 mm Hg | MAP < 70 mm Hg | Dopamine < 5 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour or Any dose of dobutamine | Dopamine 5.1-15 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour or Epinephrine ≤ 0.1 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour or Norepinephrine ≤ 0.1 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour | Dopamine > 15 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour or Epinephrine > 0.1 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour or Norepinephrine > 0.1 mcg/kg/minute for ≥ 1 hour |
| <u>Glasgow Coma Scale score*</u> | 15 points | 13-14 points | 10-12 points | 6-9 points | < 6 points |
| Creatinine | < 1.2 mg/dL (110 micromole/L) | 1.2-1.9 mg/dL (110-170 micromole/L) | 2.0-3.4 mg/dL (171-299 micromole/L) | 3.5-4.9 mg/dL (300-400 micromole/L) | > 5.0 mg/dL (440 micromole/L) |
| Urine output | — | — | — | < 500 mL/day | < 200 mL/day |

Таким чином, клінічний перебіг септичного шоку передбачає наявність:

- синдрому поліорганної недостатності,
- лактатацидозу (рівень сироваткового лактату > 18 мг/дл [2 ммоль/л]), «який виникає внаслідок гіперфузії тканин, розвитку клітинної дизоксії з переходом клітин на анаеробний шлях метаболізму,
- персистуючої гіпотонії (визначається як потреба у вазопресорах для підтримання середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт.ст.).

При цьому, у пацієнта відсутня гіповолемія та проведені усі необхідні реанімаційні заходи!

Зверніть увагу, що для оцінки стану гемодинаміки пропонується рівень середнього артеріального тиску, як інтегрального показника, що вміщує в собі непряму оцінку як ОЦК так і функціональної здатності міокарду та судинного опору.

Для розрахунку середнього артеріального тиску, в клінічній практиці, використовується наступна формула:

$$\text{САТ} = 1/3(\text{АТсис} - \text{АТдіаст}) + \text{АТдіаст}.$$

Наприклад, якщо артеріальний тиск = 120/80 мм.рт.ст., то середній артеріальний тиск = $1/3(120 - 80) + 80 = 93$ мм.рт.ст.

Різниця між систолічним та діастолічним тиском носить назву пульсового тиску.

ЕТИОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ

Септичний шок виникає як ускладнення різних інфекційних захворювань викликаних як грам негативними так і грам позитивними бактеріями. Рідше, його можуть викликати рикетсії, спірохети, гриби та віруси. Механізм вражаючої дії у кожного виду бактерій досить індивідуальний і визначається специфічними факторами патогенності збудника, які активно впливають на організм людини. Так, якщо перебіг чуми в 40-70% випадків ускладнюється ІТШ, що пов'язано з наявністю у цього збудника більш ніж 20 потужних факторів агресії, то при сальмонелльозах ІТШ виникає лише в 3-6% випадків, оскільки у сальмонел значно менше агресивних факторів і їх шокогенні властивості слабші.

Найважливішим класом бактеріальних антигенів вважаються ліпополісахариди (ЛПС) грамнегативних бактерій, які складають основу так званого ендотоксину - основного пускового чинника виникнення ІТШ. Ендотоксин мало дифундує з бактеріальної клітини в навколишнє середовище і вивільняється тільки після її загибелі. ЛПС є соматичними антигенами і проявляють надзвичайно потужну біологічну активність. ЛПС викликає масивну стимуляцію клітин лімфоретикулярної системи, що призводить до вивільнення великої кількості цитокінів та інших медіаторів системної запальної відповіді. Їм належить основне значення в появі лихоманки, артеріальної гіпотензії та пошкодженні тканин при ІТШ. Крім того, ЛПС чинять пряму цитотоксичну, а також кардіодепресивну дію.

Грампозитивні бактерії в переважній більшості не містять ендотоксину в мембранах. У них найчастіше є ліпосахаридна капсула і специфічні антигени, зокрема екзотоксини (пептидоглікан – тейхоева кислота). Ці компоненти мікробної клітини здатні стимулювати продукцію цитокінів, активувати альтернативні шляхи комплементу, змінювати активність макрофагів та лімфоцитів, і тому їх дію значною мірою пов'язують з гуморальними факторами.

Патогенез септичного шоку складний та до кінця не вивчений. Компоненти системи вродженого імунітету хазяїна ідентифікують молекулярні сигнали які надходять під час вторгнення патогенних мікрорганізмів, а пошкодження тканин призводить до початкової прозапальної відповіді, яка включає активацію лейкоцитів, комплементу та шляху коагуляції. Одночасно виникає компенсаторна протизапальна реакція із залученням нейроендокринної регуляції шляхом активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникових механізмів, інгібування транскрипції прозапальних генів та апоптозу прозапальних В і Т-клітин. Відносний баланс цих елементів між собою регулюється рядом факторів хазяїна та збудника, таких як вік, супутні захворювання, генетична сприйнятливість, мікробне навантаження та вірулентність. Саме порушення регуляції цих імунних реакцій і призводить до «імунопаралічу» та клінічних наслідків у вигляді органної недостатності та шоку.

Незалежно від етіологічного фактору септичний шок характеризується, перш за все, розладами системи мікроциркуляції які призводять до патологічного

перерозподілу ефективного внутрішньосудинного об'єму циркулюючої крові - дистрибуції та відносної гіповолемії. При цьому, говорячи про сепсис та септичний шок не можливо оминати першочергове значення ендотелію у розвитку цих патологічних станів. В нормальних умовах ендотеліальні клітини відділені від кровообігу тонким (0,2–5 мкм), негативно зарядженим шаром глікокаліксу. Ендотеліальний глікокалікс являє собою сітчастий шар молекул протеогліканів, прикріплених до люмінальної поверхні ендотеліальних клітин. Його фізичні та електричні властивості важливі як для підтримки онкотичного градієнта, запобігаючи проникненню великих молекул, таких як альбумін, у субглікокаліксний простір так і для підтримки основних механізмів антикоагуляції. Відшарування глікокаліксу, яке відбувається під час запалення або ішемії, призводить до втрати цієї бар'єрної функції. Активовані ендотеліальні клітини експресують різноманітні молекули адгезії які зв'язуються з циркулюючими лейкоцитами та сприяють конформаційним змінам, що забезпечують діapedез лейкоцитів і екстравазацію рідини та молекул із системи циркуляції в тканини. Також, вони перепрограмуються на прозапальний і секреторний фенотип, вивільняючи при цьому в системний кровообіг різноманітні тканинні фактори, такі як фактор фон Віллебранда, запальні цитокіни: інтерлейкін-6, TNF- α та інші. Такі зміни сприяють розвитку сепсис-індукованої коагулопатії, яку можна охарактеризувати як «набутий синдром, що характеризується внутрішньосудинною активацією коагуляції з втратою локалізації, та який виникає внаслідок різних причин». Сепсис-індукована коагулопатія являє собою системну активацію коагуляції з пригніченням фібринолізу, яка у поєднанні із системним запаленням і призводить до розвитку дисфункції органів.

Також, в результаті активізації різних пошкоджуючих факторів розвивається вазоділатация, підвищується судинна проникність, активізується агрегація клітин крові і надходження в кров дериватів арахідонової кислоти, активних кисневих радикалів, лізосомальних ферментів, тобто запускається каскад патологічних реакцій, наслідком чого є порушення мікроциркуляції, метаболізму, пошкодження елементів крові, підвищення проникності капілярів.

На тлі цих процесів в мікроциркуляторному руслі відбувається зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і значне зменшення обсягу перфузії. Виникає спазм пре- і посткапілярів, відкриваються короткі артеріовенозні шунти, за допомогою яких кров спрямовується повз капілярну мережу з артеріального русла в венозний. Зменшується переднавантаження і, відповідно, післянавантаження, пригнічується скорочувальна здатність міокарда. Як компенсаторна реакція на цьому тлі відбувається збільшення продукції адренкортикотропного гормону, кортизолу та альдостерону. Вивільнення катехоламінів призводить до розвитку тахікардії, а вивільнення антидіуретичного гормону, кортизолу та альдостерону, призводить до затримки Na^+ і води чим забезпечує деяку оптимізацію гемодинаміки - тимчасово збільшуються перед- і післянавантаження, відбувається перехід інтерстиціальної рідини з тканин в судини, зростає хвилинний обсяг серця (ХОС) та загальний периферійний судинний опір, що розцінюється як гіпердинамічна реакція циркуляції.

Саме порушення мікроциркуляції і пов'язана з ним прогресуюча гіпоксія тканин органів є основними факторами, що сприяють прогресуванню ІТШ. Якщо на цьому етапі патологічного процесу вжити заходів для усунення причини ІТШ, відновити обсяг циркулюючої крові (ОЦК) і мікроциркуляцію, то подальший його розвиток припиняється. У тому випадку, коли бактеріальна стимуляція домінує над відновлювальними процесами, а лікувальні заходи недостатні, розвиток ІТШ триває. При цьому збільшуються реологічні розлади, що почалися, розвиваються сдадж-синдром і ДВС-синдром, а локальні гіпоксичні порушення призводять до істотного збільшення ацидозу в тканинах, накопиченню тканинних метаболітів, які викликають розширення прекапілярів, у той час як посткапіляри залишаються спазмованими. Відбувається своєрідне закачування крові в мікроциркуляторне русло з підвищеною проникністю стінок і подальшим перерозподілом рідини плазми в інтерстиційний простір, що призводить до додаткових втрат ОЦК. Капілярне русло розширюється і депонує до 10% ОЦК.

Характер і швидкість порушень, що виникають при ІТШ в різних органах і тканинах, істотно розрізняються, що обумовлено особливостями їх функції і

наявністю α -адренорецепторів. При ІТШ відбувається перерозподіл крові з тим, щоб в першу чергу її отримали життєвоважливі органи - серце, мозок, печінка. Така зміна кровопостачання називається централізацією кровообігу. Чутливість різних клітин до гіпоксії різна, вона залежить від функціональної активності їх і деяких інших причин. Також різна і сприйнятливості до пошкоджуючій дії гіпоксії різних органів. Найбільш страждає при цьому ЦНС (астроцити переносять гіпоксію без серйозних наслідків не більше 15 с), найменш - шкіра, м'язи (останні мають деякий запас O_2 у вигляді з'єднання з міоглобіном). Печінка може нормально функціонувати в умовах гіпоксії більше години. В цілому стійкість до гіпоксії залежить від рівня постачання органу O_2 і вмісту глікогену.

В процесі симпатоадреналової реакції підвищується тонус не тільки периферійних судин, але і великих - відбувається рівномірний розподіл крові венозного русла на тлі зменшення ОЦК. Так, внаслідок централізації кровообігу зберігається максимальне надходження крові в серце, тому протягом певного часу зберігаються мінімально необхідний серцевий викид і хвилинний об'єм кровообігу. Однак гормональний фон, на якому міокард в умовах шоку відчуває високе навантаження, несприятливий і при відсутності ефективного лікування поступово погіршується (зменшується ОЦК, знижується PaO_2 , підвищується $PaCO_2$, наростають токсичний вплив і ацидоз). Мінімально необхідний ОЦК вдається зберегти за рахунок тахікардії. Зазвичай у цей період знижується артеріальний тиск (АТ), але він ще здатний забезпечити необхідний рівень ниркової фільтрації.

Достатнє кровопостачання мозку має значення не тільки для його нормальної життєдіяльності, але і для подальшого перебігу шоккових реакцій. Так, на початковій стадії ІТШ поширене порушення ЦНС зумовлює посилення функції серцево-судинної системи, виникнення задишки, інтенсифікацію обміну речовин, посилення діяльності ендокринних залоз (гіпофіз, наднирники). В подальшому настає так звана торпідна фаза - гальмування різних відділів ЦНС. Гальмування судиннорухового центру супроводжується зменшенням рефлекторного регулювання судинної системи.

Печінка має високий рівень метаболічної активності і відіграє важливу роль у процесі очищення організму. У нормальних умовах печінковий кровотік становить 25-30% серцевого викиду, а значить, перебуває у залежності від системного кровотоку. При зменшенні ОЦК відкриваються прямі внутрішньопечінкові шунти через печінкові синусоїди. Внаслідок зменшення надходження кисню в печінці зменшуються запаси глікогену, знижується синтез альбуміну, факторів згортальної і протизгортальної системи крові, зменшується рівень енергетичних фосфатів, пригнічується утворення сечовини і дезактивація інших токсичних метаболітів.

Легені - найбільш вразливий орган при ІТШ, оскільки вони є природним фільтром для токсичних речовин, що знаходяться при шоці в плазмі крові і викликають запалення інфільтрації і підвищену проникність. Інтерстиціальний набряк легенів і мікроемболія, що при цьому розвиваються, істотно знижують перфузію O₂ і CO₂, підвищуючи таким чином гіпоксію. Істотно погіршують функцію легенів ДВС-синдром, легенево-артеріальна гіпертензія. На тлі прогресуючої гіпоксії збільшуються частота і глибина дихання, наростає ціаноз.

В тканинах нирок виникають дистрофічні порушення. Існує певна залежність: чим більш виражений ацидоз, тим менше нирковий кровотік. Зі зменшенням ОЦК і спазмуванням ниркових судин розвивається своєрідна ниркова ішемія - зменшується фільтраційний тиск, виникає олігурія, порушується концентраційна функція.

У початковому періоді ІТШ гіперінсулінемія - нормальна реакція, спрямована на підтримку анаболічної спрямованості метаболізму. Однак вона не в змозі протистояти в умовах гіпоксії катаболічним реакціям, викликаним гиперпродукцією катехоламінів, кортизолу та глюкагону. В результаті формується гіперглікемія, яка в такому стані має позитивне значення, оскільки підтримує можливість компенсації високого метаболізму в міокарді і мозку. Таким чином, перебудова метаболізму вуглеводів при ІТШ здійснюється в збиток периферичним тканинам, але на користь метаболізму життєво важливих органів.

Прогресування ІТШ супроводжується каскадом нових патологічних реакцій. Так, зниження ОЦК призводить до відкриття все нових артеріовенозних шунтів, подальшого уповільнення периферичного кровообігу і наростання гіпоксії тканин і

клітин. Аеробний, найбільш ефективний шлях утворення АТФ та інших фосфатергічних з'єднань в умовах дефіциту кисню частково або повністю перемикається на значно менш ефективний - анаеробний. При прогресуванні ІТШ компенсація гіпоксії стає неможливою, тому поступово припиняються високоенергетичні реакції у зв'язку з дефіцитом АТФ, порушується внутрішньоклітинний калієво-натрієвий насос. Внаслідок цього виникає внутрішньоклітинний набряк, вражаючий лізосоми і мітохондрії, що сприяє механічному пошкодженню лізосомальних мембран, вивільненню ферментів. Недостатня протективна функція мембран в кінцевому підсумку призводить до загибелі клітин. Особливо швидко ці процеси розвиваються і прогресують в ЦНС.

Слід підкреслити, що всі порушення, які виникають при ІТШ на рівні клітини, є вторинними відносно до розладів мікроциркуляції і перебувають у пропорційній залежності від них. На цьому тлі в тканинах, а потім і в крові, збільшується рівень кислих метаболітів і особливо лактату, що призводить до розвитку системного ацидозу. Якщо ішемічна гіпоксія у мікроциркуляторному руслі серйозна, то її наступний етап (застійна гіпоксія/аноксія) незворотній, оскільки з'являються грубі клітинні морфологічні ураження, утворюються осередки некрозу, які надалі зливаються і стають генералізованими. Глибокий ацидоз істотно змінює всі судинні реакції організму, погіршує кровообіг і може призвести до незворотності ІТШ.

При глибокому ІТШ кровотік в печінці з ворітної системи може знижуватися до 40-50% від необхідного, що блокує фільтраційну і детоксикаційну функцію органу, сприяє переходу ІТШ в необоротну фазу. В легенях значно зменшується кількість функціонуючих капілярів, скорочується дихальна поверхня, що призводить до гіпоксії і гіперкарбоксемії. Зовнішнє дихання стає малоефективним, різко зростає задишка. Досить часто при ІТШ розвивається респіраторний дистресс-синдром дорослих, який значно погіршує газообмін в легенях, та швидко призводить хворого до критичного стану.

Внаслідок наростаючого дефіциту ниркового кровотоку виникає шокова нирка з розвитком олігурії або анурії на тлі ішемії, прогресуючого некрозу каналців. В крові збільшується рівень сечовини, креатиніну. При низькому рівні АТ в нирковій

артерії припиняє діяти механізм компенсації ацидозу. Слід пам'ятати, що навіть після виведення хворого з стану ІТШ ще досить тривалий час зберігаються спазм ниркових судин і прояви ГНН.

Незважаючи на максимально змінений обсяг кровопостачання, серце ще продовжує функціонувати в таких важких умовах. Однак і в ньому на тлі прогресуючих порушень, накопичення метаболітів і токсинів формуються вкрай несприятливі умови для функціонування міокарда, токсично і гіпоксично обумовлена дистрофія. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі цього, можна розділити на три групи: порушення кровообігу в міокарді, пряма серцева депресія та порушення функції серцевих мітохондрій. Поступово пригнічуються серцевий і дихальний рефлекс, гальмується судиннорухомий центр. Усі ці патологічні зміни і призводять до зупинки кровообігу та смерті хворого.

Септичний шок прийнято ділити на певні стадії розвитку. Найбільш вдалою вважається класифікація за Hardaway:

1. Оборотний шок, який має три стадії розвитку:

1.1 Ранній оборотний шок.

1.2 Пізній оборотний шок.

1.3 Стійкий оборотний шок.

2. Необоротний шок.

Стадія 1.1 характеризується спазмом у мікроциркуляторному руслі і початковими явищами гіпоксії в тканинах.

Стадія 1.2 відрізняється дилатацією мікроциркуляторного русла і депонуванням в ньому крові, наростанням гіпоксії клітин, початком ферментативного метаболізму в клітинах тканин найбільш чутливих і вразливих органів.

При стадії 1.3 розвивається ДВС-синдром. Внаслідок вираженої гіпоксії клітини стають постачальниками недоокислених метаболітів, що розповсюджуються по всьому організму, грубо змінюють кислотно-основний стан (КОС). Виражений внутрішньоклітинний ацидоз призводить до дезорганізації і загибелі клітин. З'являються ознаки порушення функції окремих органів (поліорганна недостатність).

На стадії необоротного шоку ДВС-синдром прогресує до глибокого рівня з грубими порушеннями мікроциркуляції і згортання крові. Ці зміни передбачають появу важкої незворотної системної поліорганної недостатності. Розширення зон некрозу і плазматична генералізація передують наступаючій загибелі організму.

Клінічна картина захворювання (симптоми та синдроми)

Широко поширена думка, що клінічна діагностика ІТШ надзвичайно проста і доступна практично кожному лікарю. Це дійсно так, якщо мова йде про пізні стадії ІТШ або про його наявність взагалі. Коли необхідно визначити тактику лікування, встановити причину розвитку ІТШ, оцінити синдроми, які виражають його, на ранніх етапах, діагностика стає значно складнішою. Повноцінність такої діагностики визначається рівнем підготовленості лікаря, його власним клінічним досвідом, а також якістю об'єктивної інформації, яку можна отримати при клінічному, лабораторному та інструментальному обстеженні хворого. У сучасних умовах саме це часто стає вирішальним чинником. Велике значення набули сьогодні інструментальні методи діагностики, такі як прикроватний УЗО моніторинг гемодинаміки, капіляроскопія, інвазивний контроль артеріального тиску та проведення газового аналізу крові. Так, неінвазивне вимірювання АТ може давати значну помилку порівняно з інвазивним вимірюванням у багатьох випадках, а при наявності нестабільної гемодинаміки - практично у всіх хворих. Це пов'язано з тим, що тони Короткова при зниженні АТ втрачають звучність, і перші слабкі звуки можуть бути не почуті, тому у хворих з низьким АТ манжетний метод визначення бажано не застосовувати.

Стадія 1.1 ІТШ/септичного шоку досить коротка і клінічно не завжди виявляється. Внаслідок розвитку некерованої імунної відповіді виникає гіпердинамічний стан і периферична вазоконстрикція. Зазвичай ця стадія виявляється якісними розладами свідомості у вигляді часткової або повної дезорієнтації хворого та супроводжуватися елементами ажитації або ж, навпкки, пригнічення активності; може з'явитися помірно виражена спрага. Судинний тонус збережений, найчастіше виникає генералізований артеріолоспазм, у зв'язку з чим шкірні покриття і видимі слизові оболонки бліднуть. Шкіра на дотик тепла, іноді

злегка волога, зрідка рожева. Прискорений пульс, напружений, частота пульсу дещо підвищується при підвищенні температури тіла. Наповнення шийних вен задовільне. Зіниці звужені, достатньо глибоке дихання, ритмічне, кілька прискорене на тлі лихоманки. Найчастіше, на цій стадії ІТШ, рівень АТ не знижується або навіть трохи підвищується. Тони серця стають гучними. Дефіцит ОЦК компенсується надходженням крові з депо, тахікардією, за рахунок чого зростає серцевий викид. Систолічна і діастолічна функції шлуночків при шоці часто пригнічені, незважаючи на високий серцевий викид. Діурез знижується, однак часовий дебіт сечі ще не менше 40 мл/год. Центральний венозний тиск (ЦВТ) в межах норми або знижено незначно. В крові спостерігається незначний метаболічний ацидоз, гіперкоагуляція, гіперглікемія.

У більшості випадків у лікаря складається враження повного благополуччя і стан хворого не викликає побоювань. Це знаходить своє відображення і в діагностичних міркуваннях - стадія 1.1 практично ніколи не присутня у діагнозах.

Тому, першочергове значення має глибоке клінічне осмислення **«трьох діагностичних вікон шоку» які проявляються у вигляді:**

- енцефалопатії та делірію;
- зниженням темпу діурезу та підвищенням щільності сечі;
- порушенням мікроциркуляції та появою таких ознак як позитивний «симптом блідої плями» та/або симптом Марека.

Поява цих симптомів у поєднанні з нормальним, або навіть трохи підвищеним артеріальним тиском який супроводжується тахікардією є ознакою початкових етапів розвитку септичного шоку.

Починаючи зі стадії 1.2, ІТШ характеризується поступовим зменшенням серцевого викиду і МОС, розвитком складних розладів мікроциркуляції та відкриттям артеріовенозних шунтів. Поступово знижується АТ і збільшується тахікардія. Критичним стає зниження середнього АТ (нижче 70-60 мм рт. ст.), при якому майже припиняється ниркова фільтрація і істотно зростає гіпоксія нирок. З цього моменту починається відлік часу, тривалість якого визначає надалі можливість виведення пацієнта з шоку. Тони серця глухі або ослаблені, пульс

частий і слабкий, шийні вени поступово спадають. Вимірювання АТ в цих стадіях ІТШ стає все більш складним, ЦВТ істотно знижується. Психомоторне збудження поступово змінюється на пригнічення свідомості. Збільшується блідість шкіри, вона набуває мармурового відтінку – дифузний ціаноз, стає холодною і вологою, обличчя набуває сіро-ціанотичного забарвлення.

Різде зниження P_{aO_2} (нижче 60 мм рт. ст.) обумовлює виникнення гіпоксії. Розвивається явна задишка, що поступово збільшується, дихання в легенях жорстке. Легенева вентиляція може перевищувати 20 л/хв. Подібна вентиляційна компенсація недостатня для усунення ацидозу тканин. Зменшується діурез, стає нижче 20 мл/год.

Внаслідок погіршення ДВС-синдрому може з'явитися різний, найчастіше геморагічний висип. Особливо він виражений при менінгококовому сепсисі - менінгококемії. Знижується температура тіла до субфебрильної або нормальної, стан хворого продовжує прогресивно погіршуватися. Наростає тахікардія, АТ може не визначатися. Пульс настільки м'який і частий, що підрахунок його здається практично неможливим. Тони серця глухі, різко ослаблені. Частота дихання перевищує 30/хв, дихання стає поверхневим і неефективним. В термінальному періоді ІТШ, коли рН знижується до 7,25 і нижче, може спостерігатися дихання за типом Чейн-Стокса. З'являються ознаки початку набряку легенів - жорстке дихання, одиничні вологі хрипи в нижніх відділах легенів. Поступово вологих хрипів стає все більше, вони поширюються на інші ділянки легенів. Ціаноз поширюється на всі ділянки тіла, часто набуває тотального характеру. Температура тіла досягає рівня субнормальної. Поглиблюються симптоми гіпоксії мозку, у хворого розвивається сопорозний стан, поступово переходить у мозкову кому. Настає зупинка серцевої діяльності і дихання.

Для визначення тяжкості перебігу септичного шоку може знадобитися шоківий індекс Алговера, який визначається співвідношенням ЧСС до АТсист. Незважаючи на те, що цей індекс було запропоновано для оцінки ступеню тяжкості гіповолемічного шоку, все ж таки, враховуючи розвиток дистрибутивної гіповолемії, яка має місце при септичному шокові, індекс Алговера може бути використаним в комплексній оцінці ступеню тяжкості цього патологічного стану.

Нормальний індекс Алговера, у дорослої людини, знаходиться в діапазоні від 0,5 до 0,7.

Нормальна ЧСС здорової молодої людини = 60 уд./хв

Нормальний АТсист. здорової молодої людини = 120 мм.рт.ст.

Індекс Алговера = $60/120 = 0,5$.

Стан відносної компенсації буде характеризуватися зростанням цього показника від 0,7 до 1,0. (ЧСС = 100; АТсист = 120 мм.рт.ст. Індекс Алговера = 0,8. ЧСС = 100; АТсист = 100 мм.рт.ст. Індекс Алговера = 1,0).

Для стадії субкомпенсації характерне зростання індексу Алговера та його знаходження в діапазоні від 1,0 до 1,5 (ЧСС = 120; АТсист = 80 мм.рт.ст. Індекс Алговера = 1,5).

Індекс Алговера в діапазоні від 1,5 до 2,0 та більше, характерний для декомпенсованого шоку (ЧСС = 120; АТсист = 60 мм.рт.ст. Індекс Алговера = 2,0).

Лікування

Септичний шок є досить складним патологічним процесом, лікування якого, на сьогодні, не має чіткого та однозначного рішення. Хоча розуміння походження, патофізіології та імунологічних механізмів сепсису прогресувало протягом останніх трьох десятиліть, варіанти успішних і специфічних терапевтичних втручань, які доступні сучасному лікарю, залишаються обмеженими аж до повної відсутності. Доведено, що лише своєчасна інфузійна реанімація та раннє призначення антибіотиків широкого спектру дії зменшують смертність. Вирішальним фактором є час встановлення правильного діагнозу та початку етіотропної, підтримуючої та симптоматичної терапії.

Відповідно до міжнародних рекомендацій з лікування сепсису та септичного шоку за 2016 та 2021 рік, лікування септичного шоку у дорослих пацієнтів має розпочинатись негайно після його діагностики та складатись з:

- Довенного введення розчинів кристалоїдів, щонайменше - 30 мл/кг протягом перших 3-х годин.

- Після початкової рідинної ресусцитації необхідна подальша переоцінка об'єму інфузійної терапії на основі гемодинамічного статусу хворого (при цьому

ЦВТ не є безпеліційним мірилом волемії!). Дорослим із сепсисом або септичним шоком рекомендовано використовувати як статичні параметри(такі як АТ, ЧСС, ЦВТ), так і динамічні заходи для визначення необхідного об'єму інфузійної реанімації. Динамічні параметри включають реакцію на пасивне підняття ніг або болюс рідини з використанням визначення ударного об'єму (SV), варіації ударного об'єму (SVV), варіації пульсового тиску (PPV) або ехокардіографії.

- Початковий цільовий **Середній Артеріальний Тиск (САТ)** слід підтримувати на рівні 65 мм рт.ст. у пацієнтів з СШ, які потребують вазопресорної підтримки.

- Зростання рівню лактату є маркером гіперперфузії тканин, його нормалізація визначає ефективність заходів інтенсивної терапії.

- **Не рекомендується використовувати розчини ГЕК для заміщення обсягу внутрішньосудинної рідини у пацієнтів з сепсисом та септичним шоком.** Слід використовувати переважно розчини кристалоїдів та, на додаток до них альбумін, якщо пацієнти потребують значного об'єму рідини, на початковому етапі інфузійної терапії.
- Для дорослих із септичним шоком **рекомендовано** використовувати **норадреналін** як засіб першої лінії замість інших вазопресорів. Дорослим із септичним шоком, гемодинаміка яких керована норадреналіном **в діапазоні доз 0,25–0,5 мкг/кг/хв**, але цільовий рівень САТ не досягнуто, рекомендовано **додати вазопресин замість підвищення дози норадреналіну**.
- Дорослим із септичним шоком і неадекватним рівнем САТ, незважаючи на норадреналін і вазопресин, пропонується додати адреналін.
- Для дорослих із септичним шоком та серцевою дисфункцією зі стійкою гіперперфузією, незважаючи на адекватний стан волемії та артеріальний тиск, рекомендовано додати добутамін до норадреналіну, або ж використовувати адреналін окремо.
- Дорослим із септичним шоком і постійною потребою у вазопресорній терапії рекомендовано використовувати внутрішньовенні кортикостероїди. Типовим кортикостероїдом, який застосовують у дорослих із септичним шоком, є

внутрішньовенний гідрокортизон у дозі 200 мг/добу, що вводиться у вигляді 50 мг внутрішньовенно кожні 6 годин або у вигляді безперервної інфузії.

Рекомендується розпочинати введення гідрокортизону у разі використання норадреналіну або адреналіну у дозі $\geq 0,25$ мкг/кг/хв щонайменше через 4 години після початку інотропної підтримки.

- Дорослим із можливим бактеріальним септичним шоком або високою ймовірністю сепсису рекомендовано негайно ввести антибактеріальні препарати широкого спектру дії, в ідеалі протягом першої години після діагностування цього ускладнення.
- У пацієнтів з сепсисом або септичним шоком специфічне визначення анатомічного джерела інфекції має бути проведене якомога швидше. Після того, як джерело інфекції встановлено, необхідне медичне/хірургічне втручання з метою його контролю.
- Рекомендацій щодо використання противірусних засобів у пацієнтів з септичним шоком, викликаним вірусами, не має.
- Для дорослих із сепсисом або септичним шоком та з високим ризиком грибової інфекції рекомендовано використовувати емпіричну протигрибову терапію.
- Для дорослих із сепсисом або септичним шоком не рекомендовано використовувати внутрішньовенні імуноглобуліни. Загалом баланс ефектів (корисних і небажаних) залишається невизначеним.
- Для дорослих із сепсисом або септичним шоком рекомендовано: використовувати фармакологічну профілактику венозної тромбоемболії, якщо немає протипоказань до такої терапії. Використовувати низькомолекулярний гепарин (НМГ) замість нефракціонованого гепарину (НФГ).
- Клінічне втілення різноманітних стратегій корекції гіпоксії: назальна високопоточна оксигенація, неінвазивна та інвазивна вентиляція легень за показами.

- Для дорослих із сепсисом або септичним шоком, які мають фактори ризику шлунково-кишкової (ШКТ) кровотечі, необхідно використовувати профілактику стресової виразки.
- Для дорослих пацієнтів із сепсисом або септичним шоком, яким можна харчуватися ентерально, необхідно розпочати раннє (протягом 72 годин) ентеральне харчування.

ДИСЕМІНОВАНЕ ВНУТРІШНЬОСУДИННЕ ЗГОРТАННЯ КРОВІ (ДВЗ)

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ) є складовим компонентом будь-якої патологічного стану, що дійшов до критичної

стадії розвитку. Цей синдром фігурує в літературі під безліччю назв: коагулопатія споживання, сепсис-асоційована коагулопатія, синдром гострої дефібринації, тромбоеморагічний синдром, синдром ДВЗ (дисемінованого внутрішньосудинного згортання) та ін.

Комітет з наукових стандартів (SSC) Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH) визначає ДВЗ-синдром як «набутий синдром, що характеризується внутрішньосудинною активацією факторів зсідання крові з втратою локалізації, та який виникає внаслідок різноманітних причин». Це твердження ISTH, на даний момент, є загально визнаним міжнародним визначенням ДВЗ -синдрому.

Але, системне утворення та відкладання фібрину, яке спостерігається під час розвитку ДВЗ-синдрому, є результатом одночасного співіснування чотирьох різних механізмів: системної активації прозапальних механізмів, підвищеного утворення тромбіну, пригнічення фізіологічних антикоагулянтних шляхів та порушення фібринолізу.

Слід зазначити, що окрім активації процесів коагуляції, паралельно відбувається фібринолітична активація, ступінь активності якої значно варіює в залежності від основного захворювання. З прогресуванням ДВЗ-синдрому гемостатичні фактори, такі як тромбоцити та фактори згортання, виснажуються, що, в кінцевому результаті, призводить до розвитку коагулопатії споживання.

Таким чином, суть синдрому ДВЗ полягає в утворенні дрібних фібринних тромбів усередині судин, що веде до двох можливих наслідків, які зустрічаються порізно або разом: по-перше, до блокади систем мікроциркуляції та пов'язаних з цим ішемії та некрозу органів, по-друге, до кровотечі, яка важко зупиняється.

На сьогоднішній день розрізняють 3 стадії та 3 типи синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

Стадії дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові:

1 ст. – гіперкоагуляція, в ході якої виникають не щільні фібринові тромби, які блокують судини системи мікроциркуляції;

2 ст.- коагулопатія споживання. У цій стадії настає виснаження згортаючої, антикоагулянтної і фібринолітичної систем.

3 ст.- генералізований фібриноліз чи повне незгортання крові.

В залежності від співвідношення активності процесів коагуляції та фібринолізу виділяють 3 типи ДВЗ-синдрому. Слід зазначити, що виражена активація коагуляції є основним патогенетичним фактором при ДВЗ-синдромі та характерна для всіх типів ДВЗ-синдрому, але інші аспекти патогенезу (особливо ступінь фібринолітичної активації) значно відрізняються залежно від основного захворювання.

ДВЗ-синдром пригніченого фібринолітичного типу, при якому має місце значна активація системи зсідання крові. Активація фібринолізу, при цьому, помірна. Зазвичай спостерігається при сепсисі. Ліпополісахариди (LPS) і запальні цитокіни діють на ендотелій судин створюючи умови для вироблення інгібуючого фібринолізу фактору PAI-1. Внаслідок цього виникає потужний стан інгібування фібринолізу водночас з множинним утворенням мікротромбів. Лізис множинних мікротромбів ускладнюється, а внаслідок порушення мікроциркуляції **може виникнути важка дисфункція органів. Однак ускладнення, пов'язані з кровотечею, є відносно легкими.**

ДВЗ-синдром посиленого фібринолітичного типу характеризується вираженою фібринолітичною активацією, яка не збалансована з активацією коагуляції. Основними захворюваннями, при яких спостерігається цей тип ДВЗ-синдрому в клініці інфекційних хвороб є такі як: **геморагічні лихоманки, гостра печінкова недостатність.** PAI-1 майже не підвищується, має місце підвищена фібринолітична активність в результаті чого тромби легко розчиняються. **У результаті симптоми кровотечі будуть серйозними, але органна недостатність майже ніколи не спостерігається.**

ДВЗ-синдром збалансованого фібринолітичного типу характеризується балансом між коагуляційною та фібринолітичною активаціями і, таким чином, є проміжною патологією між двома типами ДВЗ-синдрому, описаними вище. За винятком запущених випадків, **симптоми кровотечі та симптоми органної недостатності є відносно рідкісними.**

Етіологія и патогенез

ТГС являється компонентом будь-якого патологічного процесу у критичному стані. За пусковим механізмом розвитку ТГС розрізняють наступні групи критичних станів, у яких ТГС являється важливим і нерідко вирішує життя хворого:

- 1) Зупинка серця та дихання з наступною реанімацією, екзогенна та ендогенна інтоксикації, травматичний та кардіогенний шок; ТГС, виникає в результаті порушення реологічних властивостей крові у зв'язку з уповільненням кровотоку у системі мікроциркуляції
- 2) Переливання несумісної крові, яке спричиняє внутрішньосудинний гемоліз, вживання гемолітичних отрут, опіки, синдром тривалого стиснення призводять до масивного потрапляння до крові тромбопластину чи його активаторів
- 3) Генералізоване пошкодження судинних стінок та агрегація тромбоцитів під дією реакції антиген-антитіло мають місце при сепсисі, септичному та анафілактичному шоках, капілярнопатіях та реакціях відторгнення трансплантату.

Бактеріальні інфекції, зокрема септицемія, є найбільш поширеними клінічними станами, пов'язаними з ДВЗ-синдромом. Немає різниці в частоті ДВЗ-синдрому у пацієнтів із грамнегативним або грампозитивним сепсисом. Системні інфекції, спричинені іншими мікроорганізмами, такими як віруси та паразити, також можуть призвести до ДВЗ-синдрому. Генералізована активація коагуляції, що відбувається в цих випадках, опосередкована компонентами клітинної мембрани мікроорганізмів (ліпополісахаридом або ендотоксином) або бактеріальними екзотоксинами, такими як стафілококовий α -гемолізін, які викликають генералізовану запальну реакцію та пошкодження ендотелію, шляхом активації прозапальних механізмів.

В цілому, розуміння механізмів розвитку ДВЗ- синдрому потребує розуміння загальних механізмів гемостазу та фібрinolізу:

1. Існують спеціальні системи, що підтримують рідкий стан крові, поки не виникне потреба в місцевому утворенню тромбу, необхідного для зупинки кровотечі, з пошкодженої судини. При нормальному перебігу процесу кров у цілісній системі кровообігу залишається рідкою, а тромб, що утворився для зупинки кровотечі, не розчиняється фібринолітичною системою. Самозберігаюча функція крові забезпечується трьома системами: згортаючою (утворюючою фібрин-тромб), антикоагулянтною (що перешкоджає виникненню фібринних згустків і тромба) і фібринолітичної (розчиняє вже утворені згустки фібрину і фібрину).

При аномальних умовах можливі три варіанти відхилень: а) тромб не утворюється і кровотеча не зупиняється, б) тромби утворюються скрізь - і там, де вони потрібні для гемостазу, і в неушкоджених судинах, де вони викликають ішемію тканин; в) тромб, що утворився, розчиняється і кровотеча відновлюється.

2. Відомі два головні механізми згортання крові, що мають різне призначення: 1) судинно-тромбоцитарний гемостаз здійснюється головним чином у системі мікроциркуляції і призначений переважно для первинної зупинки кровотечі з пошкоджених судин; 2) коагуляційне тромбоутворення - ферментативний трифазний процес, призначений в основному для утворення внутрішньосудинної фібринної вистилки, але, який також бере участь і в зупинці кровотечі, зміцнюючи тромбоцитарну пробку, причому обидва процеси - судинно-тромбоцитарний гемостаз (первинний) і ферментативна коагуляція відбуваються не послідовно, а фактично одночасно.

3. Щоб утворився тромб, обов'язкова участь і судинного компоненту цього процесу: спазм пошкодженої судини з подальшим виходом із її стінки біологічно активних речовин - є абсолютно необхідним компонентом місцевого гемостазу.

Таким чином, усередині судин йде безперервний процес утворення та розчинення фібрину, необхідного для вистилання зсередини всього судинного русла, камер серця, клапанів і т. д. Але, місцевий гемостаз, який активується при пошкодженні судини це не просто утворення фібрину, а перш за все, це - в'язкий метаморфоз тромбоцитів та їх склеювання з виникненням пластинчастої тромбоцитарної пробки. Потім на її основі утворюється фібринний потік, в якому

зупиняються клітинні елементи крові, виникають молекулярна перебудова та ретракція тромбу, що щільно з'єднується з судинною стінкою в місці її пошкодження.

Судинно-тромбоцитарний гемостаз.

Судинно-тромбоцитарний гемостаз починається як гемостатична реакція у місці пошкодження судинної стінки. Судинні фактори знижують крововтрату, обумовлену травмою, за допомогою механізму локальної вазоконстрикції (негайна реакція на пошкодження) та компресії пошкоджених кровоносних судин шляхом екстравазації крові в оточуючі тканини. Нормальний кровообіг зберігається за допомогою різних механізмів, до яких, в тому числі, відноситься виділення ендотеліальними клітинами простагліцину і оксид азоту. Виробництво цих медіаторів припиняється при пошкодженні ендотелію судинної стінки, внаслідок чого виникає локальна вазоконстрикція. У пораненій інтими з оголеним колагеном різко змінюється електричний потенціал, уражені ендотеліальні клітини розпочинають активно секретувати фактор Віллебранда (ФВ), внаслідок чого відбувається адгезія (прилипання) тромбоцитів до ранової поверхні. Адгезія тромбоцитів до оголеного колагену судинної стінки відбувається за кілька секунд і супроводжується так званою реакцією звільнення з тромбоцитів біологічно активних речовин, які сприяють наступній фазі судинно-тромбоцитарного гемостазу - агрегації тромбоцитів, що закінчується протягом декількох хвилин. У процесі адгезії та агрегації тромбоцити змінюють дископодібну форму на сфероподібну (це відбувається ще до приклеювання тромбоциту до колагену), у них з'являються псевдоподії і утворюється мережа, на яку осідають фібрин і формові елементи, утворюючи тромб.

Саме пошкодження мікросудинного ендотелію яке має місце в результаті розвитку системної інфекції, лежить в основі асоційованого з сепсисом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та пов'язаної з ним поліорганної недостатності.

Коагуляційний гемостаз- відбувається за рахунок плазмових факторів згортання крові. Процес агрегації тромбоцитів між собою і стимуляція ними

ферментативної коагуляції розпочинаються одночасно. Багато (або більшість) коагуляційних протеїнів також виробляються в ендотеліальних клітинах судин, включаючи ендотеліальні клітини, що вистилають синусоїди печінки. Деякі коагуляційні білки можуть вироблятися іншими типами клітин (наприклад, тканинним фактором фібробластів).

Ферментативно-коагуляційні механізми відбуваються в три послідовні фази:

1) активація тромбопластину, протеолітичного ферменту, що міститься в неактивному, стані у формених елементах крові і тканинах;

2) перетворення протромбіну на тромбін під дією тромбопластину. Протромбін - білок глобулярної фракції, концентрація якого в плазмі становить 10-15%;

3) перетворення фібриногену на фібрин під дією ферменту тромбіну.

Фібриноген - білок глобулярної фракції, його концентрація у плазмі 2-3,5 г/л (200-350 мг%). Як і протромбін, він синтезується печінкою, при функціональній недостатності якої активність двох названих фаз ферментативного згортання крові може бути знижена. Щоправда, у печінці синтезується лише 75% фібриногену, проте, саме ця форма циркулює в плазмі. 25% фібриногену синтезується мегакаріоцитами кісткового мозку, і трансформація цього фібриногену, адсорбованого на тромбоцитах, відбувається повільніше, ніж плазматичного.

Синтез фібрину-мономера - зворотний процес. Але, в результаті подальшої полімеризації фібрину фібринстабілізуючим ферментативним фактором відбуваються його стабілізація у вигляді тромбу.

Активатори ферментативної коагуляції містяться у всіх формених елементах крові, при руйнуванні яких (наприклад, при гемолізі) ферментативна коагуляція посилюється. Однак особливо слід наголосити на ролі тромбоцитів не тільки як ініціаторів судинно-тромбоцитарного гемостазу, а й активаторів ферментативної коагуляції.

Розглянута схема триетапної ферментативної коагуляції спрощена порівняно з вже сьогодні відомою нелінійною каскадно-комплексною багатоступінчастою схемою згортання, в якій беруть участь кілька десятків різних факторів.

Ряд механізмів запобігає неконтрольованій активації реакції коагуляції, яка може призвести до локального тромбозу або дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Ці механізми включають:

- Інактивація факторів згортання
- Фібриноліз
- Печінковий кліренс активованих факторів згортання

Інактивація факторів згортання відбувається антикоагулянтною системою. Її не треба плутати з фібринолітичною системою: антикоагулянтна перешкоджає утворенню тромбів, тоді як фібринолітична розчиняє тромби, що вже утворилися.

В антикоагулянтній системі розрізняють дві групи факторів:

- ті, які існують постійно
- ті, які утворюються в процесі згортання.

Постійні антикоагулянти. З постійно існуючих фізіологічних антикоагулянтів найпотужнішим є антитромбін III - α 2-глобулін, концентрація якого в плазмі близько 2 г / л (200 мг%). Він активується гепарином і забезпечує не менше 3/4 антикоагулянтної активності плазми. Є й інші природні антикоагулянти, наприклад α 2-макроглобулін.

Активатор антитромбіну III – гепарин, є мукополісахаридом, що утворюється у всіх органах і тканинах. Найбільш активно синтез його відбувається в легенях та печінці. Будучи каталізатором, що майже не споживається в ході реакції, гепарин миттєво активує повільну антитромбіну III- опосередковану антикоагулянтну реакцію чим запобігає перетворює фібриногену на фібрин. Встановлено, що при низькій активності антитромбіну III (гострі тромбози, стан після операції, застосування оральних контрацептивів) тромбоемболічні ускладнення виникають значно частіше.

Фізіологічна активність гепарину надзвичайно велика. Він надає гальмуючий вплив більше ніж 20 ферментативним системам, таким як: системи згортання, антиген - антитіло, гіалуронідаза - гіалуронова кислота та ін. Гепарин сприяє дезагрегації еритроцитів та покращує реологічні властивості крові, є антагоністом

серотоніну, гістаміну, альдостерону. Він активує ліполіз, реагує із токсинами, вірусами та антибіотиками.

Антикоагулянти, що утворюються. До антикоагулянтів, що виникають у ході згортання крові, відноситься насамперед сам сформований фібрин, який негайно витягує з плазми весь активний тромбін, що не прореагував, тим самим гальмуючи подальше, вже непотрібне згортання крові за типом зворотного зв'язку. Таку ж або дещо меншою антикоагулянтною активністю мають пептиди А та В, що відщепилися від фібриногену, коли він під дією тромбіну перетворюється на фібрин.

Антикоагулянтні речовини утворюються не тільки в ході згортання крові, але і в ході фібринолізу. Таким природніми інгібітором ефекту тромбоцитів, який утворюється під час фібринолізу, є простагландин Е1.

Також існує багато факторів та речовин, що гальмують механізм судинно-тромбоцитарного гемостазу і які також повинні бути віднесені до антикоагулянтної системи. Здебільшого це речовини, що гальмують реакцію звільнення з тромбоцитів біологічно активних продуктів.

Фібриноліз

Система фібринолізу – це протеолітична система плазми крові, яка відповідає за лізис фібринового згортка. Фібринолітична система також має ферментативний характер, маючи свої активатори, проактиватори, інгібітори.

У нормі процеси відкладення фібрину та фібриноліз збалансовані, що дає можливість тимчасового утворення та подальшого видалення гемостатичного згустку при відновленні пошкодженої судинної стінки. Ця система складається з плазміногену (профермент, неактивна форма) і плазміну (протеолітичний фермент, активна форма). Основне місце синтезу плазміногену – це печінка, однак його також знаходять в еозинофільних гранулоцитах, клітинах нирок і рогівці. В системі циркуляції плазміноген не активний. Активація плазміногену з перетворенням його на плазмін здійснюється, в основному, двома специфічними протеазами – **активатором плазміногену тканинного типу (t-РА)** який продукується ендотеліальними клітинами судин, і **урокиназним активатором плазміногену (u-РА)**.

Урокіназа – активатор плазміногену – секретується та депонується нирками та печінкою. Місцем синтезу та зберігання урокінази є ендотеліальні клітини ниркових судин, де урокіназа виконує важливу фізіологічну роль, сприяючи розчиненню фібрину в ниркових каналцях

Активатори плазміногену та плазміноген (в плазмі) зв'язуються з фібрином, і активатори плазміногену розщеплюють плазміноген до плазміну. Потім плазмін утворює розчинні продукти розпаду фібрину, які надходять у циркуляцію та метаболізується у печінці. Зв'язаний із фібрином плазмін відносно захищений від інактивації. Але, в потоці крові, вільний плазмін дуже швидко (приблизно через 0,1 секунди) інактивується інгібіторами. t-РА, за фізіологічних умов, та дуже повільно виділяється в кров пошкодженим ендотелієм судин, так що згусток руйнується лише через кілька днів (коли кровотеча зупиняється).

Активація фібринолітичної системи є захисною реакцією організму при станах, що загрожують розвитком тромбоемболічних ускладнень, наприклад, в ході будь-якого оперативного втручання (або при травмі іншого характеру) Також, до кінця вагітності підвищується активність системи коагуляції як підготовчий етап до майбутньої крововтрати. Але, одночасно зростає і активність фібринолітичної системи на випадок можливих тромбоемболічних ускладнень.

Важливим фізіологічним наслідком фібринолізу є утворення продуктів деградації фібрину (ПДФ), які різко гальмують судинно-тромбоцитарний гемостаз. Одним з таких продуктів є D-димер — білковий фрагмент, що утворюється в результаті розпаду волокон фібрину. Він називається «димер», оскільки містить два D фрагменти білка фібриногену, що з'єднуються між собою. D-димери зазвичай не присутні в плазмі крові людини, крім випадків, коли згортаюча система була активована, наприклад у випадку тромбозу або ДВС-синдрому.

Регулювання фібринолізу

Фібриноліз регулюється інгібіторами активатора плазміногену (ІАП) та інгібіторами плазміну, які уповільнюють фібриноліз. ІАП-1, будучи найбільш важливим ІАП, вивільняється з ендотеліальних клітин судин, інактивує t-РА, урокіназу та активує тромбоцити. Основним інгібітором плазміну є альфа-2-

антиплазмін, який швидко інактивує будь-який вільний плазмін, що вивільняється зі згустку. Частина альфа₂-антиплазміну також зв'язується з полімерами фібрину під дією фактора XIIIa під час утворення згустку. Це зшивання може запобігти надмірній активності плазміну всередині згустків.

Урокіназа та t-PA швидко виводяться печінкою, що є іншим механізмом попередження надмірного фібринолізу.

На різних етапах критичного стану перераховані головні механізми можуть комбінуватись або змінювати одне одного.

Клініка та діагностика

Найбільш поширеними клінічними проявами ДВЗ-синдрому є кровотеча, тромбоз або те й інше, що часто призводить до дисфункції одного або кількох органів. Оскільки жоден лабораторний тест або набір тестів не є достатньо чутливим або специфічним, щоб дозволити точний діагноз ДВЗ-синдрому, у більшості випадків діагноз ґрунтується на комбінації результатів лабораторних досліджень у пацієнта з клінічним станом, який, як відомо, асоціюється з ДВЗ-синдромом.

Класичні характерні лабораторні результати включають подовження часу згортання крові (протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, тромбіновий час), підвищення рівня маркерів, пов'язаних з фібрином (продукти розпаду фібрину [FDP], D-димери), низький рівень тромбоцитів і фібриногену, а також низький рівень плазмових рівнів факторів коагуляції (таких як фактори V і VII) та інгібіторів коагуляції (таких як антитромбін і протеїн C). Однак чутливість рівня фібриногену в плазмі крові для діагностики ДВЗ-синдрому низька, оскільки фібриноген діє як реагент гострої фази, і його рівні часто знаходяться в межах норми протягом тривалого періоду часу. Таким чином, гіпофібриногенемія часто виявляється лише у дуже важких випадках ДВЗ-синдрому. З іншого боку, рівні FDP і D-димеру мають низьку специфічність, оскільки багато інших станів, таких як травма, нещодавня операція, запалення або венозна тромбоемболія, також асоційовані з підвищеним рівнем цих фібрин-пов'язаних маркерів. Інші, більш спеціалізовані та корисні тести, доступні не в усіх лабораторіях.

Існує кілька діагностичних оціночних шкал для вичвлення ДВЗ-синдрому, створених ISTH, Міністерством охорони здоров'я та соціального забезпечення Японії (the Japanese Ministry Health and Welfare, JMHW), Японською асоціацією невідкладної медицини (the Japanese Association for Acute Medicine, JAAM), Британським комітетом зі стандартів в гематології (the British Committee for Standards in Hematology, BCSH) та Італійським товариством тромбозів та гемостазу (SISSET), шкала SIC (сепсис-індукована коагулопатія) та інших. Треба розуміти, що не існує єдиного діагностичного тесту, що відповідає «золотому стандарту» для діагностики ДВЗ; однак комбінація декількох звичайних коагулологічних тестів може бути корисною для його діагностики.

Науковим підкомітетом з ДВЗ-синдрому Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH) було запропоновано **систему підрахунку балів для діагностики ДВЗ-синдрому**, розроблену на основі раніше описаного набору діагностичних критеріїв. Ця система складається з п'ятиетапного діагностичного алгоритму, у якому конкретна оцінка, що відображає тяжкість виявленої аномалії, надається кожному з наступних лабораторних тестів:

- Кількість тромбоцитів :
 - $>100 \times 10^9 /\text{л} = 0$;
 - $<100 \times 10^9 /\text{л} = 1$;
 - $< 50 \times 10^9 /\text{л} = 2$.
- Підвищення маркерів, пов'язаних з фібрином (наприклад, мономери розчинного фібрину/продукти розпаду фібрину):
 - без підвищення = 0;
 - помірне підвищення = 2;
 - сильне підвищення = 3.
- Подовжений протромбіновий час :
 - $< 3 \text{ сек.} = 0$;
 - $> 3 \text{ сек, але } < 6 \text{ сек} = 1$;
 - $> 6 \text{ сек} = 2$.
- Рівень фібриногену:

- $1 \text{ г/л} = 0$;
- $t_a < 1 \text{ г/л} = 1$.

Загальна оцінка 5 або більше вважається сумісною з ДВЗ.

Постадійна оцінка ДВЗ – синдрому:

I стадія - гіперкоагуляція

Поява у крові активованих факторів тромбіну призводить до скорочення часу згортання (проба Лі-Уайта, активованого часу згортання крові (АЧЗК), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР) (таблиця 2). **Виникнення кровотечі у цій стадії не пов'язане з порушеннями згортання крові.**

У залежності від клініки та тяжкості перебігу основного захворювання на цій стадії ДВЗ-синдрому можуть спостерігатися клінічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), починаючи від легких стадій і закінчуючи найтяжчими, при яких навіть застосуванням сучасних методів респіраторної підтримки не вдається забезпечити адекватний газообмін у легенях.

Також, наслідками гіперкоагуляції можуть бути:

- посилення анемії;
- порушення гемодинаміки із розвитком симптомів централізації кровообігу;
- розвиток енцефалопатії.

II стадія - гіпокоагуляція без генералізованої активації фібринолізу

У цій стадії кров згортається швидко, але згусток дуже крихкий за рахунок великої кількості у ньому продуктів деградації фібрину (ПДФ), які мають антикоагулянтні властивості. В залежності від основної нозологічної форми захворювання клінічна картина, яка характерна для цієї стадії, може бути достатньо різноманітною. Характерні: петехіальний тип кровоточивості, відстрочена за часом

кровоточивість з місць ін'єкцій, післяопераційної рани та матки, що обумовлено початковими розладами у системі гемокоагуляції.

III стадія - гіпокоагуляція з генералізованою активацією фібринолізу

У всіх хворих має місце петехіально-плямистий тип кровоточивості: екхімози, петехії на шкірі та слизових оболонках, кровотеча із місць ін'єкцій та утворення на їх місці гематом, тривала кровотеча із матки, післяопераційної рани, кровотеча в черевну порожнину та заочеревинний простір, що обумовлено порушеннями гемостазу. У результаті ішемії та порушення проникності капілярів стінок кишечника, шлунка розвивається шлунково-кишкова кровотеча. Кров, яка витікає, ще може утворювати згустки, але вони швидко лізуються. З'являються ознаки синдрому поліорганної недостатності. Розвивається тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Гіпокоагуляція виникає внаслідок блокування переходу фібриногену у фібрин великою кількістю продуктів деградації фібрину. Анемія пов'язана із внутрішньосудинним гемолізом.

IV стадія - повне незгортання крові

Стан хворих вкрай тяжкий або термінальний за рахунок синдрому поліорганної недостатності: артеріальна гіпотензія, яка погано піддається корекції, критичні розлади дихання та газообміну, порушення свідомості до коматозного стану, оліго- або анурія на фоні масивної кровотечі. Кровоточивість змішаного типу: профузна кровотеча із тканин, шлунково-кишкового тракту, трахеобронхіального дерева, макрогематурія.

Експрес-діагностика порушення гемостазу.

| показник | норма | 1 фаза | 2 фаза | 3 фаза | 4 фаза |
|-------------------|---------|---------|-----------|-----------|------------------------|
| час згортання | 5-12 | менше 5 | 5-12 | більше 12 | більше 60 |
| лізис згустку | немає | немає | немає | швидкий | згусток не утворюється |
| число тромбоцитів | 175-425 | 175-425 | менше 120 | менше 100 | менше 60 |

Час згортання визначається за методом Лі-Уайта в хвилинах.

| Стадії ДВЗ | Основні лабораторні показники | | | | | | |
|--------------|---------------------------------------|--------------------------|---------|---------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|
| | Час згортання крові за Лі-Уайтом, хв. | Спонтанний лізис згустку | АЧТЧ, с | Число тромбоцитів* 10 ⁹ /л | Протромбіновий час, с | Тромбіновий час, с | Фібриноген, г/л |
| I. | <5 хв. | немає | <30 с | 175-425 | < 10 с | <24 с | >5 г/л |
| II. | 5-12 хв. | немає | <30 с | 100-150 | 12-15 с | >60 с | 1,5-3,0 г/л |
| III. | >12 хв. | швидкий | 60-80 с | 50-100 | 15-18 с | > 100 с | 0,5-1,5 г/л |
| IV. | >60 хв. | згусток не утворюється | >80 с | <50 | >18 с | > 180 с | Не визначається або сліди |
| Норма | 6-9 хв. | немає | 30-40 с | 150-300 | 11-12 с | 16-20 с | 2,0-4,5 г/л |

Час згортання крові за Лі-Уайтом. У конічну суху пробірку набирають 1 мл крові (краще, щоб вона витікала із голки самостійно) і визначають час згортання при температурі 37° С (С).

Активованний частковий тромбіновий час (АЧТЧ) (норма 25-40 с) - визначає дефіцит факторів внутрішнього механізму згортання, таких як XII, XI, IX, VIII, а також присутність у крові їх інгібітору (гепарину). У цих випадках

спостерігається збільшення АЧТЧ. Скорочення АЧТЧ вказує на гіперкоагуляцію (В).

Тромбіновий час (ТЧ) (норма 16-20 с) - характеризує швидкість переходу фібриногену у фібрин. Збільшення ТЧ може бути обумовлено гіпофібриногенемією, дисфібронегенемією, підвищеним вмістом у плазмі ПДФ або присутністю прямих антикоагулянтів (В).

Протромбіновий час (ПЧ) (норма 11-12 с) визначає активність або дефіцит факторів протромбінового комплексу (V, VII, X, II) зовнішнього механізму коагуляції. Подовження протромбінового часу при нормальному тромбіновому часу вказує на пригнічення зовнішнього механізму згортання крові, тобто дефіцит V і II факторів (В).

Вміст фібриногену в плазмі (норма 2,0-4,5 г/л). Зниження фібриногену спостерігається при прогресуванні ДВЗ-синдрому, лікуванні фібринолітичними препаратами, або вродженій гіпо- і дисфібриногенемії (В).

Продукти деградації фібрину (норма менше 20 нг/л). Їх підвищення свідчить про прогресування внутрішньосудинного згортання і активацію фібринолізу (В).

Кількість тромбоцитів (норма 150- 300 тис.* 10^9 /л). Зменшення їх вмісту свідчить про виснаження тромбоцитарної ланки гемостазу і розвиток коагулопатії споживання (В).

Профілактика ДВЗ-синдрому полягає у адекватному, своєчасному лікуванні та профілактиці станів, які спричиняють і підтримують розвиток ДВЗ-синдрому - усуненні шоку та септичної інтоксикації, проведенні етіотропної терапії.

Лікування

Лікування пацієнтів з ДВЗ-синдромом базується на наступних принципах:

- Рання етіотропна терапія основного захворювання.

- Посиндромна терапія - підтримання основних параметрів гомеостазу.
- Усунення факторів, викликавших і підтримуючих ТГС – усунення шоку та септичної інтоксикації
- Корекція порушень гемостазу.

При проведенні лікувальних заходів слід керуватися наступними положеннями:

- пріоритетність корекції гемостазу;
- максимально ранній початок;
- відповідність об'єму корекції гемостазу вираженості проявів коагуляційних порушень;
- максимальна інтенсивність впливу на гемостаз;
- своєчасна корекція у відповідності динаміки ДВЗ-синдром з урахуванням попередньої гемостатичної терапії;

1. Лікування основного захворювання, що спричинило розвиток ДВЗ-синдрому (хірургічне втручання, медикаментозна та інфузійна терапія).

2. Відновлення коагуляційного потенціалу крові і корекція коагулопатії споживання.

Свіжозаморожена плазма: до 15 - 20 мл/кг на добу внутрішньовенно струминно за 4 - 6 введень. Свіжозаморожена плазма (СЗП) є препаратом вибору для замісної терапії факторів згортання та інгібіторів коагуляції при наявності значної кровотечі або коли рівень фібриногену становить < 2,94 мкмоль / л (<100 мг / дл).| Слід пам'ятати про можливість розвитку TRALI-синдрому. Кріопреципітат або концентрат фібриногену може бути показаний, якщо рівень фібриногену плазми - менше 1 г/л, хоча немає ніякого встановленого порогу для клінічно значущої гіпофібриногенемії.

Тромбоконцентрат- використовують у залежності від клінічної ситуації. Переливання тромбоцитів слід розглянути, коли кількість тромбоцитів становить $<20 \times 10^9/\text{л}$ або $<50 \times 10^9/\text{л}$ при активній кровотечі.

Якщо переливання СЗП не представляється можливим пацієнтам через переважання рідиною, необхідно розглянути можливість **використання концентрату протромбінового комплексу**.

Враховуючи швидкість переходу стадії гіперкоагуляції у стадію гіпокоагуляції, відсутності можливості (у більшості випадків по причинах ургентної ситуації) чіткої лабораторної діагностики стадії ДВЗ-синдрому **від рутинного застосування гепарину слід відмовитися**.

3. Інтенсивна гемостатична і коригуюча гемостаз терапія.

За відсутності повноцінного гемостатичного ефекту багатокомпонентної замісної терапії (продовження кровотечі), або наявності лабораторних ознак коагулопатії, що зберігається (гіпокоагуляція, дефіцит факторів згортання, гіперфібриноліз), а також у зв'язку з ризиком розвитку пов'язаного з масивною трансфузією плазми гострого ушкодження легень (TRALI-синдрому) показано (за можливості) введення **концентрату протромбінового комплексу** в дозі 20-30 МО/кг (але не більше 3000 МО за одно введення) внутрішньовенно (розчин 25 МО/мл) з швидкістю 1-3 мл/хв.

За можливості, рекомендовано введення **рекомбінантного VIIa фактора** - 90 мкг (4,5-5 КОД)/кг внутрішньовенне струминно впродовж 2-5 хвилин кожні 30 хв. - 2 години до зупинки кровотечі. Препарат вводять за умови досягнення хоча б мінімального ефекту від замісної терапії (фібриноген $\geq 0,5$ г/л; тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, на фоні рН крові $\geq 7,2$).

Пацієнтам з ДВЗ або ознаками первинного гіперфібринолізу і кровотечею слід розглянути введення **транексамової кислоти** у дозі - 15-20 мг/кг кожні 8 год.

Введення транексамової кислоти необхідно починати як можна раніше, ще до лабораторного підтвердження коагулопатії.

Препарати апротиніну - до 1000000 АТО внутрішньовенно болюсно, потім крапельно з швидкістю до 140000 АТО/год. до зупинки кровотечі. Широкий спектр антипротеазної активності препаратів апротиніну вимагає необхідність застосування при ДВЗ їх максимальних дозувань.

При рівні кальцію менше 0,8-0,9 ммоль/л рекомендовано введення кальцію глюконату (10-20 мл) або кальцію хлориду (5 мл).

4. Місцева зупинка кровотечі із раньової поверхні проводиться у всіх випадках. Досягається різними методами та способами: коагуляцією, перев'язкою судин, тампонадою рани, застосуванням місцевих гемостатичних засобів.

5. Лікування синдрому поліорганної недостатності.

6. У крайніх невідкладних випадках (подальше прогресування гіпокоагуляції, кровотечі ($Hb < 60$ г/л, $Ht < 0,25$ л/л), тільки за життєвих показань у відповідності до рішення консилиуму, згоди хворих або їх родичів (за наявності умови) та у разі відсутності препаратів чи компонентів крові у медичній установі і на станції (пункті) переливання крові, можливо введення **теплої донорської крові** у половинній дозі від обсягу крововтрати.

ГОСТРА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Відповідно до МКХ – 10, прийнятою ВОЗ у 1990р, виділяють наступні форми гострої ниркової недостатності:

(N17-N19) Ниркова недостатність

(N17) Гостра ниркова недостатність

(N17.0) Гостра ниркова недостатність з тубулярним некрозом

(N17.1) Гостра ниркова недостатність з гострим кортикальним некрозом

(N17.2) Гостра ниркова недостатність з медулярним некрозом

(N17.8) Інша гостра ниркова недостатність

(N17.9) Гостра ниркова недостатність, неуточнена

Але, до недавнього часу, точне біохімічне визначення ГНН було відсутнім. Як наслідок, не було консенсусу щодо діагностичних критеріїв, що призвело до різноманітності визначень. Опитування 2002 року виявило щонайменше 35 визначень у науковій літературі, одне з яких, наприклад, описує гостру ниркову недостатність (ГНН) як синдром, що виникає від різноманітних причин і характеризується раптовим припиненням видільної функції нирок, супроводжується затримкою рідини в організмі, порушенням електролітного і кислотно-лужного стану та накопиченням продуктів азотистого обміну.

У 2002 році група Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (ініціатива якості гострого діалізу), запропонувала

- замінити термін "гостра ниркова недостатність" терміном "гостре ураження нирок"(ГУН).
- розробила систему діагностики та критерії оцінки тяжкості цього синдрому .
- Шляхом широкого консенсусу експертів створила першу класифікацію гострого порушення функції нирок на основі таких критеріїв як:
визначення швидкості клубочкової фільтрації

зростання рівню сироваткового креатинину та швидкості утворення сечі.

Ці пропозиції були прийняті на 2-й Міжнародній консенсус-конференції групи ADQI і опубліковані в 2004 році. Сама класифікація отримала назву RIFLE, утворена першими літерами кожної з послідовно виділених стадій ГУН: ризик (Risk), пошкодження (Injury), недостатність (Failure), втрата (Loss), термінальна (End stage renal disease).

Паралельно, в 2003 р була створена ініціативна група щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок - KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), основною місією якої є «підвищення якості надання допомоги та покращення наслідків у пацієнтів із захворюваннями нирок у всьому світі за рахунок сприяння координації, співпраці та інтеграції ініціатив з розробки та впровадження клінічних практичних рекомендацій».

Рекомендації KDIGO 2012 року, щодо визначення гострого ураження нирок та методів його лікування, на даний момент часу, є провідними та визнані у всьому світі.

Відповідно до рекомендацій KDIGO 2012р, гостре ураження нирок (ГУН) є дуже складним клінічним розладом, який характеризується швидким зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що проявляється підвищенням концентрації креатиніну в сироватці крові (SCr) або олігурією, або тим і іншим.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визнана найкращим загальним індексом оцінки функції нирок, який зазвичай вимірюється та оцінюється за рівнем ендогенних маркерів фільтрації, таких як креатинін, у сироватці крові (SCr) та сечі (проба Реберга), або ж розраховується за допомогою різноманітних формул, як то: формула Кокрофта- Голта, або ж СКД – EPI.

ГУН визначається при появі у хворого будь-якої з наступних змін:

- Збільшення SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) протягом 48 годин;
- Підвищення SCr до $\geq 1,5$ раза від базового рівня, яке відомо або ймовірно відбулося протягом попередніх 7 днів;

- Об'єм сечі <0,5 мл/кг/год протягом 6 годин.

Для орієнтації в критеріях ГУН необхідно знати, що нормальний темп сечевиділення у здорової дорослої людини складає від 1мл/кг маси тіла×год до 2мл/кг маси тіла×год. Коли говорять про знижений темп сечевиділення, то мається на увазі, що об'єм сечі протягом доби складає близько 1000мл, а швидкість сечевиділення ~ 0,5 мл/кг маси тіла×год.

КРИТЕРІЇ KDIGO ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ГУН:

| етап | Креатинін сироватки | Виділення сечі |
|------|--|---|
| 1 | В 1,5–1,9 раза вище базового рівня АБО збільшення на 0,3 мг/дл | <0,5 мл/кг/год протягом 6–12 год |
| 2 | у 2,0–2,9 рази вище базового рівня | <0,5 мл/кг/год протягом ≥12 год |
| 3 | У 3,0 рази вище початкового рівня АБО Підвищення креатиніну сироватки до ≥4,0 мг/дл АБО початок замісної терапії | <0,3 мл/кг/год протягом ≥24 год АБО анурія протягом ≥12 год |

Погіршення ниркової функції порівняно з початковим рівнем має відбуватися протягом 7 днів і зберігатися більше 24 годин.

Виділяють чотири періоди перебігу гострого ураження нирок:

1) початковий - від початку дії шкідливого етіологічного фактору до ~пошкодження нирок; тривалість залежить від причини ГУН. Характеризуються зниженням темпу діурезу.

2) олігоурії/анурії - у 50% хворих, при сприятливому перебігові триває 10-14 днів; При олігоурії, діурез протягом 24-х годин становить менше ніж 500 мл/добу, при анурії - менше 200 мл/добу. Максимальний термін, протягом якого можливе відновлення функції нирок складає 21-28 днів.

3) поліурії - після періоду олігурії/анурії впродовж декількох днів кількість сечі різко зростає. Тривалість періоду поліурії пропорційна до тривалості періоду олігурії/анурії та може тривати до кількох тижнів. В цьому періоді може виникнути дегідратація та втрата електролітів, особливо, калію і кальцію.

4) одужання, тобто повного відновлення функції нирок, триває кілька місяців. При ренальній ГНН повне одужання має місце у 35-40% випадків, часткове – у 10-15%.

ГУН є наслідком різноманітних причин і ділиться на преренальну, ренальну та постренальну. Це синдром, який рідко має єдину та чітку патофізіологію.

Багато пацієнтів із ГУН мають змішану етіологію, коли наявність гіповолемії, ішемії та нефротоксичності часто співіснують.

Преренальна(функціональна): ускладнює різноманітні шоківі стани, гіповолемію, отруєння, серцеву недостатність, судинні порушення, є результатом зменшення ниркового кровотоку, що викликає зменшення клубочкової фільтрації без патоморфологічних змін самого клубочку, функція канальців збережена. Тому спостерігається зниження діурезу з продукцією концентрованої (насиченою сечовиною і креатиніном) сечі з низьким вмістом натрію. При усуненні преренальної причини - ГУН швидко зазнає зворотній розвиток.

Ренальна (органічна) :як правило, виникає при тяжкому перебігу різноманітних інфекційних захворювань: геморагічна лихоманка з нирковим синдромом, Жовта лихоманка, лептоспірозу, малярії, ускладненої гемоглобінурійною лихоманкою и т. п., так і не інфекційних захворювань та дії нефротоксичних чинників. Можливий розвиток ренальної ГНН і внаслідок не ліквідованої преренальної ГНН, дії бактеріальних токсинів, деяких медикаментів, які використовуються в клініці інфекційних хвороб (антибіотиків групи аміноглікозидів, низькомолекулярних декстринів, контрастних речовин). При ренальній ГНН відбувається пошкодження структури нирок, при цьому повного відновлення ниркової паренхіми не відбувається. Виділяють гострий некроз канальців (ГНК) і гострий інтерстиціальний нефрит (ГІН).

Постренальна ниркова недостатність виникає в результаті виникнення перешкоди відтоку сечі на рівні ниркових мисок, сечоводу, сечового міхура і уретри, при здавленні пухлиною, закупорці згустками крові, конкрементами. Зростаючий всередині канальцевий тиск передається на капіляри клубочка, що призводить до зменшення клубочкової фільтрації. Після усунення перешкоди відтоку сечі стан нормалізується.

Потрібно пам'ятати, що ГУН у разі ускладнення критичного стану виступає у ролі незалежного фактору ризику смерті та асоціюється з високою летальністю.

Остання, незважаючи на значний прогрес медичної науки і практики, протягом останніх трьох десятиліть практично не змінилася, залишаючись у діапазоні від 28 до 90% , що залежить від етіології та тяжкості даного синдрому, характеру основної і супутньої патології, віку хворих, профілю відділення інтенсивної терапії і ряду інших факторів. Підвищення сироваткового креатиніну (SCr) $>0,3$ мг/дл ($>26,5$ мкмоль/л) незалежно пов'язане зі смертю. Причини, чому невеликі зміни SCr призводять до підвищення госпітальної смертності, не зовсім зрозумілі.

Багаторазові спроби контролювати відомі клінічні змінні призвели до послідовного висновку, що зниження функції нирок незалежно пов'язане з негативним результатом.

Більш серйозне зниження функції нирок, як правило, пов'язане з гіршим результатом у порівнянні з більш м'яким пониженням їхньої функції.

ГУН при лептоспірозі. Патогенез

Лептоспіроз це гостра інфекційна хвороба із групи зоонозів, спричинене патогенними видами *Leptospira* , яка перебігає з гарячкою, загальною інтоксикацією, ураженням нирок, печінки, серцево-судинної, нервової систем, геморагічним синдромом.

У людей лептоспіроз має двофазну клінічну картину, яка починається з септицемічної фази, за якою слідує імунні прояви. Нирки є звичайним органом-мішенню при лептоспірозі. Гостре ураження нирок при лептоспірозі виникає внаслідок поєднання багатьох чинників, як преренальних так і ренальних.

Преренальні механізми включають гіповолемію та гіпотензію, вторинну по відношенню до втрати рідини в третьому просторі, викликану васкулітом, спричиненим лептоспірозом. Кровотечі внаслідок тромбоцитопенії посилюють гіповолемію.

Пошкодження каналців, яке призводить до розвитку гострого тубулоінтерстиціального нефриту, може виникати як внаслідок безпосередньої дії життєздатних лептоспир на базальну мембрану гломерул (судинних клубочків нирок), так і імунокомплексного їх ураження. Нирки при лептоспирозі уражаються завжди, хоча б тому, що є єдиним природним шляхом виділення лептоспир з організму хворого.

Внаслідок адгезії до ендотелію капілярів збудники осідають у нирках, де активно розмножуються. Цитотоксична дія лептоспир спричинює розпад ендотеліоцитів, їх дегенерацію і некроз, утворення міжклітинних щілин, через які здійснюється вихід із кров'яного русла екстравазату, збудників та їх токсинів у прилеглі тканини. Вже на 2-й день від початку захворювання лептоспіра проникає через мембрану капілярів. Підвищення проникності стінки капілярів, порушення її цілості призводять до периваскулярного набряку, реактивної запальної інфільтрації тканин, розладу мікроциркуляції, що зумовлює гіпоксію, ішемію, тканинний ацидоз, ушкодження паренхіми з розвитком гострого тубулоінтерстиціального нефриту та ГНН. Додаткове імунокомплексне ураження мікросудин цитокинами призводить до посилення ішемії нирок, переважного пошкодження каналців, аж до їх некрозу та розвитку гострої ниркової недостатності. Рабдоміоліз, вторинний по відношенню до важкої міалгії при лептоспирозі, також сприяє цьому процесові.

Вище описані зміни в нирках відбуваються на 8-10 –й день захворювання а вже на 14 –й день патологічний процес охоплює усю тканину нирок. При цьому порушується практично усі функціональні параметри нефронів: клубочкова фільтрація, каналцева реабсорбція, концентраційна та секреторна активність.

Ускладнення ГУН:

- гіпергідратація (гіпертензія, набряки, набряк легень);
- електролітний дисбаланс (гіпонатріємія, гіперкаліємія,гіпокаліємія, гіпермагніємія, гіперфосфатемія, гіпокальціємія, гіперурікемія);
- метаболічний ацидоз;
- уремичні симптоми: гастроінтестинальні (нудота, блювання, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту),

неврологічні (зміна свідомості, енцефалопатія, кома, епілептичні напади, периферійна нейропатія), кардіальні (перикардит, уремична кардіоміопатія), легеневі (плеврит, уремична пневмонія) гематологічні (кровотечі, анемія), імунологічні (зниження функції гранулоцитів та лімфоцитів).

Лікування

На даний момент не існує ефективних фармакотерапевтичних засобів для лікування ГУН.

Початковий принцип лікування ГУН полягає в тому, щоб лікувати його причинний фактор або тригер, наприклад, лікування інфекції при ГУН, пов'язаному із сепсисом.

Раннє застосування антибактеріальної терапії, на етапі появи перших клінічних проявів може призвести у більшості випадків до регресу захворювання та до упередження появи ймовірних ускладнен, в тому числі ГУН. Антибіотиками вибору при лептоспірозі є:

- бензилпеніцилін, який призначають в умовах стаціонару по 2 млн ОД 6 разів на добу внутрішньовенно, а за наявності менінгіту добова доза може становити 24млн ОД. Залежно від клінічної ситуації препарат застосовують протягом 7—10 днів або до 2-го дня нормальної температури тіла. Пеніцилін вважається препаратом вибору через високу чутливість лептоспір до цього, а також відсутність побічних ознак з боку печінки і нирок.

- Можна призначати цефотаксим по 1 г 4 рази на добу внутрішньовенно, цефтриаксон по 1 г 2 рази на добу 7--10 днів.

Але, потрібно пам'ятати про нирковий кліренс антибактеріальних засобів та відповідну корекцію їхньої дози в залежності від швидкості клубочкової фільтрації нирки.

Другий принцип полягає в проведенні специфічного лікування відповідно до основної причини синдромів ГУН, таких як гепаторенальний синдром, кардіоренальний синдром,

гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, васкуліт та множинна мієлома тощо.

Третій принцип ґрунтується на забезпеченні уникнення будь-яких додаткових ушкоджень нирок. Необхідно оптимізувати гемодинаміку на системній основі, щоб навіть за відсутності деяких інших тригерів не виникало додаткового пошкодження та належним чином підтримувався правильний перфузійний тиск і ниркова перфузія.

Уникайте гіпотонії.

- Зниження ниркового кровотоку є відомим фактором ризику ГУН. Тому вкрай важливо підтримувати САД > 65 (цільове значення 65-70 мм рт. ст.) та навіть вище його цільове значення (80-85 мм рт. ст.) у пацієнтів із хронічною гіпертензією.

- Якщо у відділенні інтенсивної терапії також необхідно використовувати вазопресори, норадреналін має бути першим вибором для захисту функції нирок.

Підтримуйте еуволемію.

- Використовуйте внутрішньовенні рідини, якщо в клінічних умовах очікується гіповолемія, наприклад погане пероральне споживання, блювота, діарея, поліурія тощо.

- Уникайте крохмалю для відновлення об'єму

- Уникайте перевантаження об'ємом, припиняючи прийом рідини, коли це необхідно.

- **ОБ'ЄМ РІДИНИ** необхідний пацієнтові на етапі анурії визначається за формулою:

(ПЕРСПІРАЦІЙНІ ВТРАТИ + ОБ'ЄМ СЕЧІ ЗА ДОБУ) - метаболічна вода (~200-300 мл H₂O, які утворюються в організмі людини протягом доби на етапі метаболізму вуглеводів). Наприклад:

- примірні перспіраційні втрати дорослої людини, що не лихоманить, складають близько 800 мл/добу.

- об'єм сечі у хворого становить 400мл/добу.

Об'єм рідини, необхідний хворому, за цих умов, примірно складає: $(800+400) - 300 = 900$ мл/добу.

Уникайте нефротоксичних препаратів

- Припиніть прийом ліків, таких як НПЗП (диклофенак...).
- Уникайте інгібіторів АПФ/БРА (суперечливо), які впливають на гемодинаміку нирок.
- Уникайте нефротоксичних антибіотиків, таких як аміноглікозиди, амфотерицин і ванкоміцин. Якщо їх використання є необхідним, контролюйте їх рівні у сироватці крові. Використовуйте мінімальну дозу протягом найкоротшого часу.
- Не використовуйте діуретики для запобігання ГУН, за винятком лікування перевантаження об'ємом.

Побічні реакції при введенні фуросеміду:

З боку нирок та сечовидільної системи: тубуло-інтерстиційний нефрит.

- Не використовуйте низькі дози дофаміну($3\text{мкг/кг}\times\text{хв}$) для профілактики або лікування ГУН.

Четвертий принцип полягає в застосуванні підтримуючої терапії для запобігання та лікування ускладнень.

Окрім цього, необхідно пам'ятати і про наступне:

- У важкохворих пацієнтів необхідно проводити інсулінотерапію, орієнтовану на рівень глюкози в плазмі 110-149 мг/дл (6,1-8,3 ммоль/л).
- Необхідно досягти загального споживання енергії 20-30 ккал/кг/день у пацієнтів із будь-якою стадією ГУН.
- Уникайте обмеження споживання білка з метою запобігання або відстрочення початку замісної ниркової терапії (ЗНТ).
- Рекомендоване споживання білка:
0,8-1,0 г/кг/добу білка пацієнтам з некатаболічним ГУН без необхідності діалізу.
1,0-1,5 г/кг/добу пацієнтам із ГУН на ЗНТ.

1,7 г/кг/добу у пацієнтів, які отримують безперервну замісну ниркову терапію і для пацієнтів з гіперкатаболізмом.

- Надавати перевагу ентеральному харчуванню пацієнтам з ГУН.
- Застосовуйте інгібітори протонної помпи для профілактики розвитку ерозивної шлунковокишкової кровотечі.

Негайно розпочніть ЗНТ, коли існують небезпечні для життя зміни рідинного, електролітного та кислотно-лужного балансу.

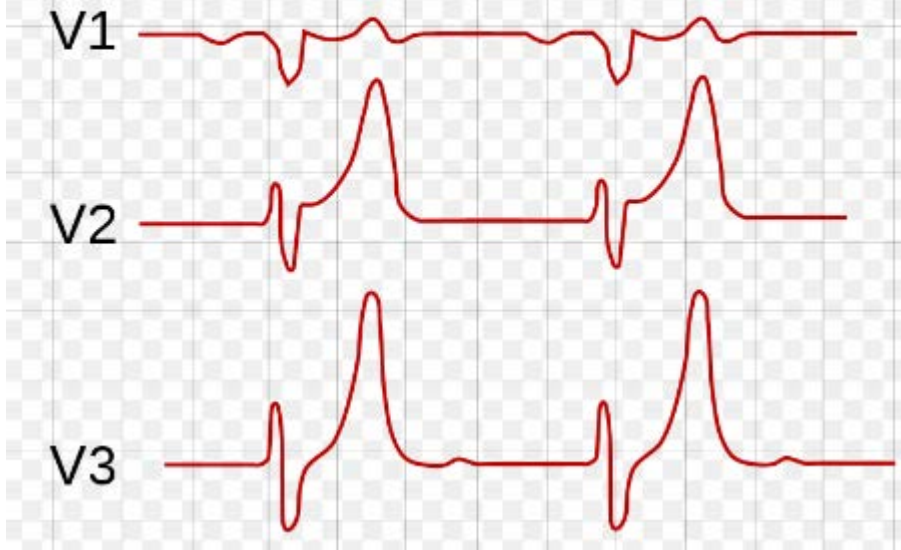
Покази для проведення гострого гемодіалізу:

- зростання уремичної інтоксикації з концентрацією сечовини в крові > 30 ммоль/л, креатиніну > 700 мкмоль/л, наявність катаболізму із щодобовим підвищенням концентрації сечовини в крові на 9 ммоль/л, похилий вік, тяжкий перебіг основного захворювання;
- гіпергідратація та загроза розвитку набряку легень;
- виражений ацидоз із рН крові $< 7,2$; дефіцит основ ($BE > -15$ ммоль/л).
- гіперкаліємія ($> 6,5-7,0$ ммоль/л) та швидкий темп зростання концентрації калію (до $0,9$ ммоль/л/доб);

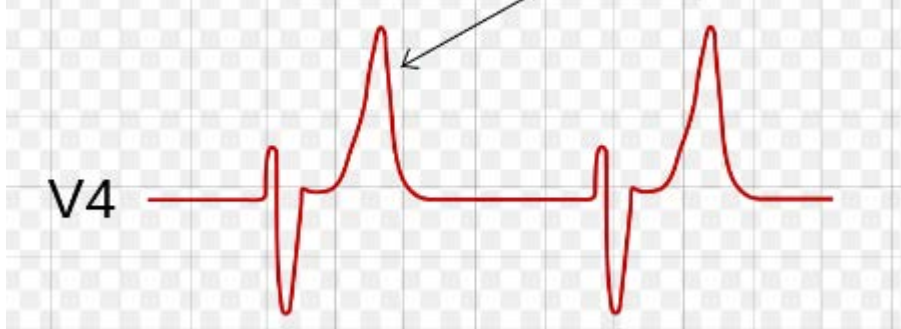
Симптоми тяжкої гіперкаліємії: брадикардія, атріовентрикулярна блокада; парастезії; м'язові паралічі; гостра дихальна недостатність; дифузне ураження ЦНС.

- при гіперкаліємії $5,5-6,5$ ммоль/л зміни на ЕКГ незначні;
- при гіперкаліємії $6,5-7,5$ ммоль/л на ЕКГ зазвичай спостерігається гострий збільшений зубець Т;
- при гіперкаліємії $> 7,5$ ммоль/л – високий «пікоподібний» зубець Т, відсутність зубця Р, подовження комплексу GRS, виникає загроза життю та необхідність термінового гемодіалізу.

Hyperkalemia



Peaked T waves



Small or indiscernible P waves



- Припиніть ЗНТ, коли вона більше не потрібна, або через те, що внутрішня функція нирок відновилася настільки, що вона відповідає потребам пацієнта, або тому, що ЗНТ більше не відповідає цілям лікування.

Набряк набухання головного мозку

Набряк-набухання головного мозку (ННГМ) - реактивний динамічний процес, обумовлений пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру, розладом церебрального кровообігу з вторинними порушеннями метаболічних процесів, водно-сольового обміну і накопиченням води в позаклітинних і внутрішньоклітинних просторах головного мозку, що виявляється синдромом підвищеного внутрішньочерепного тиску, значним збільшенням обсягу мозку і порушенням функції нервових центрів.

Етіологія і патогенез.

Фактори, які відповідають за розвиток набряку/набухання головного мозку та його прогресування у часі, можна розділити на первинні та вторинні.

Первинні- безпосередньо відповідають за запуск каскаду патологічних змін в структурах головного мозку що призводить до розвитку набряку головного мозку. Суттєвий **терапевтичний** вплив на ці чинники, який би зміг призводити до покращення результатів лікування, в силу короткочасності, невловимості та тяжкості їх впливу ще на догоспітальному етапі, на даний момент часу, не можливий.

До первинних факторів ураження головного мозку відносять: метаболічні- зовнішньочерепні фактори та структурні - внутрішньочерепні фактори. **Метаболічні- зовнішньочерепні фактори**, в свою чергу, поділяються на екзотоксикози та ендотоксикози.

Екзотоксикози: виникають в результаті вживання опіоїдів, транквілізаторів, нейролептиків, барбітуратів, антигістамінних засобів, отруйних рослин (белена, дурман), ціанідів, алкоголю та його сурогатів, метанолу, етиленгліколю, інсектицидів, ФОС, СО, метану, ізоніазиду;

Ендотоксикози виникають в результаті захворювань, які призводять до тяжких метаболічних змін:

- печінкова, діабетична, гіпоглікемічна, гіперосмоляльна, гіпоосмоляльна, лактатацидемічна, ниркова кома;
- обумовлені вродженими та/або набутими вадами метаболізму (синдром Рея та подібні захворювання, розлади обміну амінокислот та вуглеводів)
- Гіпоксична та гіперкапнічна кома. Гіпохлоремічна кома

Структурні, внутрішньочерепні фактори:

- Зумовлені хірургічною патологією мозку та його судин (пухлини, травми, ішемічні та геморагічні інфаркти, субарахноїдальний крововилив, гідроцефалія);
- Інфекційні (енцефаліти, менінгіти, церебрит, субдуральні випоти та емпієми, септична енцефалопатія);
- Епілептогенні (стан після епілептичного нападу, епілептичний статус).

Вторинні фактори патогенезу: виникають внаслідок незворотньої дії первинних чинників та відповідають за розвиток ускладнень. До них належить: внутрішньочерепна гіпертензія, та вторинні ішемічні зміни в структурах головного мозку. На ці чинники можливий терапевтичний вплив і сучасні стратегії лікування безпосередньо спрямовані саме на їх корекцію.

В патогенезі ННГМ ведучу роль відіграють циркуляторний, судинний та гіпоксичний фактори, які комбінуючись між собою призводять до розвитку двох, кардинально відмінних між собою, типів ННГМ: вазогенного та цитотоксичного.

- **Вазогенний набряк:** виникає внаслідок первинного порушення/підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру для води та розчинених речовин внаслідок механічної травми або руйнації структурної цілості ендотеліальних клітин та їх з'єднань між собою різноманітними факторами запалення. Білки крові, іони та вода надходять у позаклітинний простір, збільшуючи там осмотичний та онкотичний тиск, що призводить до зростання об'єму позаклітинного простору (ECS), таким чином потенційно викликаючи підвищення внутрішньочерепного тиску.

В розвитку вазогенного набряку домінуючу роль відіграють судинний та циркуляторний фактори.

Циркуляторний фактор характеризується типовим каскадом патологічних змін, які виникають в результаті запалення у вигляді: паретичного розширення артерій→збільшення гідростатичного тиску у капілярах→фільтрації електролітів та рідини у міжклітинний простір→інтерстиціального набряку → підвищення ВЧТ → гіпоксії.

Судинний фактор проявляє себе пошкодженням гематоенцефалічного бар'єру мозку внаслідок порушення структурної цілості ендотеліальних клітин та міжендотеліальних з'єднань. Таке ураження призводить, в першу чергу, до підвищення проникності ГЕБ для білків крові та їх накопичення в інтерстиції головного мозку. Підвищення онкотичного тиску в інтерстиції мозку сприяє надходженню рідини із судинного русла та розвитку набряку → підвищенню ВЧТ → гіпоксії. Типовим прикладом домінуючого судинного фактору у розвитку ННГМ є герпетичний менінгоенцефаліт та інші вірусні ураження ЦНС. Гостре ураження ЦНС запускає програму пре-та посттранскрипційних молекулярних змін у нейроваскулярній одиниці, що призводить до утворення ендотеліальних «пор проникності» та подальшої втрати цілісності ГЕБ. Беручи до уваги основні речовини, які піддаються транскапілярному рухові під час розвитку ННГМ, прогресуюча ендотеліальна дисфункція може бути організована в три фази: іонний набряк→вазогенний набряк → геморагічна трансформація.

Цитотоксичний набряк – переважно «ішемічно-аноксичний» тип набряку-набухання головного мозку. Виникає швидко, як вторинна реакція внаслідок ураження нейронів чи гліальних клітин після різноманітних типів ушкоджень ЦНС, включаючи гостру печінкову енцефалопатію та генералізоване гіпоксичне ураження(клінічна смерть, малярійна кома, ішемічний інсульт). Характеризується перебудовою обмінних процесів по гіпоксичному типу, порушенням енергетичного обміну та роботи іонних насосів. Цитотоксичний набряк головного мозку являє собою «набухання», тобто збільшення кількості

внутрішньоклітинної води спричинене пошкодженням клітинних мембран. Морфологічно набухання мозку характеризується розвитком внутрішньоклітинного набряку тіла і відростків астроцитів (особливо прилеглих до кровоносних судин). Тіла нейронів практично не зачіпаються процесами набухання до моменту повної загибелі гліальних клітин, що їх оточують.

Цитотоксичний набряк являє собою перегрупування паренхіматозної маси води і не передбачає додавання нової маси води в мозок.

З погляду анатомії, своєрідність мозку виявляється в тому, що він поміщений в порожнині ригідного черепа. Згідно доктрині Монро-Келлі, усередині черепа, повинна дотримуватися динамічна рівновага трьох складових: мозку, ліквору і крові. При збільшенні об'єму одного з інгредієнтів або появи нового, наприклад внутрішньочерепної гематоми, об'єм решти складових компенсаторно зменшується. Якщо цього не відбувається, спостерігається підвищення внутрішньочерепного тиску і розвиток дислокації мозку. Чим значніше збільшення об'єму внутрішньочерепного вмісту, тим більше це позначається на підвищенні ВЧТ.

Внутрішньочерепна гіпертензія і дислокація викликають притиснення мозку до кісткових і сполучно-тканинних структур (наприклад, до намету мозочка і мозкового серпа), а також приводять до утиску мозку в природних отворах черепа. Кінцевою стадією дислокації є утиск нижніх (бульбарних) відділів мозку і несумісне з життям ураження судиннорухового та дихального центрів.

Доктрина Монро-Келлі існує більше двохсот років і добре поєднується з концепцією попередження вторинної ішемії мозку. Схематично можна представити наступну послідовність подій. Наростаюча ішемія мозку викликає його набряк із збільшенням об'єму церебральної тканини. Підвищення мозкового об'єму супроводжується збільшенням внутрічерепного тиску. Внутрішньочерепна гіпертензія перешкоджає адекватному кровотоку, знижуючи церебральний перфузійний тиск (ЦПТ).

Внутрішньочерепна гіпертензія визначається як тривале (>5 хв) підвищення ВЧТ вище 20 мм рт.ст.

Церебральний перфузійний тиск(ЦПТ) є різницею між середнім системним артеріальним тиском і внутрічерепним тиском:

$$\text{ЦПТ} = \text{АТср} - \text{ВЧД}$$

У здорової молодої людини ЦПТ становить від 70 до 80 мм.рт.ст.

Середній артеріальний тиск не є середнім арифметичним тиску систоли і діастоли. У зв'язку з цим, середній АТ можна розрахувати по формулі:

$$\text{АТср} = \text{АТдіаст.} + 1/3(\text{АТсист.} - \text{АТдіаст.})$$

Зниження ЦПТ поглиблює ішемію і набряк мозку. Гідростатичний тиск у капілярах людини, в середньому, 20 мм.рт.ст. Інтерстиціальний тиск вище 20 мм. рт. ст. призведе до здавлення капілярів, порушення мікроциркуляції та формуванню церебральної ішемії.

Згідно доктрини, профілактику вторинних пошкоджень необхідно проводити заходами, які спрямовані на забезпечення адекватної церебральної перфузії і оксигенації та зменшення внутрішньочерепного тиску. Тим самим це зменшує вірогідність розвитку вторинних ішемічних пошкоджень та прогресування набряку мозку. Згідно доктрині Монро-келлі ці лікувальні дії фактично є засобами протинабрякової терапії.

Клініка.

Клінічні прояви набряку-набухання мозку однаково незалежні від його патогенетичного типу та варіюють від розвитку легкого неврологічного дефіциту до коми та смерті мозку. **Основою клінічної діагностики ННГМ є ступінь пригнічення свідомості.** Для визначення рівня пригнічення свідомості широко використовується шкала коми Глазго. Рівень порушення свідомості визначають після підсумовування балів.

| Рівні свідомості | ШКГ (у балах) |
|-------------------------|----------------------|
| Ясна свідомість | 15 |
| Помірне приглушення | 13-14 |
| Глибоке приглушення | 11-12 |
| Сопор | 9-10 |
| Кома I ст. | 7-8 |
| Кома II ст. | 5-6 |
| Кома III ст. | 3-4 |

| Параметр | Варіанти | Бали |
|---|--|-------------|
| Розплющування очей (E, Eye response) | Довільне | 4 |
| | На звернену мову | 3 |
| | На больові подразники | 2 |
| | Відсутнє | 1 |
| Мовна реакція (V, Verbal response) | Орієнтованість повна | 5 |
| | Сплутана | 4 |
| | Незрозумілі слова | 3 |
| | Нечленороздільні звуки | 2 |
| | Відсутня | 1 |
| Рухова реакція (M, Motor response) | Виконує команди | 6 |
| | Цілеспрямована на больовий подразник | 5 |
| | Нецілеспрямована на больовий подразник | 4 |
| | Тонічне згинання на больовий подразник | 3 |
| | Тонічне розгинання на больовий подразник | 2 |
| | Відсутня | 1 |

При розвитку ННГМ спостерігаються наступні групи клінічних синдромів:

- загально мозковий (синдром внутрішньочерепної гіпертензії)
- дифузного растрокаудального наростання неврологічних симптомів
- дислокації мозкових структур.

Загальномозковий синдром.

Клінічна картина зазвичай обумовлена підвищенням ВЧТ та має різні прояви залежно від швидкості його наростання. Підвищення ВЧТ зазвичай супроводжується такими симптомами: головний біль, нудота та/або блювання, сонливість, набряк дисків зорових нервів.

При повільному наростанні ВЧТ з'являється невизначений, частіше ранковий, головний біль, іноді на її висоті виникає блювання, зазвичай без нудоти. Головний біль після блювоти дещо зменшується. Можлива наявність минутих запаморочень. Спостерігаються повільно наростаючі зміни психіки на кшталт розгальмовування: з'являються занепокоєння, дратівливість, примхливість.

Ранніми об'єктивними симптомами повільно прогресуючого наростання ВЧТ є повнокровність вен і початковий набряк диска зорового нерва.

При швидкому наростанні ВЧД біль голови має нападopodobний, пароксизмальний характер. Біль розпираючий, сильний, супроводжується блюванням, що не приносить полегшення. З'являються менінгеальні симптоми, підвищуються сухожилльні рефлекси, виникає брадикардія, уповільнення моторних реакцій. Характерні окорухові розлади за рахунок здавлення III та VI пар черепно-мозкових нервів. При подальшому прогресуванні ВЧД виникає порушення психіки на кшталт гальмування: з'являються виражена сонливість, зниження пам'яті, уповільнення мислення, мови, хворий неохоче входить у контакт; на очному дні визначаються різко виражений застій, крововиливи і білі осередки (вторинна атрофія).

Фаза декомпенсації внутрішньочерепної гіпертензії завершується симптомами прогресуючого порушення свідомості (аж до коми) та вітальними порушеннями, однією з причин яких стають дислокація та вклинення головного мозку.

Синдром дифузного ростокаудального наростання неврологічних симптомів:

відображає поступове залучення до патологічного процесу спочатку кіркових, потім підкіркових і зрештою стовбурових структур мозку.

При набряку півкуль головного мозку відбувається порушення свідомості та з'являються генералізовані клонічні судоми. Залучення до процесу підкіркових та глибинних структур головного мозку супроводжується психомоторним збудженням, гіперкінезами, появою хапальних та захисних рефлексів, наростанням тонічної фази епілептичних пароксизмів.

При залученні до патологічного процесу верхніх відділів стовбура та гіпоталамічної області (мезенцефальнодіенцефальні відділи), як правило, наростає ступінь порушення свідомості (сопор або кома), з'являються початкові порушення функції дихання та серцево-судинної системи. Судоми набувають стовбурового характеру (горметонія, опистотонус). Формується також патологічне положення кінцівок: розгинальне положення рук та ніг (поза децеребраційної ригідності). При цьому спостерігається розширення зіниць з «млявою» реакцією на світло.

Для поширення набряку на середні відділи стовбура мозку (міст) характерні своєрідні порушення дихання (періодичне дихання: дихання Чейн- Стокса), двостороннє максимальне звуження зіниць, стовбуровий парез погляду, зникають окулоцефалічний та окуловестибулярний рефлекси.

Поширення набряку на довгастий мозок призводить до наростання порушення вітальних функцій – дихання (дихання Біота) та серцево-судинної діяльності (Уповільнення пульсу та зниження АТ). При неврологічному огляді у хворих відзначаються дифузна м'язова гіпотонія, відсутність сухожильних та періостальних рефлексів, максимальне розширення зіниць з відсутністю їхньої реакції на світло, очні яблука нерухомі.

Синдром дислокації мозкових структур

Проявляється або скронево-тім'яним, або потиличним вклиненням. Це викликає порушення функції дихального та судинно-рухового центрів, а також окорухових нервів (птоз, мідріаз, розбіжна косоокість) і подальше пригнічення

свідомості. **Тріада Кушинга: злаякісна артеріальна гіпотонія, брадикардія та патологічні типи дихання.**

Виділяють три ступені розвитку набряку- набухання головного мозку, які мають типову клінічну картину і характеризують динаміку патологічного процесу.

Ступінь 1 – можливий клінічний перебіг у вигляді якісних(делірію) та кількісних розладів свідомості(оглушеність), та їх поєднання. Відповідає 11-14 балам при оцінці неврологічних дефіцитів за шкалою Глазго. Кількісні розлади свідомості-**сомноленція (оглушеність)- це сноподібний стан пацієнта зі збереженням словесного контакту.** Хворий скаржиться на головний біль, запаморочення, нудоту, блювання, загальну гіперестезію, емоційну неврівноваженість. Спостерігають загальмованість, сонливість, сповільнене виконання команд, відповіді на запитання уповільнені, між словами та реченнями може зберігатись смисловий зв'язок, хворі швидко виснажуються.

Якісні розлади свідомості- **делірій.**

Делірій - клінічний стан, що характеризується комбінацією ознак:

А. Порухення уваги (тобто зниженням здатності спрямовувати, фокусувати, утримувати та перемикаати увагу) та усвідомлення (зниження орієнтації на навколишнє середовище).

В. Порухення розвивається протягом короткого періоду часу (зазвичай від кількох годин до кількох днів), є зміною вихідного рівня уваги та свідомості та має тенденцію до коливань тяжкості протягом дня.

С. Додаткові порухення пізнання (наприклад, порухення пам'яті, мови, візуально-просторових здібностей або сприйняття; дезорієнтація).

Д. Виникнення критеріїв А і С не пояснюються іншим раніше існуючим, нейрокогнітивним розладом, і не виникають у контексті різко зниженого рівня збудження, наприклад коми.

Е. Дані анамнезу, медичного огляду або лабораторних даних свідчать про те, що розлад є прямим фізіологічним наслідком іншого захворювання, інтоксикації психоактивними речовинами або абстинентного синдрому (тобто є наслідком множинної етіології)

Об'єктивно виявляються: ністагм, позитивні менінгеальні симптоми Керніга, Брудзинського, ригідність потиличних м'язів. симптоми орального автоматизму (хоботковий та носогубний рефлекс), зниження та асиметрія черевних і сухожильних рефлексів, іноді поява патологічних рефлексів. Реакція на біль збережена.

Ступінь 2- сопор- відповідає 9-10 балам при оцінці неврологічних дефіцитів за шкалою Глазго. **Це сноподібний стан пацієнта зі збереженням односкладового словесного контакту** у вигляді окремих слів або звуків; мова його незрозуміла, не містить смислового зв'язку, виникає лише у відповідь на грубі тактильні та больові подразники. Реакція на больові подразники має вигляд захисних рухів. Може спостерігатися психомоторне збудження. Патологічні рефлекси на ступнях (кистях) помірно вираженні.

Ступінь 3- **кома- сноподібний стан пацієнта без збереження словесного контакту.** Знаходиться в діапазоні від 3-х до 9 балів при оцінці неврологічних дефіцитів за шкалою Глазго. Реакція на сильні больові подразники можлива у вигляді **нецілеспрямованих рухових реакцій**, або ж тонічного згинання або ж розгинання кінцівок. На цій стадії набряку-набухання головного мозку чітко вираженні патологічні рефлекси, спостерігається пригнічення сухожильних, періостальних та інших рефлексів аж до повної арефлексії, відзначають м'язову атонію, мимовільне сечовипускання та дефекацію. Можливі судоми. Характерні виражені порушення дихання й функції серцево- судинної системи.

У разі несприятливого перебігу набряку-набухання головного мозку та прогресування внутрішньочерепної гіпертензії, може розвинути смерть мозку- відповідає 3-5 балам за шкалою Глазго.

Діагностичні можливості.

До методів діагностики, що виявляють достовірні ознаки ННГМ, належать дані магнітно-резонансної (МРТ), комп'ютерної томографії, а також нейросонографії (у новонароджених та дітей до 1 року).

Ймовірні ознаки ННГМ виявляються такими методами як: електроенцефалографія (ЕЕГ), ехо-ЕС, нейрофтальмоскопія, церебральна ангиографія, сканування мозку із застосуванням радіоактивних ізотопів. За показаннями проводяться ангиографія, сонографія та УЗО зорового нерва.

Лікування.

Слід пам'ятати, що під час ведення хворих з ННГМ найбільшу загрозу створює набряк головного мозку сам по собі, а збільшення його об'єму яке призводить до дислокації мозку і в кінцевому результаті може стати причиною несумісного з життям порушення його кровопостачання. З цього випливає, що головне завдання - не допустити дислокації і вклинення мозку в тенторіальний або великий потиличний отвір. З точки зору доктрини Монро-Келлі можливі 2 шляхи вирішення цієї задачі: по-перше, зменшення обсягів внутрішньочерепних компонентів, таких як мозок, ліквор, кількість крові в судинах, а по-друге, збільшення простору для набряклого мозку.

До заходів першої лінії відносять:

Нормалізацію венозного відтоку з порожнини черепа, що досягається положенням хворого з піднятим головним кінцем (30°); ефективну оксигенацію, підтримку нормакапнії, нормоволемії та температури тіла не вище 37 °С, седацію та аналгезією. При бактеріальних менінгітах до заходів першої лінії також відносять і антибактеріальну терапію.

Запобігання гіпоксії мозку здійснюється шляхом забезпечення адекватної вентиляції, оксигенації та нормалізації гемодинаміки. У всіх пацієнтів з порушеннями свідомості за шкалою коми Глазго <8 балів(кома) повинна бути проведена інтубація трахеї для забезпечення нормальної оксигенації та ліквідації гіперкапнії. При цьому слід попереджати епізоди несинхронності частоти дихання пацієнта з частотою рухів респіратора (що викликає різке підвищення ВЧД), підбором режимів вентиляції або введенням міорелаксантів та седативних засобів. Основне завдання - підтримання нормакапнії (PaCO₂ - 36-40 мм рт.ст.). З метою седації та аналгезії на даному етапі можуть бути використані: пропофол для короткострокової терапії у дозі 5 мг/кг на годину; бензодіазепіни короткої дії

(мідазолам у дозі 2-4 мг/год тривалою інфузією); високі дози барбітуратів; фентаніл 2-5 мкг/кг на годину- шляхом безперервної інфузії.

При проведенні терапії на цьому етапові слід досягти наступних цілей:

- зниження ВЧТ <20 мм рт.ст.;
- підтримка церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) на рівні 50-70 мм рт.ст.;
- PaCO₂ - 35-45 мм рт.ст.;
- PaO₂ артеріальна >90 мм рт. ст.;
- PвO₂ венозна у яремній вені >50 мм рт.ст.;
- рівень гемоглобіну >80–90 г/л;
- рівень натрію 145–155 ммоль/л;
- осмолярність плазми крові 320 мОсм/кг;
- нормоглікемія;
- температура тіла <37 °С;

Якщо ці заходи неефективні та зберігається ВЧТ >20 мм рт.ст., необхідно провести гіпервентиляцію протягом 20-30 хв до досягнення PaCO₂ на рівні-30-35 мм рт.ст. Також використовуються гіперосмолярні розчини (манітол, гіпертонічний розчин NaCl). Їх використання ефективне і можливе, якщо у пацієнта концентрація Na в крові не перевищує 155 мОсм/л і немає синдрому тривалої гіпонатріємії. Застосовують манітол 0,25-1,0 г/кг болюсно за 30 хв. Дозу можна повторювати кожні 4-8 год. Максимальна доза препарату 2 г. на 1 кг маси тіла пацієнта. Зниження ВЧТ відбувається протягом декількох хвилин, пік ефективності настає через 15-120 хв, тривалість ефекту зберігається на протязі- 1-5 год. Можливими побічними ефектами можуть бути: підвищення ВЧТ після відміни манітолу; гостра ниркова недостатність; артеріальна гіпотензія; електролітні порушення; метаболічний ацидоз; набряк легень. При застосування осмотичних діуретиків та салуретиків необхідно контролювати діурез та стан електролітного балансу. Оптимальний діурез – 60 мл/год (1500+500 мл/добу). Найбільш інформативним та доступним для оцінки стану водно-сольового балансу, є визначення осмолярності сироватки крові.

Для екстреного ефекту у пацієнта із злоякісним життєзагрозним набряком мозку та дислокаційним синдромом використовують гіпертонічний розчин натрію хлориду у

вигляді 23,4% розчину. Дозу 30-60 мл болюсно вводять протягом 2-20 хв. Таке введення можна повторити через 15 хв.

Побічні ефекти: підвищення ВЧТ на фоні терапії, гіперхлоремічний ацидоз, центральний понтинний мієліноліз, ураження нирок, гіпокаліємія, дегідратація, аритмія, гемоліз, набряк легень.

Можливе використання індукованої гіпотермії (зниження температури тіла до 32-34°C може знизити ВЧТ на 10 мм рт. Ускладненнями даного методу є пневмонія, коагулопатія, брадикардія, електролітні порушення).

Для зниження рівня ВЧТ можна застосовувати дренаж цереброспінальної рідини у вигляді зовнішнього вентрікулярного або люмбального дренажу, а також постійного вентрикулоперитонеального або люмбоперитонеального шунтування. Ускладненням методу є катетер-асоційована інфекція.

Гостра печінкова недостатність (ALF).

Гостра печінкова недостатність - це раптове та швидко прогресуюче погіршення функції печінки у хворих з тривалістю захворювання < 26 тижнів, у яких раніше не було діагностовано хронічного захворювання печінки, та яке характеризується поєднанням порушень плазмового гемостазу (МНВ >1,5) та будь-якого ступеню психічних змін - енцефалопатії.

Гостра печінкова недостатність (ГПН) є руйнівним захворюванням із летальністю до 40–50% через прогресуючу поліорганну недостатність.

Гостре ураження печінки:

- **Знаходиться у дебюті ГПН** у пацієнта без хронічного захворювання печінки.
- **розвивається коагулопатія, але немає жодних змін рівня свідомості.**
- **Має місце 2-3-кратне підвищення рівня трансаміназ та жовтяниця.**

Гостра печінкова енцефалопатія- це «дисфункція мозку», що спричинена **гострою печінковою недостатністю** та яка проявляється у вигляді широкого спектру неврологічних або психіатричних аномалій, починаючи від субклінічних змін до коми.

Етіологія.

Вірусна:

- 1) вірусний гепатит - найчастіше, типи В, D, Е (особливо протягом вагітності), А;
- 2) інші вірусні інфекції: ЦМВ, віруси геморагічних лихоманок, ВПГ, параміксовірус, ВЕБ.

Процес характеризується швидким, іноді блискавичним розвитком печінкової недостатності, токсичним ураженням ЦНС та прогресуючим масивним або субмасивним некрозом печінки.

Токсична:

- 1) ЛЗ - парацетамол (найчастіша причина медикаментозної гострої печінкової недостатності), галотан, ізоніазид, сульфонаміди, фенітоїн, статини.

2) токсини - α -аманітин (бліда поганка - найчастіша токсична причина), тетрахлорметан та інші;

Інша: шок, ішемія печінки, хвороба Вільсона-Коновалова, аутоімунний гепатит, синдром Рея, сепсис, синдром Бадда-Кіарі, тромбоз портальної вени, гостра жирова дистрофія вагітних і HELP синдром.

Патогенез.

Механізм розвитку гострого або підгострого масивного або субмасивного некрозу печінки відноситься до числа найбільш складних і найменш вивчених в гепатології.

З сучасної точки зору, можна говорити про наступне:

- не зважаючи на різноманітність етіологічних чинників та багатовекторність механізмів запалення та імунної відповіді, ГПН виникає внаслідок схожих між собою механізмів, які призводять до масивної загибелі гепатоцитів.
- раптова, масивна, але поступова втрата гепатоцитів відбувається за змішаним механізмом апоптозу та некрозу.

Некроз зазвичай є наслідком гострого порушення внутрішньоклітинного метаболізму який проявляє себе розвитком внутрішньоклітинного ацидозу, порушенням функціональної активності мітохондрій, виснаженням АТФ з подальшою відмовою АТФ-залежних іонних насосів. Ці процеси призводять як до швидкого набряку гепатоцитів так і їхніх органел, що закінчується порушенням їх цільності та розривом. Як наслідок, клітинні компоненти потрапляють у позаклітинне середовище та викликають значні запальні реакції, що робить некроз «імуногенною» формою смерті гепатоцитів.

Активация імунної системи характеризується гіперпродукцією лейкоцитів, активацією моноцитів/макрофагів, цитокінів, ферментів, хемотаксичних медіаторів і молекул адгезії. Саме під впливом імунних процесів, а саме, сенсibilізованого фактору некрозу пухлини (TNF) і відбувається апоптоз гепатоцитів.

Порушення знешкоджуючої функції печінки має найважливіше значення в розвитку печінкової енцефалопатії і печінкової коми. При цьому, розвиток гострої

печінкової енцефалопатії(ГПЕ), внаслідок ГПН, свідчить про несприятливий прогноз. Прогресуюча гостра печінкова енцефалопатія в 75–80% призводить до розвитку набряку-набухання головного мозку та дислокаційного синдрому, який, в кінцевому результаті, і є відповідальним механізмом розвитку летального наслідку.

Точний механізм розвитку ГПЕ при ГПН до кінця не вивчено. Можна згрупувати основні патогенетичні чинники розвитку цього ускладнення, які відомі на даний момент часу, наступним чином:

Осмолітична теорія- пояснює розвиток ГПЕ накопиченням нейротоксинів кишкового походження та їх впливом на головний мозок. Сьогодні вважається, що основною речовиною, яка токсично впливає на організм людини в умовах гепатоцелюлярної недостатності та портосистемного шунтування крові, є аміак. Основним джерелом аміаку в організмі людини є процеси катаболізму амінокислот які відбувається в тканинах з постійною швидкістю — 100 г/добу. Окрім цього, аміак утворюється і в результаті окисного дезамінування біогенних амінів, яке відбувається в усіх тканинах, а в інтенсивно працюючих м'язах і в результаті гідролітичного дезамінування аденозинмонофосфату. Також, частина аміаку утворюється в кишечнику, внаслідок впливу бактерій на харчові білки. Із кишечника аміак надходить до ворітної вени де його концентрація суттєво вища, ніж у загальному кровотоці. В печінці близько 80% аміаку, який утворюється в організмі людини, знешкоджується та перетворюється на сечовину, основна частина якої виводиться з сечею, а невелика кількість екскретується в кишечник. При ГПН цей шлях детоксикації, відомий як цикл сечовини, порушується через втрату гепатоцитів і концентрація аміаку в крові підвищується. На відміну від інших станів, які впливають на свідомість (таких як гіпоглікемія), де головним чином уражається функція нейронів, при ГПЕ відбувається ураження астроцитів. Точні механізми, які лежать в основі набряку астроцитів, спричиненого аміаком, ще недостатньо вивчені. Наразі відомі дві взаємодоповнюючих теорії, одна з яких, «осмолітна»- стверджує, що ексклюзивна локалізація всередині астроцитів глутамінсинтетази, цитозольного ферменту, який

перетворює аміак на глутамін, призводить до надлишкового утворення останнього в астроцитах та розвитку цитотоксичного набряку головного мозку внаслідок зростання внутрішньоклітинної осмолярності, та посиленого притоку води в клітину. Інша-гіпотеза «троянського коня», стверджує, що надлишок глутаміну, синтезованого в астроцитах, транспортується в мітохондрії, де він метаболізується фосфат-активованою глутаміназою (PAG) до аміаку та глутамату, що може призвести до окислювального стресу та, зрештою, набряку астроцитів та критичної дезорганізації процесів церебральної нейротрансмісії (проявляється зміною рівнів збуджуючих медіаторів- глутаміну та гальмівних медіаторів-ГАМК). Порушення утворення нейромедіаторів та їхній дисбаланс у ЦНС можуть обумовити порушення свідомості, психомоторне порушення й каталепсію.

Теорія імунноопосередкованого ушкодження гематоенцефалічного бар'єру, наголошує про порушення його цільності та зростання проникності внаслідок патогенної дії різноманітних прозапальних факторів, що і буде сприяти розвитку вазогенного набряку головного мозку.

Таким чином, набряк мозку при захворюваннях печінки є сумішшю вазогенних і цитотоксичних механізмів, що призводять до підвищення ВЧТ яке супроводжується загрозою розвитку транстенторіальної грижі.

Додатковими патогенними факторами впливу виступають такі чинники, як:

Зниження білковосинтетичної функції печінки, порушення кислотно-основної рівноваги та електролітного балансу.

Зниження білковосинтетичної функції печінки та зменшення, внаслідок цього, продукції альбуміну призводить до зниження колоїдно-онкотичного тиску плазми та, відповідно, до посиленої затримки води в інтерстиції та міжклітинному просторі ЦНС з формування набряку мозку.

Порушення кислотно-основної рівноваги в поєднанні з порушеннями обміну електролітів призводять до розвитку позаклітинного алкалозу, та внутрішньоклітинного метаболічного ацидозу. В умовах метаболічного позаклітинного алкалозу аміак легко проникає в клітини головного мозку. Його

накопичення призводить до гіпервентиляції внаслідок збудливого впливу на дихальний центр. Зменшення PaCO_2 внаслідок гіпервентиляції призводить до зменшення церебрального кровообігу та посилення гіпоксії головного мозку – одного з домінуючих механізмів, який відповідальний за розвиток його цитотоксичного набряку.

Клінічний перебіг

Основними К.П. гострої печінкової недостатності є поява прогресуючої коагулопатії в поєднанні з характерними ознаками печінкової енцефалопатії.

Слід пам'ятати, що патогномонічних симптомів, поява яких свідчила б про загрозу розвитку гострої печінкової енцефалопатії, під час перебігу гострих вірусних гепатитів, не існує.

Погіршення неврологічного статусу при ГПН є ознакою несприятливого перебігу захворювання. Вважається, що причиною 80% летальних випадків внаслідок ГПН є набряк головного мозку, який завершується дислокаційним синдромом та транстенторіальною грижею.

Прийнято виділяти 4 послідовні стадії прогресування нервово-психічних порушень(печінкової енцефалопатії), які виникають при фульмінантних формах гострого вірусного гепатиту «В» та вірусних гепатитах іншої етіології:

Прекома 1. Стан хворих оцінюють як важкий. Виражені прояви інтоксикації найчастіше (але не обов'язково) поєднуються з інтенсивною жовтяницею.

Характерні: запаморочення, "мушки" перед очима, головний біль, шум у вухах, гикавка, іноді виникають мінущі непритомні стани, позіхання. Хворі збуджені, емоційно нестійкі, ейфоричні. Свідомість в основному збережена. Хворі дають адекватні відповіді, впізнають персонал, правильно виконують нескладні команди ("показати язик", "підняти руку" та ін). Однак періодично втрачають орієнтацію у часі та просторі, забудькуваті. При необхідності зосередити увагу хворі швидко виснажуються, повторюють одні і ті ж слова, не закінчують фразу. Хворі неспокійні, метушливі, безпричинно хвилюються. Поведінка нерідко невмотивована, наприклад, шукають неіснуючі предмети. Сон порушений. Нічний

сон хиткий, з важкими сновидіннями, може розвинутися повна безсоння. Тяжкість свого стану хворі не оцінюють, разом з тим інколи відчувають страх смерті. При виконанні найпростіших розумових завдань, наприклад рахунку вголос, легко допускають помилки. За шкалою Глазго сума балів становить 13-14. Порушується координація дрібних рухів, в позі Ромберга виникають виражені відхилення. Симптом "хлопаючого тремору" здебільшого не переконливий. При неврологічному дослідженні постійно відзначаються ослаблення зіничної реакції, деяке розширення зіниць, підвищена пітливість, інші вегетативні розлади.

Прекома 2. Характеризується як фаза сомноленції, передвіщає наступ сопопу. Збудливість, ейфорія змінюється байдужістю, апатією, почуттям туги, приреченості. Хворі адинамічні, загальмовані, сонливі. Велику частину часу сплять. При пробудженні свідомість сплутана. Хворі дезорієнтовані. Мова уповільнена. Найпростіші команди в основному виконують, а з завданнями, які вимагають уваги, не справляються (при рахунку вголос швидко збиваються). Сума балів за шкалою Глазго 11-12. Періодично хворі повністю "вимикаються", що відповідає повторній короткочасній втраті свідомості. В стадії сомноленції нерідко виявляється симптом "хлопаючого тремору". При неврологічному дослідженні відзначається зниження сухожильних і зіничних рефлексів, більш виражене, ніж у стадію провісників. Виявляються дискоординація рухів, періодично аритмія (почастішання) дихання. Іноді виникають розлади функції тазових органів - мимовільне сечовипускання, дефекація. На тлі загальмованості, сонливості, іноді виникають приступи психомоторного збудження, неадекватної поведінки. Хворі повністю втрачають орієнтацію, виникають марення, галюцинації, намагаються вскочити, кричать, стають агресивними. Іноді виникають тонічні скорочення м'язів рук і ніг, судомні посмикування окремих груп м'язів. Стан хворих нагадує алкогольний делірій, чому відповідає найменування - "печінковий делірій"

Кома 1. Дану стадію характеризують як перехід від сопорозної фази потьмарення свідомості до коми. Свідомість в основному відсутня. Однак хворі зберігають реакцію на сильні роздратування, біль, холод, тепло. У неврологічному статусі характерні широкі зіниці з майже повна відсутність реакції на світло,

симптом "плаваючих" очних яблук, виражені патологічні рефлекси Бабінського, Гордона, клонус м'язів стоп. Обличчя стає маскоподібним, кінцівки ригідні, спостерігаються напади клонічних судом. У зв'язку з неможливістю співучасті хворого перевірка ознаки "хлопаючого тремору" виключена. Сума балів за шкалою Глазго 10 і менше. Парез гладкої мускулатури призводить до атонії кишечника з прогресуючим здуттям живота, припинення сечовиділення при повному сечовому міхурі (ischuria paradoxa).

Кома 2. Глибока кома відрізняється від попередніх стадій повною втратою свідомості, арефлексією, втратою реакції на будь-які подразнення. У неврологічному статусі реєструються в основному ті ж відхилення. Характерно поява періодичного дихання типу Куссмауля або Чейна-Стокса.

Лікування:

Невідкладна допомога при фульмінантному гепатиті має за мету забезпечити виграш часу, необхідний для регенерації мінімального обсягу печінкової тканини, який забезпечить підтримку життєво важливих функцій організму.

По-справжньому специфічного лікування гострої печінкової недостатності, на даний час, не існує, оскільки точний патогенез її розвитку - невідомий.

Проте, враховуючи факт того, що причиною смерті пацієнтів з ГПН у 80% випадків є розвиток набряку головного мозку, який супроводжується дислокаційним синдромом, основними терапевтичними напрямками є профілактика та лікування цього ускладнення в поєднанні з корекцією порушень системи гемостазу.

Умовно, методи лікування, які використовуються в клінічній практиці, можна розділити на ті, які спрямовані на корекцію концентрації циркулюючого в крові аміаку та загальноприйняті методи лікування набряку головного мозку та упередження розвитку синдрому поліорганної недостатності.

Зниження концентрації аміаку в крові здійснюється:

- шляхом призначення білок-обмежуючої дієти
- за допомогою застосування антибіотиків, таких як-рифаксимін; пребіотиків, пробіотиків, симбіотиків, трансплантації калу та використання лактулози. В

зв'язку з розвитком спланхнітичної ішемії, критично хворі пацієнти втрачають 90% комменсальних мікроорганізмів у кишечнику протягом шести годин після ураження. Після цього відбувається швидкий ріст потенційно патогенних та прозапальних бактерій, які змінюють метаболічні, імунні та навіть нейрокогнітивні функції та перетворюють кишечник на рушійну систему системного запалення та поліорганної недостатності. Нормалізація кишкової мікрофлори пригнічує продукцію ендогенних нейротоксинів кишкового походження, та посилює їх виведення.

- застосуванням амінокислот з розгалуженим боковим ланцюгом.
- L - орнитин 1 - аспартат (LOLA), забезпечує підвищення концентрації в крові проміжних метаболітів орнітинового циклу які знешкоджують циркулюючий аміак.
- Пристрої штучної та біоштучної печінки, альбуміновий діаліз-системи молекулярного абсорбенту та рециркуляції (MARS®) Система Prometheus®, покращують перебіг гострої печінкової енцефалопатії, але не сприяють зниженню смертності при ГПН

Тактика інтенсивної терапії при гострій печінковій енцефалопатії:

- Плазмообмін у великому об'ємі покращує перебіг гострої печінкової енцефалопатії та покращує виживання пацієнтів з гострою печінковою недостатністю. Плазмаферез у пацієнтів із ГПН, проведений у перші 3 дні госпіталізації до реанімації, має фізіологічні та біохімічні переваги та знижує ВЧТ. Заміна плазми на свіжозаморожену плазму у співвідношенні 1:1, демонструє пониження смертності у пацієнтів із ГПН
- Інфузійна терапія: спрямована на досягнення нормоволемії та нормоосмії: осмолярність плазми крові - 320 ммоль/л, а рівень натрію у сироватці між 145 та 155 мекв/л. Церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) підтримувати на рівні 50 - 70 мм.рт.ст., за необхідності застосовуючи симпатоміметики(норадоеналін, адреналін, добутамін...).

- Корекцію підвищеного внутрішньочерепного тиску здійснювати шляхом введення гіпертонічного розчину NaCl або маніту, які слід використовувати у вигляді болюса, а не підтримуючої інфузії.

Манітол, спосіб застосування: внутрішньовенне болюсне введення у дозі 0,25–1,5 г/кг. Максимальний ефект зниження ВЧТ досягається через 20–40 хвилин після введення. Зниження тиску спинномозкової рідини зберігається протягом 3-8годин, зниження внутрішньоочного тиску — протягом 4-8годин після закінчення інфузії. Нові дози манітолу можуть вводитися кожні 6 годин, а при їх визначенні треба керуватися тим, що рекомендованою величиною осмолярності сироватки крові є рівень 320 мосм/л (перевищення цього рівня призводить до ушкодження тубулярного апарату нирок).

Фільтрується нирками без наступної канальцевої реабсорбції. Приблизно 80% введеної дози виводиться із сечею протягом 3 годин. Незначною мірою метаболізується у печінці з утворенням глікогену.

Побічними ефектами застосування манітолу можуть бути гіпотензія, гемоліз, гіперкаліємія, ниркова недостатність та набряк легень. Слід уникати застосування манітолу при осмолярності сироватки > 320 мОсм/л або розвитку гострого ураження нирок.

Гіпертонічний розчин NaCl:

Використовується у доступних концентраціях від 3% до 23,4%.

- залишається в судинному відділі довше, ніж маніт, корисний для лікування пацієнтів з гіповолемією, підвищуює ОЦК, середній АТ і ЦПТ.
- має кращий коефіцієнт відбиття ніж у манітолу, що робить його потенційно більш ефективним осмотичним агентом.
- має менший ризик накопичення в мозку і тенденцію менше перетинати ГЕБ.
- Можна використовувати для лікування гіпонатріємії.
- Здатен до відновлення мембранного потенціалу нейронів, підтримання цілості ГЕБ, а також модуляції запальної відповіді шляхом зменшення адгезії лейкоцитів до ендотелію.

Дози для болюсного введення:

- 3%: 2,5-5 мл/кг протягом 5-20 хвилин;
- 5%: 2,5-5 мл/кг протягом 5-20 хвилин;
- 7,5%: 1,5-2,5 мл/кг протягом 5-20 хвилин;
- 23,4% : 30 мл протягом 10-20 хвилин.

У пацієнтів з нормонатріємією та іншими причинами набряку мозку підвищення рівня натрію в плазмі крові приблизно на 5–6 мекв/л є достатнім для зниження внутрішньочерепного тиску на 5–10 мм рт.ст. При введенні гіпертонічного розчину NaCl - рекомендується доступ до центральної вени.

Перед прийомом наступної запланованої дози необхідно регулярно контролювати рівень натрію в сироватці крові, щоб запобігти осмотичній демієлінізації внаслідок занадто швидкого підвищення рівня натрію в сироватці крові, якщо у пацієнта спочатку була гіпонатріємія.

Тривалість ефекту від 90 хвилин до 4 годин.

Побічні ефекти включають тромбофлебіт, порушення згортання крові та гіперхлоремічний метаболічний ацидоз.

- Корекція коагулопатії. Корекція необхідна лише у разі будь-якої активної кровотечі або планованої інвазивної процедури. Рутинна профілактична корекція коагулопатії за допомогою СЗП, кріопреципітату або тромбоцитів не рекомендується.
- Корекція гіпоальбумінемії (введення альбуміну); анемії- рівень гемоглобіну > 80–90 г/л; підтримка безпечного коридору глікемії: 8 -10 ммоль/л; та температури тіла < 37 °С;
- Підтримка адекватної вентиляції: РаСО₂ - 35-45 мм рт.ст.; РаО₂ артеріальна > 90 мм рт. ст.; РвО₂ у яремній вені > 50 мм рт.ст.; (за показами проведення ШВЛ)
- Профілактика та лікування ниркової недостатності, у разі необхідності з залученням ранньої замісної ниркової терапії.
- **Трансплантація печінки.**

Трансплантація печінки(ТП) є радикальним методом лікування гострої печінкової недостатності. До епохи ТП смертність від ГПН коливалась від 80%

до 85%. В епоху трансплантації, загальне виживання пацієнтів з ГПН складає 80% та 75% .

Етіотропна терапія при фульмінантній формі вірусного гепатиту В.

Рекомендації EASL 2012 року:

Застосування протівірусної терапії при підтвердженні етіології вірусного гепатиту «В»: Ламівудин 150 мг/добу або Тенофовір 300 мг/добу.

«Bulevirtide» — це перший препарат, схвалений Європейською комісією, спеціально для лікування гепатиту D. Він діє, блокуючи проникнення вірусу, шляхом конкуруючого зв'язування з рецептором, який HBV використовує для проникнення в клітини печінки (котранспортний поліпептид таурохолату натрію), таким чином втручаючись у життєвий цикл ВГВ і, як наслідок, запобігання реплікації ВГВ.

- **Але:Немає чіткого консенсусу щодо корисності протівірусної терапії в контексті HBV-ALF.**
- **Жодне контрольоване чи рандомізоване дослідження ще не довело збільшення виживаності пацієнтів, які отримували протівірусний засіб і мали ГПН, пов'язану з ВГВ**

Анафілактичний шок.

Анафілактичний шок (АШ) - це генералізована системна алергічна реакція негайного типу на повторне введення алергену в результаті швидкого масивного імуноглобулін - Е (IgE) опосередкованого виділення медіаторів з тканинних базофілів (опасистих клітин) і базофілів периферійної крові.

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає анафілаксію як «важку, небезпечну для життя системну реакцію гіперчутливості, що характеризується швидким початком із потенційно небезпечним для життя ураженням функції дихання або кровообігу та зазвичай, хоча і не завжди, пов'язана зі змінами шкіри та слизових оболонок».

Анафілаксія є дуже ймовірною, якщо є один із **двоох варіантів** клінічної симптоматики:

1. **Варіант А: Гострий початок захворювання (від хвилин до кількох годин) з одночасним ураженням шкіри, слизової оболонки або їх обох (наприклад, генералізована кропив'янка, свербіж або почервоніння, набряк губ, язика та язичка).**

І ЩОНАЙМЕНШЕ ОДНЕ З НИЖЧЕ ПРИВЕДЕНИХ СТАНІВ:

а. Порушення дихання (наприклад, задишка, хрипи та бронхоспазм, стридор, знижений РЕФ, гіпоксемія).

б. Зниження АТ або супутні симптоми дисфункції кінцевих органів (наприклад, гіпотонія [колапс], синкопе, нетримання сечі).

в. Сильні шлунково-кишкові симптоми (наприклад, сильний спазмовий біль у животі, повторне блювання), особливо після контакту з нехарчовими алергенами.

Варіант Б: Гострий початок з гіпотензії або бронхоспазму або ураження гортані після контакту з відомим або високоімовірним алергеном для цього пацієнта (від хвилин до кількох годин), навіть за відсутності типового ураження шкіри.

- **Гіпотензія визначається як зниження систолічного АТ більш ніж на 30% від вихідного рівня цієї особи, АБО: Немовлята та діти віком до 10 років: систолічний АТ менше (70 мм рт. ст. + [2 x вік у роках]) та Дорослі та діти старше 10 років: систолічний АТ менше <90 мм рт.**

Ларингеальні симптоми включають: стридор, голосові зміни, одинофагію

Залежно від етіологічного чинника розрізняють медикаментозний, сироватковий, вакцинаційний, харчовий АШ, АШ від укусів комах, від шкірних діагностичних проб, від специфічної гіпосенсибілізації. Найбільш частою ятрогенною причиною АШ є медикаментозні засоби і перш за все: латекс.

АШ може розвинути при застосуванні дуже малих доз препаратів та не є дозозалежною реакцією.

Медикаментозний АШ може виникнути не тільки при парентеральному введенні лікарських препаратів, а й при використанні їх у вигляді аерозолів, при нанесенні на слизові оболонки, ранову поверхню.

Патогенез

У патогенезі АШ виділяють 3 стадії: імунологічну, імунохімічну і патофізіологічну.

Імунологічна - це стадія формування сенсибілізації організму. Вона починається з моменту первинного проникнення алергену в організм, вироблення протидійного йому імуноглобуліну Е (IgE). Завершується вона зв'язуванням IgE специфічними рецепторами, які локалізуються в оболонках тучних клітин і базофілів. Формування сенсибілізації організму триває 5-7 діб і в прихованому вигляді вона може існувати багато років, навіть все життя.

Імунохімічна стадія АШ починається відразу ж після повторного проникнення в сенсибілізований організм алергену, кожна молекула якого негайно зв'язується з двома фіксованими на мембранах тучних клітин і базофілів молекулами імуноглобуліну Е. У результаті з цих клітин в присутності іонів кальцію вивільняються в кров такі біологічно активні речовини, як гістамін , повільно

реагуюча субстанція анафілаксії, кініни, гепарин, простагландини . За рахунок цих медіаторів алергії розвивається ендотоксикоз . На цьому завершується імунохімічний стадія АШ і починається патофізіологічна стадія, тобто стадія клінічних проявів.

Анафілактичний шок- належить до перерозподільного (дистрибутивного) виду шоку, але, на відміну від септичного шоку, депонування крові відбувається у венозній системі кровообігу людини та супроводжується артеріальною вазодилатацією, Індуковане гістаміном або PAF виробництво NO ендотелієм є критичним фактором у розвитку анафілаксії. NO - залежна судинна дилатація:

- Призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові
- Що є причиною зменшення венозного звороту крові до серця та відповідного зменшення серцевого викиду та подальшої гіпотензії та шоку.
- Є одним з основних факторів підвищення проникності судин, спричиненого гістаміном.
- Судинні витоки відбуваються в основному в посткапілярних венулах.
- Швидкі та помітні судинні витоки в периферичних тканинах призводять до набряку тканин.

Окрім цього, розвиток АШ супроводжується спазмом коронарних судин з мікроішемією міокарду, що також призводить до зниження систолічної та діастолічної функції серця. Синдром Куніса (відноситься до гострого коронарного синдрому, який виникає як ускладнення анафілактичних реакцій в результаті коронароспазму так і коронаротромбозу) та класичний (транзиторний гіпокінез або акінез верхівки лівого шлуночка) або зворотний синдром Такоцубо (транзиторний гіпокінез або акінез базальних та середніх шлуночкових сегментів) є досить частими супутниками анафілактичного шоку. Саме комбінація дистрибутивних, гіповолемічних та кардіогенних механізмів і призводить до розвитку АШ. Окрім того, розвиток АШ супроводжується спазмом гладкої мускулатури внутрішніх органів та підвищенням тиску в системі легеневої артерії. Цілком слушно буде нагадати, що шок - це гострий патологічний стан, який виникає через

невідповідність перфузії (кровопостачання органів), яка проявляється розладами гемодинаміки, потребам тканин та може призводити до смерті.

Клініка анафілактичного шоку

Клінічна картина АШ досить різноманітна. Постійними її проявами є поєднання порушення функції органів дихання внаслідок набряку гортані або важкого бронхоспазму; значної асфіксії та кровообігу у вигляді колапсу з втратою свідомості.

Першими проявами цього захворювання можуть бути занепокоєння, відчуття страху, пульсуючий головний біль, запаморочення, шум у вухах, холодний піт. У деяких випадках передвісником шоку може бути різко виражений свербіж шкіри з наступним появою уртикарних висипань і алергічного набряку типу Квінке. Нерідко з'являються: задишка, відчуття здавлення в грудях, кашель як наслідок спазму бронхів або алергічного набряку гортані, а також напади болю в животі, нудота, блювота, діарея. Можливі мідріаз, піна з рота, самовільна дефекація і сечовипускання, кров'янисті виділення з піхви. Час розвитку АШ коливається від декількох секунд до півгодини і довше. Залежно від цього розрізняють три клінічні форми АШ.

I форма - блискавична (фульмінантна), коли шок розгортається протягом 10 хв після надходження в організм алергену. Цю форму називають ще колаптоїдною, тут на перший план виступають прояви колапсу. Виділяють варіант А блискавичної форми, тобто без провісників, і варіант Б - з передвісниками. Найбільш частими їх проявами є відчуття жару, почервоніння і свербіж шкіри, пульсація в голові, відчуття страху. Наростає гостра дихальна недостатність, з'являються ознаки набряку легенів, свідомість втрачається, виникає кома, судоми кінцівок. Акти дефекації і сечовипускання мимовільні. Відзначається резистентність до протишокових средств

II форма - негайна, дошоковий період якої триває від 30 до 40 хв. При цій формі розрізняють кілька клінічних варіантів перебігу захворювання, прояви яких в пом'якшеному вигляді можуть бути і після шоку:

- Шкірний: виявляється наростаючою сверблячкою шкіри, її почервонінням, появою елементів кропив'янки різної величини і форми, багато з яких зливаються між собою;

-церебральний: на перший план виступають прояви ураження нервової системи - сильний головний біль, нудота, сліпота, почуття страху смерті, гіперестезії, втрата свідомості, судоми типу епілептичних, ригідність м'язів потилиці, прояви набряку мозку, дихальна аритмія, нерідко мимовільне сечовипускання і дефекація;

-астмоїдний: провідним проявом є асфіксія в зв'язку з гострою дихальною недостатністю. У деяких випадках вона розвивається за рахунок порушення прохідності верхніх дихальних шляхів внаслідок набряку гортані, трахеї, легенів, в інших - порушення прохідності середніх і нижніх відділів дихальних шляхів через астматичний стан. Найчастіше цей варіант спостерігається у хворих на бронхіальну астму та інші хронічні захворювання легенів. У важких хворих виникають ознаки ураження ЦНС і серцево-судинної системи;

-кардіогенний або коронарний: виникає раптово і характеризується різким болем за грудиною, не зникає від прийняття коронаролітиків і інших спазмолітиків в поєднанні з наркотичними засобами, свідомість затьмарена, дихання клекочуще з дистанційними хрипами, вени шиї набряклі, помітні прояви гострої судинної недостатності;

-больовий: захворювання може починатися з невеликого здуття живота, відчуття тиску в надчеревній ділянці, набряк язика, метеоризму, помірного зниження артеріального тиску (до 70/30 мм рт. ст.), тахікардії. Ці початкові прояви швидко наростають, виникає біль, іноді різкий, блювота, шкіра холодна і цианотична. Судоми розвиваються рідко. Розлади свідомості неглибокі, характерні симптоми «гострого живота». Вони проявляються вже через 20-30 хв після появи перших ознак шоку.

III форма - це уповільнена форма АШ. Характерний більш тривалий предкоматозний період, аж до декількох годин. Розрізняють ті ж клінічні варіанти, і при II формі. Клініка досить полісимптомна, часто у вигляді комбінації різних

варіантів. Важкі ураження органів, можуть з'являються через 1-3 тижні після ліквідації колапсу, - енцефаліт, міокардит, пневмонія з бронхоспастичним синдромом, поширений дерматит, поліартрит. Найбільш несприятливий прогноз при блискавичній формі АШ. Тут несумісні з життям зміни прогресують дуже швидко. Летальний результат можливий і при II формі, але набагато рідше. У таких випадках виявляються дистрофічні і некротичні зміни в мозку і внутрішніх органах, геморагії, набряк в серці, крім некрозів, - картина ідіопатичного міокардиту, в легенях - інтерстиціальний набряк, інтерстиціальна пневмонія, в печінці - некротичні зміни, в кішківнику- інфільтрати. Ускладненнями АШ можуть бути: алергічний міокардит, інсульт, інфаркт міокарда, гломерулонефрит, енцефаломієліт, поліневрит. Загальна летальність від АШ досягає 25%. Безпосередньою причиною смерті може стати механічна асфіксія, гостра судинна недостатність, набряк мозку, гостра лівошлуночкова недостатність

Лікування.

Потрібно розуміти чіткий алгоритм невідкладної допомоги хворим при анафілаксії, який можна розділити на заходи першої, другої та третьої лінії.

Перша лінія лікування:

- **Адреналін (епінефрин).** При зупинці серця- проведення СЛР. Внутрішньом'язове (ВМ) введення адреналіну, дорослим у дозі 0,5 мг, є найважливішим методом лікування анафілаксії, і його слід розпочинати якомога раніше.
- Введення адреналіну слід повторювати кожні 5–15 хв, якщо симптоми не піддаються лікуванню.
- Внутрішньом'язове введення епінефрину зазвичай добре переноситься.
- Під час внутрішньовенного болюсного введення адреналіну можливе виникнення потенційно смертельної аритмії.

У разі обструкції верхніх дихальних шляхів розгляньте можливість додавання розпиленого адреналіну.

Друга лінія лікування:

Припинення введення препарату або вплив чинника який викликав анафілактичний шок. Укладання пацієнта горизонтально з піднятими нижніми кінцівками (протишокове положення). Забезпечення хворих киснем та внутрішньовенною рідиною в достатньому об'ємі. Внутрішньовенне введення рідини гемодинамічно нестабільним пацієнтам проводиться у об'ємі 20 мл/кг болюсно з використанням кристалоїдів.

Застосування, за необхідністю, інгаляційних В-2 агоністів короткої дії (сальбутамол).

Третя лінія лікування: використання блокаторів H1 та H2 рецепторів, глюкокортикостероїдів та глюкагону.

Дифенгідрамін (димедрол) призначається дітям у дозі: 1-2 мг/кг внутрішньовенно/внутрішньом'язово; дорослим: 25-50 мг внутрішньовенно/внутрішньом'язово. Ранітидин: дітям- 1 мг/кг, внутрішньовенно протягом 5 хв; дорослим-50 мг внутрішньовенно протягом 5 хв. Їх використання ніколи не має затримувати або замінювати використання внутрішньом'язового адреналіну (епінефрину).

Кортикостероїди можуть бути призначені як додаткова терапія після введення адреналіну (епінефрину). Вважають, що введення кортикостероїдів запобігає або зменшує двофазні або пролонговані реакції у стабілізованих пацієнтів. Використовується метилпреднізолон, доза якого у дітей та дорослих складає 1-4 мг/кг/добу в/в або ентерально преднізолон в дозі 0,5-1 мг/кг/добу. Кортикостероїди, які застосовують перорально або внутрішньовенно, не відіграють ролі в лікуванні гострої анафілаксії; вони починають діяти повільно і можуть не мати впливу протягом 4-6годин.

Отже, первинним завданням у всіх пацієнтів є підтримка серцевої та дихальної функцій, а також усунення симптомів анафілаксії із застосуванням епінефрину (адреналіну). У пацієнтів можуть спостерігатися різні форми ускладнень, але серцева недостатність і дихальні порушення найбільш загрозливі. У пацієнтів з легкими симптомами може відбутися стрімке погіршення стану, тому їм потрібно забезпечити ретельний кардіопульмональний моніторинг.

У разі виникнення зупинки кровообігу всім пацієнтам показана серцево-легенева реанімація з інтубацією та штучною вентиляцією легень, внутрішньовенне введення NaCl 0,9%, з метою відновлення ОЦК та внутрішньовенне введення адреналіну (епінефрину).

Навіть незначні респіраторні ускладнення можуть швидко прогресувати до форми повного закриття дихальних шляхів, тому негайна оцінка дихальної функції та її підтримка є надзвичайно важливою. Якщо можливо, необхідно забезпечити, щоб оцінку та корекцію функції дихання проводив досвідчений анестезіолог або ж лікар-реаніматолог.

Слід забезпечити інгаляцію кисню 100% високим потоком усім пацієнтам з анафілаксією, незалежно від стану їхньої системи зовнішнього дихання, і його треба вводити будь-якому пацієнтові з респіраторними або серцевосудинними порушеннями, а також тим, хто не реагує на початкове лікування адреналіном(епінефрином). Показані інгаляції бета-агоністами, якщо у пацієнта є клінічні ознаки бронхообструктивного синдрому (свистячі хрипи, диспне), незважаючи на приймання адреналіну (епінефрину). Призначається сальбутамол шляхом вдихання: діти:0,15 мг/кг, небулізований кожні 20 хв до 3 доз, потім 0,15-0,3 мг/кг кожні 1-4 години за потреби; дорослі: 1,25-5 мг,небулізований кожні 20 хв до 3 доз, потім кожні1-4 години за потреби.

При наявності інспіраторного стридору може знадобитися проведення ранньої профілактичної інтубації або навіть крикотомії. У разі необхідності обґрунтованим є проведення штучної вентиляції легень.

Окрім випадків задишки та блювання, пацієнта потрібно розмістити в суворо горизонтальному положенні з піднятими вгору ногами (протишокове положення або поза Тренделенбурга). Це забезпечить зростання зворотного обсягу венозної крові і, таким чином, забезпечить підвищення навантаження на серце, та нормалізує серцевий викид.

Надмірне введення рідини може викликати потенційні ускладнення, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю чи застійною серцевою недостатністю.

Агоністична дія адреналіну (епінефрину) на рецептори альфа-1, бета-1 і бета-2 є ключовою складовою зворотного ефекту при анафілаксії. Стимуляція рецепторів альфа-1 призводить до підвищення судинного тону і, таким чином, має зворотну дію на масивне розширення кров'яних судин, спричинену дією імунологічних медіаторів. Агоністична дія на рецептори бета-2 викликає розширення бронхів та зменшує вивільнення медіаторів з опасистих клітин і базофілів.

Внутрішньовенне введення адреналіну (епінефрину) проводять пацієнтам з важкою гіпотензією, які не реагують на внутрішньовенне уведення розчинів та кількох внутрішньом'язових доз епінефрину (адреналіну). Безперервна інфузія адреналіну (епінефрину), титрована за принципом доза-ефект, має проводитись тільки досвідченими лікарями. Ефективність препарату залежить від дози. **У дуже низьких дозах, при швидкості введення менше 0,01 мкг/кг/хв, можливе зниження артеріального тиску внаслідок розширення судин скелетної мускулатури.** При швидкості введення 0,04-0,1 мкг/кг/хв зростає частота та сила серцевих скорочень, ударний та хвилинний об'єм крові, знижується загальний периферичний опір судин. При застосуванні у дозі вище 0,2 мкг/кг/хв - адреналін звужує судини, підвищує артеріальний тиск (головним чином - систолічний) та загальний периферичний судинний опір. Пресорний ефект може спричинити короткочасне рефлекторне – уповільнення частоти серцевих скорочень. Розслабляє гладкі м'язи бронхів. **Дози понад 0,3 мкг/кг/хв знижують нирковий кровотік, кровопостачання внутрішніх органів, тонус та моторику шлунково-кишкового тракту.** Терапевтичний ефект розвивається практично миттєво при внутрішньовенному введенні (тривалість дії – 1-2 хвилини).

Стимуляція рецепторів альфа-1 адреналіном (епінефрином) також може призвести до тяжкої форми гіпертензії, особливо у пацієнтів з важко контрольованою формою артеріальної гіпертензії. Стимуляція рецепторів бета-1 має позитивний інотропний та хронотропний ефект (як-от зростання частоти серцевих скорочень та скорочувальної здатності), однак надмірна дія препаратів може спровокувати розвиток тахікардії, що є потенційно небезпечною для пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

У пацієнтів, яким призначені бета-блокатори для ІХС, як дія медикаментів, так і вплив супутньої патології, ускладнюють лікування важкої форми анафілаксії. Бета-блокатори обмежують дію адреналіну (епінефрину), зменшуючи частоту серцевих скорочень та погіршуючи серцевий викид. ІХС обмежує серцевий резерв, що може поєднуватися з гіпотензією, яка виникає унаслідок вивільнення вазоактивних медіаторів. Сумарний вплив гіпотензії, тахікардії та ендогенних, або ж ятрогенних адренергічних агентів, може спричинити розвиток ішемії міокарду, тим самим провокуючи зменшення обсягу перфузії під час діастолі.

Дегідратаційний синдром.

Дегідратація (лат. *dehydratio*) – це поширене порушення водно-електролітного обміну, стан, що характеризується дефіцитом води в організмі в результаті переважаючих втрат рідини над її надходженням, з порушенням електролітного балансу (переважно К і Na) та зміною кислотно-основного стану (частіше у бік метаболічного ацидозу).

Ізольованих розладів тільки водного або сольового балансу не буває, виникнення одного з цих порушень є пусковим механізмом у формуванні єдиної патології водно-електролітного обміну із залученням у цей процес усіх рідинних середовищ.

Характер дегідратації визначається двома чинниками: швидкістю і шляхом втрати рідини. Зазвичай, гостре зменшення об'єму позаклітинної рідини понад 20 % призводить до смерті.

Втрата рідини може бути позанирковою або нирковою. Найважливішими позанирковими причинами втрати рідини є втрата води та електролітів через шлунково-кишковий тракт (сильне блювання, діарея, панкреатит, перитоніт тощо), через шкіру (опіки, надмірне потовиділення), кровотеча, парацентез. Серед причин втрати рідини через нирки – захворювання нирок у стадії хронічної ниркової недостатності, гостра ниркова недостатність у поліурічній стадії, надмірне застосування діуретиків, тривалий осмотичний діурез при цукровому діабеті, недостатність кори надниркових залоз, інгібування секреції антидіуретичного гормону.

Згідно рекомендацій ВООЗ виділяють три ступені дегідратації:

- Рання(легка), що не має клінічних ознак;
- Помірна (середня);
- Тяжка.

Легка форма (< 5% зменшення об'єму міжклітинної рідини): найбільш тривожними симптомами можуть бути тахікардія, сухість слизових оболонок, невелике постуральне зниження артеріального тиску (АТ) (< 20 мм рт.ст.), пацієнт здатен

пити рідину; у дітей раннього віку пальпується фронтальне тім'ячко, але воно не є запалим.

Середня форма (характеризується втратою від 5% до 10% об'єму міжклітинної рідини). Її основними ознаками можуть бути: дратівливість, запалість очей, сухість у роті, значне (> 20 мм рт.ст.) постуральне зниження артеріального тиску, дещо знижений тургор шкіри, шкірна складка розправляється менше, ніж за 2 секунди, наявність спраги.

Важка форма (> 10% зменшення об'єму міжклітинної рідини).Клінічними проявами цього ступеню зневоднення є: летаргічний або коматозний стан, циркуляторний колапс (наприклад, ниткоподібний пульс, систолічний АТ < 80 мм рт.ст.), запалість очей, відсутність сліз, сухість слизових оболонок, слабке наповнення капілярів (> 2 сек), зниження тургору шкіри, шкірна складка розправляється більше ніж за 2 секунди, біохімічні показники свідчать про преренальну недостатність (наприклад, підвищений рівень сечовини непропорційно вищий, ніж рівень креатиніну в співвідношенні > 20: 1).

Вирізняють три різновиди порушень водного обміну з дефіцитом рідини. Тобто виділяють три види дегідратації:

гіпотонічну/гіпоосмолярну, ізотонічну/ізоосмолярну і гіпертонічну/гіперосмолярну.

Ознаки порушень ВЕБ позаклітинного сектора

| Осмолярність | Гіпогідратація | Гіпергідратація |
|----------------|---|---|
| Гіпоосмолярна | Ht ↑, Na ↓, ЦВТ ↓↓↓, спраги немає | Ht ↓, Na ↓, ЦВТ ↑, спраги немає |
| Ізоосмолярна | Ht ↑, Na норма, ЦВТ ↓↓, може бути спрага | Ht ↓, Na норма, ЦВТ ↑↑, спраги немає |
| Гіперосмолярна | Ht ↑, Na ↑, ЦВТ ↓, спрага | Ht ↓, Na ↑, ЦВТ ↑↑↑, спрага |

Гіпертонічна дегідратація

Гіпертонічна дегідратація (інша назва – *водне виснаження*) розвивається в тих випадках, коли втрати вільної від електролітів води перевищують втрати електролітів. У разі гіпертонічної дегідратації розвивається гіперосмолярність у позаклітинному водному секторі і вторинно дегідратація клітин за рахунок градієнту осмотичного тиску між цими водними секторами. До перевищення втрат води над втратами електролітів можуть призвести такі причини:

- обмежене введення води при коматозних станах або за неможливості її прийому через рот;
- значні втрати через шкіру та дихальні шляхи при лихоманці, надмірному потовиділенні, штучній вентиляції легень;
- інфузії концентрованих розчинів електролітів або парентеральне харчування;
- цукровий та нецукровий діабет.

У клінічній картині важливим симптомом є спрага та підвищення температури тіла. Ці симптоми є яскравими проявами клітинної дегідратації. Крім того, при значній клітинній дегідратації можуть спостерігатися психоневрологічні порушення, збудження, делірій, рідше – кома.

При лабораторному обстеженні виявляють гіперосмолярність крові та сечі, підвищення рівню натрію крові та показників рівню гемоглобіну та загального білка. При прогресуванні водного виснаження виявляється сухість слизових оболонок, насамперед язика. Язик сухий, гіперемований. Шкіра суха, зморшкувата, тургор її низький. Зменшується утворення слини і трахеобронхіального слизу; ковтання утруднене, спостерігається захриплість голосу; олігурія з підвищенням концентрації сечі (за винятком нецукрового діабету), зменшення маси тіла; динаміка артеріального тиску (тенденція до зниження) залежить від ступеня дегідратації. Загальний стан тяжкий, наростають гіпертермія, азотемія; дезорієнтація переходить у кому, можливі судоми. Без лікування смерть настає досить швидко.

Лікування:

Гіпернатріємія, яка виникає за період < 48 годин вважається гострою; В цьому випадковій швидкість корекції $[Na^+]$ може становити до 1 мекв/л на годину. У пацієнтів із гіпернатріємією, яка розвинулася протягом кількох днів або невідома за тривалістю, концентрацію натрію в сироватці крові слід знижувати з максимальною швидкістю 0,5 ммоль/л на годину. Рекомендоване цільове зниження рівня натрію в сироватці крові на 10 ммоль/л на добу. Такий обачливий підхід до корекції гіпернатріємії зумовлений, в першу чергу, необхідністю упередження різких змін у волемічному стані пацієнта які можуть сприяти в подальшому розвитку набряку головного мозку та смерті пацієнта.

Доречними є лише гіпотонічні рідини (чиста вода перорально, 5% глюкоза внутрішньовенно, 0,45% хлорид натрію внутрішньовенно), за винятком явного колапсу кровообігу, коли може бути доречним 0,9% хлорид натрію.

Швидкість інфузії слід встановлювати, оцінюючи загальний дефіцит води в організмі людини: **дефіциту води в організмі = маса тіла (кілограми) × (0,5 для жінок; 0,6 для чоловіків) × (сироватка $[Na^+]$ /140–1).**

Необхідно проводити послідовні вимірювання концентрації натрію в сироватці крові: у пацієнтів із значною триваючою втратою води рівень натрію в сироватці крові слід вимірювати приблизно кожні 4 години протягом першого дня терапії, тоді як у пацієнтів без триваючої втрати необхідно контролювати сироватковий натрій через 6 годин, і якщо рівень сироваткового натрію понижується з бажаною швидкістю, потім кожні 8–12 годин.

Ізотонічна дегідратація.

Механізм розвитку цього виду дегідратації пов'язаний зі швидкою втратою рідини, близької за своїм складом до рідини позаклітинного простору або плазми крові та характеризується рівномірною втратою води та електролітів. Причинами розвитку ізотонічної дегідратації можуть бути: кровотеча, кишкова непрохідність, перитоніт, асцит, плеврит, перикардит, багаторазове блювання, діарея, зондування шлунку, дренажування жовчних шляхів, кісти підшлункової залози, поширені

опіки, масивно сецернуючі рани, надмірна терапія діуретиками. Клінічний перебіг ізотонічної дегідратації визначається темпом втрати організмом ізотонічної рідини – у разі швидкої втрати значних об'ємів крові і плазми можливий розвиток гіповолемічного дегідратаційного шоку. У випадках повільної втрати організмом ізотонічної рідини відбувається рівномірний розподіл втрат води із позаклітинного простору і клітин. При значній зовнішній втраті рідини зменшується маса тіла (її зменшення на 4-5% означає втрату 1/5 позаклітинної рідини).

При лабораторному обстеженні виявляють нормальні показники осмолярності крові та сечі, нормальний рівень натріємії. Натомість (внаслідок гемоконцентрації) спостерігається підвищення показників рівня гемоглобіну, гематокриту та загального білка.

Лікування.

Залежно від причини виникнення ізотонічної дегідратації для її лікування використовують різні ізотонічні розчини кристалоїдів. Якщо причиною розвитку ізотонічної дегідратації є багаторазове блювання, то основними регідратаційними розчинами є розчин Рінгера та ізотонічний розчин натрію хлориду. Необхідно пам'ятати, що багаторазове блювання супроводжується втратою великої кількості шлункового соку та призводить до зниження в плазмі крові вмісту хлоридів із компенсаторним підвищенням рівня бікарбонату та розвитком метаболічного алкалозу. Для регідратації у разі холери використовується розчин Філіпса № 1 (трисоль), та розчин Рінгера. У випадках діареї показаний швидкий перехід від інфузійної регідратації до оральної компенсації водно-електролітних втрат як тільки хворий зможе самостійно вживати воду.

Гіпотонічна дегідратація.

Гіпотонічна дегідратація розвивається в тих випадках, коли разом із некомпенсованою втратою води втрачається значна кількість електролітів (насамперед натрію), які забезпечували нормальну осмолярність плазми та міжклітинної рідини. При цьому втрати електролітів перевищують втрати води. Тому у разі цього різновиду дегідратації у хворого реєструється осмолярність

плазми, нижча за норму. Часто до гіпотонічної дегідратації призводить хронічне зневоднення із втратою електролітів (інша назва синдрому – хронічний дефіцит електролітів). У більшості випадків цей стан є наслідком переходу гострого дефіциту рідини із втратою електролітів (ізотонічної дегідратації) у хронічну фазу за відсутності або неадекватності лікування.

До гіпотонічної дегідратації може призводити низка патологічних станів, а саме:

- втрати із шлунково-кишкового тракту внаслідок блювання чи проносу;
- поліурія, осмотичний діурез;
- хвороба Аддісона, надмірне потовиділення;
- відсутність адекватного відновлення втрат електролітів.

Клінічні ознаки цього стану, звичайно ж, залежать від ступеню зневоднення, але є певні особливості перебігу цього ускладнення, такі як: відсутність спраги та пониження концентрації натрію в крові при нормальному або незначно підвищеному гематокриті. Концентрація калію в плазмі крові має тенденцію до зниження. При лабораторному обстеженні виявляють зниження осмолярності крові та сечі. Натомість (внаслідок гемоконцентрації) спостерігається підвищення показників рівня гемоглобіну та загального білка. Створюються умови для набряку головного мозку. Тривала втрата шлункового соку (при багаторазовому блюванні) означає передусім втрату HCl та іонів K⁺ із компенсаторним розвитком алкалозу. З часом прогресує гіпокаліємія. При тривалих втратах кишкового вмісту, панкреатичного соку або жовчі концентрація калію в плазмі може залишатися нормальною або незначно підвищеною. У тяжких випадках розвивається метаболічний ацидоз.

Досить часто зустрічається при неадекватній корекції інших видів дегідратації.

Гіпонатріємія - стан, що характеризується зниженням концентрації натрію в крові менше ніж 135 ммоль/л. Якщо ж концентрація Na становить менше 120 ммоль/л, стан розцінюють як важкий. Гіпонатріємія спостерігається у 15-20% хворих, госпіталізованих за невідкладними показаннями, та у 20% хворих у критичному стані. Вона супроводжується цілим рядом клінічних симптомів (від незначних до

важких і навіть загрозливих для життя) і асоційована зі збільшенням захворюваності, смертності та тривалості госпіталізації пацієнтів, які страждають на різні захворювання. Але попри поширеність цього порушення, питання про тактику ведення хворих із гіпонатріємією залишається відкритим.

Якщо під час проведення біохімічного аналізу за допомогою іоноселективного електрода концентрація натрію у сироватці крові становить 130-135 ммоль/л гіпонатріємія вважається «легкою».

Якщо при проведенні біохімічного аналізу за допомогою іоноселективного електрода концентрація натрію у сироватці крові становить 125-129 ммоль/л гіпонатріємія вважається як «середньо-важка».

Якщо під час проведення біохімічного аналізу за допомогою іоноселективного електрода концентрація натрію у сироватці крові становить менше 125 ммоль/л гіпонатріємія вважається як «важка».

В усіх пацієнтів, що захворіли гостро, потрібно визначати концентрацію натрію в плазмі крові. Важливо диференціювати гіпонатріємію, що розвинулась швидко - гостру (менше 48 годин) з чіткими симптомами, та хронічну, що розвивається повільно, впродовж декількох днів, тижнів чи навіть місяців.

Гіпотонічна/гіпоосмолярна дегідратація (позаклітинного сектора), як правило, поєднується із внутрішньоклітинною гіпергідратацією. Це наслідок закону ізоосмолярності, за яким вода рухається через напівпроникну мембрану звідти, де її більше (тобто з ділянки зниженої осмолярності), туди, де її менше (у ділянку із нормальної осмолярністю, тобто в клітини, де ще не відбулися істотні зміни). Клітини починають набухати, і особливо небезпечним є цей процес у головному мозку, що практично не має резервного простору для збільшення свого об'єму. Тому, потрібно розуміти, що далеко не завжди набряк-набухання мозку є наслідком надлишку води в організмі, частіше він виникає в результаті перерозподілу наявної води (навіть зниженої її кількості).

Результати експериментальних досліджень свідчать, що для адаптації головного мозку до гіпотонічного оточення потрібно приблизно 48 годин. До настання адаптації існує ризик набряку мозку, оскільки зниження осмолярності

позаклітинної рідини сприяє переміщення води у клітини. Однак після завершення адаптації, клітини головного мозку можуть знову зазнати пошкодження, якщо концентрація натрію у сироватці крові підвищиться надто швидко. Руйнування мієлінових оболонок, що покривають окремі нейрони, може призвести до стану, званого синдромом осмотичної демієлінізації.

Залежність між рівнем натріємії та ступенем пригнічення свідомості:

| Концентрація Na ⁺ у плазмі, ммоль/л | Клінічна картина |
|--|------------------|
| 135–145 | Норма |
| < 125 або > 170 | Сопор |
| < 120 або > 180 | Кома і судоми |
| < 110 або > 200 | Смерть |

Градація ступеню тяжкості гіпонатріємії

| Ступінь тяжкості | Симптом |
|------------------|---------------------------------|
| Помірно виражена | Нудота без блювоти |
| | Сплутаність свідомості |
| | Головний біль |
| Тяжка | Блювота |
| | Кардіо-респіраторний дистрес |
| | Аномальна та глибока сонливість |
| | Кома (< 8 балів за ШКГ), судоми |

Ці симптоми можуть бути обумовлені не тільки гіпонатріємією, а й іншими станами. При аналізі причинно-наслідкових зв'язків між гіпонатріємією та певним симптомом

(тобто для судження про те, чи справді той чи інший симптом викликаний гіпонатріємією, або гіпонатріємія викликана наявним основним захворюванням) необхідно враховувати дані анамнезу та клінічного обстеження. Чим менш тяжкою є гіпонатріємія (наприклад, при легкій гіпонатріємії), тим більшої обережності треба дотримуватися при обговоренні зв'язку гіпонатріємії з розвитком симптомів. Цей список не є вичерпним, і **всі симптоми, які можуть бути ознаками набряку мозку, слід розглядати як важку або помірно виражену симптоматику, яка може бути обумовлена гіпонатріємією. Класифікація, заснована на клінічній симптоматиці, відображає ступінь набряку мозку та рівень безпосередньої небезпеки.**

Гостра гіпонатріємія проявляється прогресуванням порушень центральної нервової системи (сплутаність свідомості, судоми, непритомність), в той час як симптоми хронічної гіпонатріємії можуть бути досить легкими і більш загальними (наприклад млявість, схильність до падінь, порушення ходи, слабкість та судоми м'язів, кишкова непрохідність, погіршення уваги).

Невідкладність лікування завжди зумовлена наявними у пацієнтів симптомами, а також ступенем і тривалістю гіпонатріємії.

Інфузійна терапія.

Для лікування гіпотонічної дегідратації зазвичай використовують гіперосмолярні розчини натрію хлориду. У разі значного дефіциту натрію поповнення половини дефіциту здійснюється молярним (5,8%) розчином натрію хлориду, а за наявності ацидозу корекцію дефіциту натрію проводять 4,2% розчином натрію бікарбонату.

Об'єм необхідного натрію розраховують за формулою:

Дефіцит Na = (142- істинна концентрація Na в плазмі)×маса тіла(кг)×0,1.

Лікування гіпонатріємії, що проявляється тяжкими симптомами, показане у першу годину, незалежно від характеру гіпонатріємії (гостра чи хронічна).

Рекомендовано негайно здійснити внутрішньовенну інфузію 150 мл 3%-го гіпертонічного розчину хлориду натрію або еквівалентного йому розчину протягом 20 хвилин.

Після чого перевірити концентрацію натрію у сироватці крові через 20 хвилин, одночасно повторивши інфузію 150 мл 3%-го гіпертонічного розчину хлориду натрію або еквівалентного йому розчину протягом 20 хвилин.

Цільова мета при корекції гіпонатріємії тяжкого ступеню є збільшення концентрації натрію у сироватці на 5 ммоль/л протягом першої години. Якщо виникає потреба, то попередні рекомендації можна повторити двічі.

Лікування хворих з тяжкими симптомами гіпонатріємії слід проводити в умовах, при яких можна забезпечити суворий моніторинг біохімічних показників та клінічних симптомів.

Рекомендовано припинити інфузію гіпертонічного розчину. після підвищення концентрації натрію у сироватці крові на 5 ммоль/л протягом першої години, незалежно від характеру гіпонатріємії (гостра чи хронічна).

Рекомендовано продовжити інфузійну терапію мінімально можливим об'ємом 0,9% розчину хлориду натрію до початку специфічної терапії, спрямованої на усунення причини гіпонатріємії.

Рекомендовано, по можливості, розпочати терапію, специфічну для конкретного захворювання, щоб як мінімум стабілізувати концентрацію натрію.

Рекомендовано обмежити підвищення концентрації натрію у сироватці крові до 10 ммоль/л протягом перших 24 годин та додатково - до 8 ммоль/л у кожні наступні 24 години до досягнення концентрації натрію, що дорівнює 130 ммоль/л.

Перевіряти концентрацію натрію у сироватці крові через 6 і 12 годин, і далі щодня, поки рівень натрію в сироватці крові не стабілізується на фоні постійної терапії.

Патогенез діарейного синдрому при гострих кишкових інфекціях.

У ентероциті відбувається постійний біохімічний процес - перехід аденозинтрифосфату (АТФ) в аденозинмонофосфат (АМФ), що супроводжується отриманням енергії клітиною. Цей цикл має природні проміжні фази, які каталізуються ферментами. В першу фазу АТФ перетворюється в 3,5 цАМФ і каталізується аденілатциклазой, частина рецепторів якої знаходиться на зовнішній мембрані клітини, в другу - з недоокисленого форми виходить АМФ і каталізатор - фосфодіестерази. У нормі цей процес збалансований: 3,5 цАМФ виконує роль як вторинного внутрішньоклітинного медіатора для багатьох гормонів, біогенних амінів, токсинів і лікарських засобів. Частина цих речовин реалізує свою потенцію шляхом пригнічення аденілатциклази, інші, навпаки, активують роботу цього ферменту.

Холерні вібріони, розмножившись до відповідної концентрації, спричинюють розвиток клінічної симптоматики. Провідний фактор їх патогенності, який визначає розвиток діареї, це холероген. Він, на першому етапі шляхом ендодитозу проходить всередину ентероцита, активує так званий білок Gs, що наглядає за синтезом аденілатциклази в клітині й стимулює першу фазу універсального енергетичного клітинного процесу переходу АТФ у АМФ. Це спричинює наростання у клітинах рівня цАМФ — одного з внутрішньоклітинних стимуляторів кишкової секреції, що посилює секрецію у просвіт кишечника з ентероциту H₂O, іонів Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃ й інгібує зворотне всмоктування в тонкий кишці іонів Na⁺ та Cl⁻. Холероген також підвищує в ентероцитах синтез і метаболізм простагландинів, які теж стимулюють кишкову секрецію та збільшує секреторну активність кишечника. *V. cholerae* посилює проникність капілярів тонкої кишки за допомогою ендотоксину, який употужнює трансепітеліальний перенос рідини і рухову активність тонкої кишки завдяки стимуляції холінергічних рецепторів у автономних гангліях автономної нервової системи.

Припиняється таке екзотоксинове біохімічне порушення тільки в результаті природної загибелі клітин слизової кишечника, насичених токсином, і заміни їх новими, незараженими. Ось чому діарейний синдром при таких кишкових інфекціях

Відбувається рефлекторна централізація кровообігу - зменшення ємності судинної системи за рахунок звуження судин шкіри, м'язів, кісток, підшлункової залози, що призводить до збереження адекватного кровопостачання життєво важливих органів (серця, мозку, печінки). Центральна гемодинаміка зберігається на достатньому для організму рівні, в деяких випадках навіть підвищується артеріальний тиск (АТ). Втрати рідини з внутрішньосудинного сектора заміщуються за рахунок відносно великого обсягу інтерстиціального сектора. Зниження рівня натрію в крові, збільшення онкотичного тиску плазми за рахунок того, що з неї практично не втрачаються білки, призводить до надходження рідини з електролітами із інтерстиціального сектора в просвіт кровоносної системи що також компенсує гемодинаміку. Крім того, стимулюється вироблення антидіуретичного гормону, що впливає на гальмування діурезу. У нирках відбувається реабсорбція калію, а потім і рідини в цілому. Посилено починають працювати буферні системи, надмірна кількість утвореного CO₂ виводиться легеньми.

Продовження втрат рідини через шлунково-кишковий тракт призводить до того, що для поповнення втрат з внутрішньосудинного сектора обсяг інтерстиціального простору стає недостатнім. З'являються порушення гемодинаміки, які проявляються спочатку у вертикальному положенні хворого. На перших порах можлива мінуща ортостатична гіпотензія, проте в подальшому досить швидко знижується артеріальний тиск, що змушує хворого дотримуватися постільного режиму. Саме прогресуючі порушення гемодинаміки знаменують перехід від простої дегідратації до розвитку відповідного виду шоку.

Регіонарний тканинний дистрес, спричинений мікроциркуляторною дисфункцією та мітохондріальною депресією, лежить в основі патологічного стану при шоківих станах, коли, незважаючи на корекцію системного транспорту кисню зберігаються регіональна гіпоксія та дефіцит екстракції кисню. Швидка появи гістотоксичної гіпоксії зумовлює розвиток поліорганної недостатності.

Не дивлячись на посилену компенсаторну реакцію буферних систем розвиток мікроциркуляторно-мітохондріального дистрес-синдрому призводить до

появи метаболічного ацидозу. Але, слід пам'ятати, що при вираженій блювоті можуть переважати явища алкалозу.

За рахунок наростаючого дефіциту ОЦК зменшується венозне повернення крові до серця. Це призводить до зменшення ударного об'єму та розвитку синдрому малого серцевого викиду. Внаслідок порушення коронарного кровообігу, яке виникає при цьому, та за рахунок дефіциту електролітів, зменшується скорочувальна здатність міокарда, збільшуються порушення в провідній системі серця, що може привести до зупинки серця, особливо у осіб з компротацією його супутніми хворобами (ІХС, ревматизм, пороки серця і т. д.). Численні дегенеративні зміни, які сталися у клітинах серцевого м'яза, роблять їх нездатними негайно збільшити силу скорочення і відновити насосну функцію.

Таким чином, на незворотній стадії шоку хворий умирає, незважаючи на те, що інтенсивна терапія може на деякий час повернути серцевий викид до норми. Людина виживає, якщо під час шоку серцевий викид залишається вище критичного рівня, та неминує гине в протилежній ситуації.

Клініка

У клінічній практиці виділяють компенсований ДШ (при відсутності змін гемодинаміки в спокої), субкомпенсований (при зниженні середнього артеріального тиску до рівню, який забезпечує процеси фільтрації в нирках) і декомпенсований (при зниженні середнього артеріального тиску нижче «фільтраційного» рівня).

Клінічними макрогемодинамічними ознаками компенсованого шоку є розвиток ортостатичної гіпотонії та зростання шокового індексу (ШІ) Алговера в межах від 0,5 до 1,0. Шоковий індекс визначається як співвідношення ЧСС до АТ(сист.) і в нормі дорівнює 0,5.

$$\text{Індекс Алговера: } 60 (\text{ЧСС}) / 120 (\text{АТсист}) = 0,5$$

На стадії субкомпенсації макрогемодинамічні зміни посилюються та характеризуються розвитком артеріальної гіпотонії яка визначається в положенні лежачи на спині та ШІ в межах від 1,0 до 1,5. З'являється помірна задишка та

затримка сечевиділення, розвиток якої уже пов'язаний з початковими процесами гострого ураження нирок.

Етап декомпенсації проявляється зростанням ШШ $> 1,5$ та подальшим прогресуванням СПОН. Свідомість змінюється по типу сопора – коми, має місце суттєва гіпервентиляція та гостре ураження нирок, яке характеризується олігоанурією. В крові визначається декомпенсований метаболічний ацидоз та лактатацидоз.

Діагностика

Лабораторно-інструментальна підтримка ведення хворих. При наданні допомоги хворим у стані зневоднення та ДШ важливо визначення гематокриту - показника зневоднення. Якщо його рівень вище норми, то це свідчить про розвиток дегідратації. Але, необхідно пам'ятати, що серед хворих можуть зустрічатися люди з фоною анемією різного генезу. При цьому спочатку низький рівень гематокриту при зневодненні може дійти до нормальних показників, що служить підставою для діагностичної помилки. Тому в неясних випадках рекомендується проводити дослідження відносної щільності плазми, менш схильною до впливу супутніх захворювань. У нормі цей показник дорівнює 1024-1026. Вважається, що збільшення його на одну одиницю вище верхньої межі норми відповідає втраті приблизно одного літра рідини.

При біохімічному дослідженні особливе значення набуває визначення рівнів основних електролітів крові, дефіцит яких в плазмі є підтвердженням дегідратації і ДШ. Особливо важливо контролювати рівень калію, так як його дефіцит або надлишок (у разі розвитку шоку на тлі ХНН) загрожує серцевими порушеннями. Розвиток «шокової нирки» диктує необхідність контролю креатиніну, залишкового азоту, сечовини крові. Зміни в коагулограмі і тромбоеластограмі в сторону підвищення згортання з'являються тільки на термінальному етапі цього виду шоку. При визначенні КОС відзначаються ознаки ацидозу або (значно рідше) алкалоза. По мірі прогресування шоку ацидоз стає декомпенсованим. ЕКГ відображає явища гіпокаліємії, іноді при фонової ХНН може розвиватись гіперкаліємія, що також видно на ЕКГ.

Для оцінки ступеня тяжкості і напрямків подальшої терапії при наявності специфічної апаратури бажано провести деякі дослідження стану гемодинаміки. Доцільно дослідити:

- хвилинний обсяг серця - в нормі 5-7 л / хв; якщо на ранніх етапах дегідратації він може кілька підвищуватися, то при розвитку ДШ цей показник знижений;

- ударний обсяг серця - в нормі 70-80 мл; при дегідратації також знижується;

- центральний венозний тиск (ЦВД) - в нормі 6-12 см водн. ст. ; Спеціальні дослідження необхідні для розшифровки етіології захворювання, при якому розвинувся ДШ.

Лікування

Регідратація при зневодненні 1-2 ступеня може бути забезпечена пероральним прийомом полііонних сольових ізотонічних або дещо гипотонічних розчинів. Розчин дають пити кожні 10-15 хвилин по 150-300 мл (протягом 1 години 1,5-2 л, а за добу - 3-4 л і більше). Показами для внутрішньовенного введення регідратаційних розчинів є зневоднення тяжкого ступеню або блювота.

Принципи внутрішньовенної регідратації:

Загальний об'єм рідини який необхідно призначити пацієнтові зі зневодненням складається з суми рідини для первинного заміщення, рідини для відновлення поточних втрат, та рідини перспіраційних (непомітних) втрат.

Рідина для первинного заміщення призначається протягом перших 2-4-х годин з наступною заміною на рідину для відновлення поточних втрат. Розрахунок необхідної рідини може бути проведений за допомогою простого рівняння: %дегідратації × вага тіла (кг) = кількість літрів необхідної рідини.

Наприклад, пацієнт з масою тіла 60 кг, який звернувся за допомогою з важкою (10%) формою втратою рідини. Він буде потребувати внутрішньовенного введення 6 літрів рідини протягом 2-4-х годин або від 1,5 до 3 літрів на годину. ВООЗ рекомендує проводити введення ізотонічних розчинів зі швидкістю: 30 мл/кг

протягом 30 хвилин з наступним 70 мл/кг протягом 2-3-х годин. Розчин необхідно підігріти до 38°C.

Перехід на повільне краплинне введення сольових розчинів можливий лише після відновлення пульсу, артеріального тиску, нормалізації температури тіла, поліпшення діурезу, ліквідації гіповолемії, ацидозу. Корегуюча регідратація проводиться під контролем втрат рідини з випорожненнями та повторною блювотою (вимірювання об'єму яких проводиться через кожних 2 години), показників гематокриту, вмісту калію, натрію, хлору, КОС, функції нирок.

Якщо в/в уведення рідини неможливе, її можна подавати через назогастральний зонд у пацієнтів з пригніченням свідомості, за умови, ретельної перевірки місця його знаходження.

Регідратація припиняється після зменшення об'єму випорожнень та відновлення адекватного сечевиділення, яке перевищує об'єм паталогічних втрат протягом 10—12 годин, відсутності блювоти і нормалізації функції серцево-судинної системи. При необхідності призначають кортикостероїди, симпатоміметики (див. ІТШ). Доповненням до патогенетичної терапії є призначення етіотропних антибактеріальних препаратів протягом 5-6 днів.

Малярійна кома

Малярія залишається глобальною проблемою охорони здоров'я у світі. За останні роки збільшилась кількість випадків малярії завезеної до України. Особливої уваги потребують пацієнти з тропічною малярією, при якій можливий розвиток церебральної форми – ця форма являється найбільш тяжкою формою захворювання і може перебігати з розвитком коми. Малярійна кома є найбільш поширеним і смертельним ускладненням тяжкого перебігу фальципарової малярії, з рівнем смертності 100% за відсутності лікування та смертністю пацієнтів 15-25% за лікування поточною протималярійною терапією першого ряду. Смерть від важкої форми малярії часто настає через один-два дні після госпіталізації.

Згідно визначенню ВООЗ **Церебральна малярія** – це клінічний синдром, який проявляється:

- **комою** щонайменше через 1 годину після припинення нападу малярійної гарячки при скоригованій гіпоглікемії;
- **спричинений** нестатевими формами паразитів *Plasmodium falciparum*, які виявляються у мазках периферичної крові;
- **стан не можна пояснити іншими причинами.**

Основною патологією мозку при ЦМ є набряк мозку, а клінічною ознакою ЦМ є кома.

Патогенез

Найчастіше малярійна кома ровивається під час першого випадку захворювання малярією або у нелікованих хворих, переважно у високо ендемічних районах поширення малярії. В ендемічних районах кома зазвичай спостерігається у немісцевих жителів, які не мають імунітету до місцевих штамів збудника, в неендемічних районах вона вражає людей, які прибувають з високо ендемічних регіонів і хворіють незабаром після прибуття в результаті відсутності хіміопрофілактики, або при неправильній хіміопрофілактиці.

Фактори ризику таких ускладнень, як малярійна кома, включають: конституційний дефіцит, імунодефіцит, виснаження, перевтома, недостатнє харчування і вагітність. Всі лікарі повідомляють, що малярійна кома під час вагітності, часто запускає злоякісний перебіг і відповідно рівень смертності в два рази вище у вагітних, ніж у невагітних жінок.

Досить часто малярія розвивається у осіб, які повертаються в країни помірною клімату з тропіків і це пов'язано з періодом акліматизації. Період акліматизації триває 1-3 тижні, що збігається з розвитком триденної малярії в осіб, які повертаються із-за кордону.

Кома розвивається через кілька (3-5) днів від початку захворювання на тропічну малярію. Іноді початок хвороби може бути настільки непомітним, що хворі розцінюють початкові симптоми малярії як ознаки «акліматизації» до тропіків і до лікаря не звертаються. Погіршення стану настає після 2-3 нападів. У деяких хворих кома розвивається через 2-3 години після госпіталізації з нетяжким спочатку перебігом захворювання

В основі патогенезу є паразит з його властивостями, який може швидко розмножуватися, досягаючи високого ступеня паразитемії (до 500 000 на 1 мкл і більше), і вторгатися в 10-25% і навіть 50% еритроцитів. Серйозні ускладнення можуть виникнути при ураженні 5% еритроцитів. Суттєве значення має також латентне спороутворювання, накопичення і збереження паразитів в судинах головного мозку та інших органів. При наявності гемодинамічних порушень, формуються мікросудинна обструкція і як наслідок виникають місцеві порушення мікроциркуляції.

Малярійна кома багато в чому індукується окклюдією дрібних кровоносних судин еритроцитами, що містять паразитів на останніх етапах шизогонії, які незмінно виявляються в головному мозку пацієнтів, які померли від малярійної коми. Мікроциркуляторні порушення викликають кисневе голодування мозку, що знайшло відображення клінічно у церебральних порушеннях і комі.

Кома при церебральній малярії спостерігається головним чином на двох стадіях розвитку плазмодія: пізніх трофозоїтов (Т-кома) і розриву зрілих шизонтів

(R – кома). T-кома небезпечніша, так як вона супроводжується тяжкими ураженнями печінки і нирок, вираженою анемією і частими вторинними інфекціями.

При патологоанатомічному дослідженні головний мозок у померлих від малярійної коми зазвичай коричнево-сірого або аспидно-чорного кольору внаслідок відкладення пігменту в клітинах ретикулоендотелію.

Відзначається згладження борозен і звивин мозку, збільшення за рахунок його підвищеного кровонаповнення, набряку. Капіляри блоковані інвазованими еритроцитами, в речовині мозку великі гемостази.

Клініка.

Основні ознаки важкої або ускладненої фальціпарової малярії у дорослих:

- **Порушення свідомості: кома за шкалою Глазго < 11 у дорослих або кома за Блантайром < 3 у дітей.**
- **Ацидоз: основний дефіцит > 8 мекв/л або, за відсутності, рівень бікарбонату плазми < 15 ммоль/л або лактату венозної плазми > 5 ммоль/л. Важкий ацидоз клінічно проявляється респіраторним дистресом – прискореним, глибоким і утрудненим диханням.**
- **Гіпоглікемія: рівень глюкози в крові або плазмі < 2,2 ммоль/л (< 40 мг/дл)**
- **Тяжка малярійна анемія: концентрація гемоглобіну < 5 г/дл або гематокрит < 15 % у дітей віком < 12 років (< 7 г/дл і < 20 % відповідно у дорослих) разом із кількістю паразитів > 10 000/мкл.**
- **Порушення функції нирок (гостре ураження нирок): креатинін плазми або сироватки > 265 мкмоль/л (3 мг/дл) або сечовина крові > 20 ммоль/л.**
- **Жовтяниця: білірубін у плазмі або сироватці > 50 мкмоль/л (3 мг/дл) разом із кількістю паразитів > 100 000/мкл**
- **Набряк легенів: підтверджено рентгенологічно або насичення киснем < 92% повітря в приміщенні з частотою дихання > 30/хв, часто з втягуванням грудної клітки та крепітацією при аускультатії.**
- **Значна кровотеча: у тому числі періодична або тривала кровотеча з носових ясен або місць венепункції; гематемезис або мелена.**

- **Шок:** Компенсований шок визначається як капілярне наповнення ≥ 3 с або градієнт температури на нозі (від середини до проксимального відділу кінцівки), але без гіпотензії.
- **Декомпенсований шок** визначається як систолічний артеріальний тиск < 70 мм рт. ст. у дітей або < 80 мм рт. ст. у дорослих із ознаками порушення перфузії (холодні периферії або тривале наповнення капілярів).
- **Гіперпаразитомія:** паразитемія *P. falciparum* $> 10\%$
- **Виявлення в периферичній крові усіх форм трофозоїтів і шизонтів** часто свідчить про тяжкий, ускладнений перебіг тропічної малярії.

Церебральна малярія є найбільш частим важким проявом малярії фальціпарум. Вона проявляється у вигляді коми без збудження, зазвичай без вогнищевих неврологічних ознак; судоми виникають у більшості дітей, але лише приблизно у 12% дорослих пацієнтів. Глибина коми при зверненні має велике прогностичне значення для прогнозування летального результату як у дорослих, так і у дітей, але важкі неврологічні наслідки рідко зустрічаються у тих, хто вижив. Велике значення при постановці діагнозу малярійної коми мають такі супутні симптоми, як: лихоманка жовтяниця, збільшення печінки і селезінки, що має бути підставою для дослідження крові на плазмодія малярії.

Клінічна картина коми складається з трьох стадій:

1. стадія сомноленції, в яку спостерігається апатія або збудження, негативізм, дезорієнтація, сплутаність свідомості і сонливість, різке гальмування всіх реакцій на подразники, включаючи і больові, відзначається ослаблення сухожильних рефлексів.
2. стадія прекоми – для неї характерний вид хворого: бліде обличчя з землисто-жовтим відтінком, суха шкіра, видимі слизові оболонки, склери, кон'юнктиви субіктеричні, тахікардія, часте поверхнєве дихання, гіпотонія, але температура тіла зберігається на високих цифрах 40-41°C, виражена гепатоспленомегалія. В гемограмі можна вичвити гіпохромну анемію, лейкоцитоз зі збільшенням числа моноцитів, еозинопенія, висока ШОЕ.

Неврологічна симптоматика проявляється: атаксією, амнезією, клоніко-тонічними судомми, наростаючою загальмованістю, переходить в глибокий сон, з якого можна вивести хворого лише на короткий час сильним тактильним або звуковим подразником. Можливі проблиски свідомості, хворі односкладово відповідають на запитання, але швидко знову впадають в стан сопопу. Сухожилльні рефлекси підвищені, з'являються патологічні рефлекси.

3. стадія істинної коми характеризується несвідомим станом хворого, з відсутністю реакції на будь-які подразники. Хворий нерухомий, шкірні покриви бліді або блідо-жовті, іноді землистого відтінку. Очі закриті, м'язова гіпертонія, тризм, ригідність м'язів потилиці, позитивні менінгеальні симптоми, патологічні симптоми Бабинського, Гордона.

Церебральна малярія— це багатофакторний синдром, при якому смерть настає переважно через виникнення поліорганної недостатності, незважаючи на адекватну протималярійну терапію та підтримуючу інтенсивну терапію.

Ураження серцево-судинної системи виражається в тахікардії (120 і навіть 140-150 ударів на хвилину), ниткоподібному пульсі і аритмії. Артеріальний тиск знижується до 70-80 мм.рт.ст. Межі серця помірно розширені, його звуки тупі, з систолічним шумом на верхівці.

Дихання швидке (до 50 в хвилину) і неглибоке. В термінальній стадії воно стає аритмічне (Чейн-Стокса), утруднене і шумне через швидкий розвиток набряку легень.

Є деякі зміни в органах черевної порожнини і шлунково-кишкового тракту. Язик густо обкладений і сухий, можуть виникати нудота і блювота; живіт помірно роздутий, запор може бути присутнім; печінка збільшена.

У дорослих пацієнтів дросить часто має місце поєднання порушення свідомості, гострого ураження нирок та декомпенсованого метаболічного ацидозу. Зменшення або припинення клубочкової фільтрації призводить до олігоурії і анурії.

Диференціальний діагноз.

Важливі міркування при оцінці стану пацієнта з можливою малярією:

- -Малярія є невідкладною медичним станом, тому пацієнтів із підозрою на малярію слід обстежувати негайно.
- -Симптоми малярії часто неспецифічні: гарячка, пітливість, озноб, нездужання, міалгія, головний біль, діарея та кашель.
- -Falciparum малярія, швидше за все, виникне протягом 3 місяців після повернення з ендемічного району. Інкубаційний період при малярії становить не менше 6 днів. Малярія, спричинена іншими видами, може проявлятися більше ніж через рік після повернення з ендемічної території.
- -Необхідне ретельне вивчення епідеміологічного анамнезу: країна та регіон подорожі, включаючи зупинки та дату повернення.
- -Визначити чи застосовувалися засоби для профілактики малярії та які саме (тобто препарат, доза та інтервальність, передчасне припинення); відповідна профілактика з повним дотриманням не виключає малярії.
- -Розглянути інші інфекції, для диференційної діагностики, які пов'язані з подорожами: наприклад, черевний тиф, гепатит, лихоманка денге або інші арбовіруси, пташиний грип, MERS-CoV, ВІЛ, менінгіт/енцефаліт та вірусні геморагічні лихоманки (ВГЛ).
- -Для виключення малярії необхідні щонайменше три негативні діагностичні проби з товстою краплею протягом 24–48 годин.
- Вирішальним питанням у лікуванні малярії є своєчасне встановлення правильного діагнозу.

Запідозрити малярію слід у будь-кого з лихоманкою або лихоманкою в анамнезі, хто повернувся або відвідував ендемічний по малярії район, протягом останніх двох років, незалежно від того, чи приймав він профілактичні заходи.

Мінімальний інкубаційний період природної інфекції становить шість днів. У більшості пацієнтів інфекція falciparum з'являється в перший місяць або місяці після контакту та майже у всіх хто перебував у ендемічному регіоні. Ознаки інфекування плазмодіями Vivax або Ovale, зазвичай з'являються пізніше ніж через шість місяців після контакту, і прояви можуть відкладатися роками. Можуть виникати змішані форми інфекції які спричинені більш ніж одним видом паразитів.

Слід пам'ятати, що специфічних симптомів малярії немає: більшість хворих скаржаться на лихоманку, головний біль і загальне нездужання, але навіть гарячка не завжди присутня. Час від часу виникають шлунково-кишкові розлади, жовтяниця або респіраторні симптоми, які часто є причиною неправильного діагнозу. Більшість пропущених малярійних інфекцій помилково діагностуються як неспецифічні вірусні інфекції, грип, гастроентерит або гепатит. Діти рідше, ніж дорослі, скаржаться на озноб, артралгію/міалгію або головний біль і частіше мають неспецифічні симптоми (лихоманка, млявість, нездужання, сонливість): є особливо поширеними шлунково-кишкові симптоми (нудота, біль у животі, блювота, діарея). Фізичне обстеження пацієнтів з неускладненою малярією часто не має жодних особливостей, окрім лихоманки, **яка не завжди присутня.** У більшості пацієнтів немає специфічної лихоманки. Діти частіше мають гепатомегалію, спленомегалію та сонливість, ніж дорослі.

Якщо діагноз фальціпарової малярії був встановлений із запізненням, у тяжкохворих пацієнтів може спостерігатися жовтяниця, сплутаність свідомості або судоми.

Поширені помилки під час проведення діагностики малярії:

- -Відсутня насторога та відстрочений огляд пацієнта.
- -Нездатність медичного працівника зібрати історію подорожей(епідеміологічний анамнез) або розглянути діагноз малярії.
- -Віра в те, що хіміопрофілактика запобігає будь-якій малярії.
- -Переконання, що малярія малоймовірна, якщо пацієнт не пам'ятає, що його кусали комарі.
- -Погляд на те, що малярія проявляється класичною лихоманкою.
- -Нездатність розпізнати неспецифічні клінічні прояви малярії.
- -Неможливість негайно отримати результати товстої краплі крові або швидкого діагностичного тесу- ШДТ.
- ШДТ слід використовувати на додаток до, але не як заміну обстеження крові методом товстої краплі.

- -Неможливість повторювати діагностичні тести інтервально(через кожні 6-12 годин) протягом 2-х діб, якщо перші тести негативні. **Діагноз не можна виключити, доки не буде проведене повноцінне паразитоскопічне дослідження крові.**
- -Непризначення адекватної та відповідної хіміотерапії негайно.
- -Неможливість передбачити або лікувати ускладнення.

Лікування.

Як тільки виникла підозра на тяжкий перебіг малярії або малярійну кому, потрібно починати лікування, не чекаючи результатів дослідження крові на плазмодія малярії, так як навіть 1-2 години мають значення для порятунку життя хворого. Усі пацієнти з важкою або ускладненою малярією повинні перебувати у відділенні інтенсивної терапії. Їм може знадобитися гемодинамічна підтримка та лікування: гострого респіраторного дистрес-синдрому, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, гострого ураження нирок, судом та тяжких інтеркурентних інфекцій, включаючи грамнегативну бактеріємію/септицемію.

Інтенсивна терапія важкої або ускладненої малярії:

Раннє етіотропне лікування:

- **Раннє стандартне протималярійне лікування має вирішальне значення у випадку церебральної малярії**
- **У 2011 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) було рекомендовано парентеральне введення артезунату як засіб першої лінії лікування ЦМ.**
-

Допоміжні методи лікування:

- **Жодне допоміжне лікування не виявилось ефективним, незважаючи на значні дослідження, за винятком замісної ниркової терапії у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю.**
- Ретельний контроль балансу рідини для оптимізації доставки кисню та
- Запобігання набряку легенів. За наявності клінічних показань слід розпочати відповідну вентиляційну підтримку.
- Регулярний моніторинг глікемії з метою упередження гіпоглікемічних станів. Рівень глюкози в крові слід регулярно перевіряти кожні 4 години, та кожні дві години під час інфузії хініну (клас 2С) і в будь-який час, коли виникає порушення свідомості.
- Розглянути призначення антибіотиків широкого спектру дії, якщо є ознаки шоку або вторинної бактеріальної інфекції. У деяких пацієнтів розвивається шок, який може бути вторинним наслідком ускладнення бактеріємії/септицемії («альгідна малярія»).
- Гемофільтрація при нирковій недостатності з метою корекції ацидозу чи дисбалансу рідини/електролітів.
- Лікування судом.
- Необхідно ретельно контролювати:
 - А) гемоглобін. Помірна анемія пов'язана зі зниженим ризиком смерті при важкій малярії *falciparum*. У контексті тяжкої малярії, викликаній фальціпарумом, помірна анемія може захистити від смерті, і може бути виправданим консервативний підхід до переливання крові. Поточний поріг гемоглобіну в 5 г/дл, який використовується для визначення важкої малярійної анемії, може бути занадто високим і його слід переглянути.
 - В) час згортання крові, електроліти (включаючи кальцій і іоні магній) і функцію нирок. Переливання тромбоцитів не показано навіть при низьких показниках, якщо немає активної кровотечі. Часті підрахунки паразитів не допомагають у ранньому лікуванні важкої малярії; кількість периферичних паразитів буде коливатися залежно від стадії розвитку паразитів, і нерідко кількість паразитів збільшується в перші 24–36 годин лікування: це НЕ вказує

на неефективність терапії. Щоденного підрахунку паразитів достатньо, для забезпечення коректної терапії та визначення етапу очищення від паразиту.

- Доведено, що кортикостероїди, маніт, N-ацетилцистеїн і левамизол неефективні та погіршують стан хворих у якості додаткової терапії для лікування важкої форми малярії.
- Роль обмінного переливання крові в лікуванні важкої малярії завжди була суперечливою, без чітких доказів користі та потенційних ризиків, особливо в осіб, які можуть мати гемодинамічну нестабільність.

Етіотропна терапія важкої або ускладненої малярії *falciparum*:

- -Режим артезунату: 2,4 мг/кг у вигляді внутрішньовенної ін'єкції через 0,12 та 24 години, а потім щодня. Після завершення мінімум 24-годинної терапії (максимум п'яти днів) слід пройти повний курс пероральної АСТ, якщо пацієнт може переносити пероральний препарат.
- Гемоліз виникає приблизно у 10–15% пацієнтів після внутрішньовенного введення артезунату. Концентрації гемоглобіну слід перевіряти приблизно через 14 днів після лікування у тих, хто отримував внутрішньовенне введення артемізинінів.
- Альтернативою є внутрішньовенне введення хініну, яке слід починати негайно, якщо артезунат недоступний. Пацієнти, які отримують внутрішньовенне введення хініну, потребують ретельного моніторингу щодо гіпоглікемії.
- Хінін: навантажувальна доза 20 мг/кг хініну дигідрохлориду в 5% розчині декстрази або фізіологічному розчині NaCl протягом 4 годин. Потім по 10мг/кг кожні 8 годин протягом перших 48 годин (або поки пацієнт не зможе ковтати). Частоту дозування слід зменшити до 12 годин, якщо внутрішньовенне введення хініну триває більше 48 годин.
- Парентеральне введення хініну слід продовжувати до тих пір, поки пацієнт не зможе приймати пероральний прийом хініну, після чого слід застосовувати 600 мг хініну сульфату тричі на день, щоб завершити п'ять-сім днів прийому хініну.

- Лікування хініном завжди повинно супроводжуватися прийомом другого препарату: доксицикліну 200 мг (або кліндаміцину 450 мг три рази на день для дітей або вагітних жінок), який дають перорально протягом семи днів після того, як пацієнт зможе ковтати.
- -Ураження плазмодіями *Falciparum* під час вагітності має ризик розвитку різноманітних ускладнень: плацента містить високий рівень паразитів, може статися мертвонародження або відбутися передчасні пологи; діагностика може бути ускладненою, якщо паразити зосереджені в плаценті та їх мало в крові.
- Неускладнену фальціпарову малярію у другому та третьому триместрах вагітності слід лікувати артеметером-люмефантрином. Неускладнену фальціпарову малярію в першому триместрі вагітності зазвичай слід лікувати хініном і кліндаміцином. Важку малярію в будь-якому триместрі вагітності слід лікувати, як і будь-яку іншу пацієнтку, надаючи перевагу артезунату, ніж хініну.
- Дітей з неускладненою малярією слід лікувати АСТ (артеметер-люмефантрин або дигідроартемізинін-піперахін). Її слід застосовувати як лікування першої лінії. Також можна використовувати хінін з доксицикліном або кліндаміцином, або атоваквон-прогуаніл у відповідних дозах для ваги. Доксициклін не можна давати дітям до 12 років.
- Для лікування нефальціпарової малярії можна використовувати пероральний АСТ або хлорохін. Пероральний АСТ є кращим для змішаної інфекції, якщо є невизначеність щодо інфікованого виду, або для лікування у разі інфікування в тих районах, де поширена резистентність до хлорохіну.
- Сплячі паразити (гіпнозоїти) зберігаються в печінці після лікування інфекції *P. Vivax* або *P. Ovale*: єдиним наразі ефективним препаратом для ліквідації гіпнозоїтів є примахін. Примахін більш ефективний у запобіганні рецидиву, якщо його приймати одночасно з хлорохіном.
- Примахіну слід уникати або призначати з обережністю пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G6PD), у яких він може спричинити важкий гемоліз.

- Примахін (для ерадикації гіпнозоїдів P.Vivax або P.Ovale) протипоказаний під час вагітності та годування груддю (поки не буде відомий статус G6PD дитини); після початкового лікування цих інфекцій вагітна жінка повинна приймати щотижневу профілактичну терапію хлорохіном до моменту пологів або припинення грудного вигодовування, коли можна розглянути можливість ліквідації гіпнозоїдів.

Гострий респіраторний дистрес синдром

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – це не кардіогенний набряк легень поєднаний із синдромом дифузного запалення легень, яким часто ускладнюються критичні захворювання. Діагноз ГРДС заснований на 3 критеріях (Берлінські дефініції 2011 року):

- Гострий початок (протягом 1 тижня)
- Двосторонні затемнення на **рентгені** органів грудної клітки які не повністю пояснюються випотом, ателектазом або збільшеними лімфатичними вузлами.
- Співвідношення P_{aO_2}/F_{iO_2} (артеріальний до вдихуваного кисню) ≤ 300 на позитивному тиску в кінці видиху (PEEP) або безперервному позитивному тиску в дихальних шляхах (CPAP) ≥ 5 см H₂O.
- Якщо немає факторів ризику для ГРДС, слід виключити гострий набряк легень внаслідок серцевої недостатності.

Але, у 2016р., для країн з низьким рівнем розвитку була запропонована Kigali-модифікація Берлінських критеріїв, у якій:

- Час і походження такі ж як і у Берлінському визначенні.
- запропоновано доповнити або замінити рентгенологічне обстеження грудної клітки **ультразвуковим скануванням**.
- Замінено P_{aO_2} на S_{aO_2} , як широкодоступний метод для визначення насичення киснем гемоглобіну відносно загального гемоглобіну у процентному відношенні. При цьому, відношення $S_{aO_2}/F_{iO_2} < 315$; відсутність вимоги наявного PEEP.
- **Основним клінічним критерієм розвитку ГРДС є стійка гіпоксемія з недостатньою реакцією на дихання киснево-повітряною сумішшю.**

Гіпоксемія- це зменшення напруги кисню в артеріальній крові нижче нормального рівню, але насичення киснем тканин суттєво не змінюється, поки P_{aO_2} не стає менше ніж 60 мм рт. ст., а S_{aO_2} – менше ніж 90%.

В нормі- P_{aO_2} -парціальний тиск кисню в артеріальній крові 75-100 мм.рт.ст, а S_{aO_2} - 94-100%. Стійка гіпоксемія, що виникає в результаті розвитку ГРДС лежить в основі гістотоксичної гіпоксії , мікроциркуляторно- мітохондріального дистресс синдрому та СПОН.

СТАДІЇ ГРДС:

- I стадія — $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 300$ мм рт ст - легкий ГРДС.
- II стадія — $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 200$ мм рт ст - помірний ГРДС.
- III стадія — $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 100$ мм рт ст - важкий ГРДС.

Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегової вентиляції та перфузії.

Патогенез.

Патогенез розвитку ГРДС є надзвичайно складним та до кінця не з'ясованим. Ми розглянемо патогенез розвитку ГРДС на прикладі грипу. Але, потрібно розуміти, що в цілому, основні етапи патогенезу при різноманітних етіологічних чинниках – однакові. Основними патофізіологічними механізмами розвитку гострого респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є:

- 1) Дифузне запалення альвеол (пневмоцитів 2-го типу) та ендотеліоцитів з подальшою ініціацією синдрому «цитокінового шторму»
- 2) Інтерстиційний набряк легень
- 3) Патологічне внутрішньолегове шунтування крові
- 3) «MicroCLOTS» синдром (мікротромбоз альвеолярного судинного русла з розвитком легеневої гіпертензії).

Процес проникнення вірусу грипу в клітини циліндричного епітелію верхніх дихальних шляхів та подальшої репродукції в них, супроводжується подіями які призводять до пошкодження, апоптозу та десквамації епітелію. При неускладнених інфекціях ці зміни епітелію дихальних шляхів тимчасові. Однак, при первинній вірусній пневмонії вірус також інфікує дистальні відділи легень: миготливий бронхіолярний епітелій, та пневмоцити типу II, що призводить до руйнування альвеол та розвитку їх структурної неповноцінності. Гіперзапальна імунна реакція легеневої тканини, яка виникає на інфекцію, характеризується швидкою проліферацією та підвищеною активністю Т-клітин, макрофагів та природних кілерів з вивільненням захисними клітинами різних біологічно активних речовин

та хімічних медіаторів запалення, які по механізму неконтрольованого позитивного зворотного зв'язку призводять до подальшої активації системи імунітету. Таке порочне коло викликає подальше руйнування тканин у осередку запалення та ураження альвеолярно-ендотеліального бар'єру. Середня товщина альвеолярної капілярної мембрани становить трохи більше 1 мкм. Вона включає один шар альвеолярного епітелію, базальну мембрану та один шар мікросудинного ендотелію легень. У деяких областях мембрана має товщину 200 нм. Загибель інфікованих епітеліальних клітин створює прогалини в моношарі альвеол та надає нововивільненим віріонам доступ до ендотелію легневих судин, навіть за відсутності явної вірусемії. Пряме вірусне ушкодження ендотелію з його подальшим дифузним запаленням супроводжується розвитком як мікро, так і макротромбозів, як в венозній, так і в артеріальній системі малого кола кровообігу. В кінцевому результаті, ураження легень внаслідок грипової інфекції призводить до підвищення проникності мікроциркуляторного русла легень, утворення інтерстиційного, а в подальшому і альвеолярного набряку та завершується гострою дихальною недостатністю.

Морфологічно, в основі ГРДС лежить дифузне альвеолярне пошкодження. Вперше описаний Катценштейном та його колегами, термін дифузне альвеолярне пошкодження (DAD) відноситься до гістопатологічних знахідок пошкодження альвеолярного епітелію та ендотеліальних клітин рідиною та клітинним ексудатом за наявності гіалінових мембран та/або фіброзу. DAD вже давно вважається характерною гістологічною знахідкою при ARDS.

Ці гістопатологічні зміни при ОРДС у часі розділяють на наступні фази:

1 ексудативна (рання) фаза , що триває 1-3 доби та характеризується відсутністю морфологічних змін у легнях або розвитком незначного інтерстиційного набряку та незначущою деструкцією альвеолоцитів.

2 рання проліферативна стадія (підгостра) , може тривати від кількох годин до 3-5 днів. Під час ранньої ексудативної та проліферативної фази виникає пошкодження ендотелію капілярів та епітелію альвеол, що приводить до порушення

анатомічної та фізіологічної цілосності альвеолярно-капілярного бар'єру. Внаслідок цього екссудат проходить у легеневу паренхіму і альвеолярний повітряний простір, викликаючи розвиток значного інтерстиційного набряку легень. Згодом приєднується і затоплення альвеол екссудатом. Морфологічно, ця стадія характеризується клітинною інфільтрацією легень, деструкцією альвеолоцитів II-го типу. У результаті пошкодження альвеолоцитів II типу, які відповідають за утворення сурфактанту, спостерігається порушення його синтезу та руйнування, відбувається спадіння альвеол, зниження розтяжності легень та значне внутрішньолегеневе шунтування.

У фізіології дихання під шунтуванням розуміють повернення десатурованої змішаної венозної крові з правих відділів серця в ліві без насичення киснем у легенях. Під час розвитку ГРДС в уражених легенях будуть водночас співіснувати зони де:

Перфузія буде помітно перевищувати вентиляцію, в тому числі і у повністю невентильованих відділах. Такі зони представлені разом як шунтований - «витрачений кровотік» (шунт справа наліво, з низьким вентиляційно-перфузійним співвідношенням)

Та області легенів, де вентиляція помітно перевищує перфузію, в тому числі і в зонах де перфузія легень повністю відсутня внаслідок внутрішньосудинної обтурації мікротромбами та спазму легневих судин через дію гіпоксії та деяких запальних медіаторів (тромбоксан, лейкотрієни та ендотелін) які в кінцевому результаті призводять до розвитку легеневої гіпертензії. Такі зони легень представлені разом як «витрачена» вентиляція» - мертвий простір, з високим вентиляційно-перфузійним співвідношенням

Разом, такі патологічно уражені відділи легень будуть представлені як області, що не беруть участь в альвеолярному газообміні.

Саме невідповідність між внутрішньолегеневою вентиляцією та перфузією, або ж - шунт і є відповідальними чинниками за підвищену венозну домішку та

артеріальну гіпоксемію. При цьому, підвищення фракції кисню в дихальній суміші газів, якою дихає пацієнт, може покращити оксигенацію лише в областях із низьким вентиляційно - перфузійним коефіцієнтом. Таким чином, виникає клінічна ситуація при якій артеріальна гіпоксемія нечутлива до глобального збільшення вентиляції та оксигенації.

3 пізня проліферативна стадія. Для цієї стадії характерне «опечінкування» легеневої тканини з утворенням гіалінових мембран, шунтуванням крові та подальшою деструкцією альвеол, капілярів і розвитком фіброзу.

4 стадія — стадія одужання або ж тяжких фізіологічних порушень. Характеризується розвитком «мармурової» легені в разі продовження патологічного процесу, коли на тлі масивного «опечінкування» легеневої тканини виникають крововиливи, поодинокі повітряні ділянки та ділянки запалення. На тлі множинних тромбів і товстих гіалінових мембран починається розростання сполучної тканини.

- Під час пізньої проліферативної фази в більшості пацієнтів відбувається відновлення легень: виводиться ексудат, замість нейтрофільної інфільтрації настає лімфоцитарна. Проліферують альвеолоцити II типу, що утворюють новий сурфактант і диференціюються в альвеолоцити I типу. Але попри такі поліпшення, у багатьох хворих зберігається задишка, тахіпное, гіпоксемія. У деяких пацієнтів, якщо проліферативна фаза запалення порушена або продовжена, ймовірніше за все, неочищені, нерозчинні білки які знаходяться в альвеолярному просторі та утворюють гіалінові мембрани, ініціюють утворення фіброзної тканини мезенхімальними клітинами, що в кінцевому підсумку призводить до довгострокових наслідків у вигляді фіброзного альвеоліту (фіброзна фаза). У разі приєднання гнійно-запальних ускладнень відбувається генералізація інфекції і розвивається сепсис. Саме сепсис та поліорганна недостатність і є основними причинами смерті приГРДС.

Лікування.

Лікування ГРДС, викликаного вірусом грипу, повинне проводитись згідно національних протоколів лікування цього захворювання, які постійно оновлюються з урахуванням нових наукових досягнень. Слід пам'ятати, що:

- 1 ефективного лікування ГРДС , тяжкого ступеню, на сьогоднішній день не існує.**
- 2 Рання діагностика та етіотропна терапія, бажано в перші два дні захворювання, сприяє упередженню розвитку тяжкого ураження легень, ГРДС, СПОН та смерті.**

Противірусні препарати для лікування грипу

| Назва | Дозування | Механізм дії | Міркування |
|--|--|---|--|
| Озельтамівір (пероральна суспензія або капсула) | Тривалість лікування 5 днів; вік <1 року, 3 мг/кг двічі на добу; вік ≥1 року і вага ≤15 кг, 30 мг двічі на добу; вага від 16 кг до 23 кг по 45 мг двічі на добу; вага від 24 кг до 40 кг по 60 мг двічі на добу; вага >40 кг, 75 мг двічі на добу; і дорослим по 75 мг двічі на добу | Пригнічує нейрамінідазу вірусу грипу; блокує вивільнення віріонів-потомків з інфікованих респіраторних епітеліальних клітин | Широко доступний у загальній формі; можна вводити ентерально через орогастральний або назогастральний зонди; рекомендований вагітним; рекомендовано пацієнтам, які перебувають на стаціонарному лікуванні; немає завершених повністю зареєстрованих плацебо-контрольованих досліджень; підвищений ризик нудоти або блювоти; для пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну або пацієнтів, які перебувають на діалізі, слід скоригувати дозування; можна давати для профілактики після впливу 1 раз на добу протягом 7 днів; і може мати меншу ефективність проти інфекцій вірусу грипу В |

| Назва | Дозування | Механізм дії | Міркування |
|-----------------------------------|--|---|--|
| Занамівір(порошок для інгаляцій) | Тривалість лікування 5 днів; вік ≥ 7 років по 10 мг (дві інгаляції) двічі на добу | Пригнічує нейрамінідазу вірусу грипу; блокує вивільнення віріонів-потомків з інфікованих респіраторних епітеліальних клітин | Менш доступний, ніж озельтамівір; протипоказаний людям з хронічними захворюваннями дихальних шляхів через підвищений ризик бронхоспазму; недостатньо даних для пацієнтів, які госпіталізовані; внутрішньовенний занамівір може бути доступний у деяких країнах; і ланінамівір (одноразова інгаляція) є спорідненим інгаляційним інгібітором нейрамінідази тривалої дії, схваленим для лікування грипу в Японії |

| Назва | Дозування | Механізм дії | Міркування |
|---|---|---|---|
| Перамівір (внутрішньовенне) | Тривалість лікування, разова доза шляхом внутрішньовенної інфузії; Дозування у віці від 6 місяців до 12 років= 12 мг/кг до 600 мг; і вік ≥ 13 років, 600 мг/добу | Пригнічує нейрамінідазу вірусу грипу; блокує вивільнення віріонів-потомків з інфікованих респіраторних епітеліальних клітин | Менш доступний, ніж озельтамівір; недостатньо даних для пацієнтів, які госпіталізовані |
| Назва | Дозування | Механізм дії | Міркування |
| Балоксавір (пероральна суспензія або капсули) | Тривалість лікування, разова доза; вік ≥ 5 років і вага < 20 кг, 2 мг/кг; вага від 20 кг до < 80 кг, 40 мг; і вагою | Інгібує кеп-залежну ендонуклеазу в кислотно-білковій субодиниці полімерази вірусної полімерази; блокує | Подібна клінічна користь до 5 днів озельтамівіру; значно знижує концентрацію РНК вірусу грипу у верхніх дихальних |

| | | | |
|--|---------------|---|--|
| | ≥80 кг, 80 мг | розмноження вірусу в інфікованих клітинах | шляхах після одноразового прийому; більша ефективність проти інфекції вірусу грипу В, ніж озельтамівір; зменшує деякі ускладнення у пацієнтів групи високого ризику; не рекомендується вагітним; не рекомендується як монотерапія людям з серйозним імунodefіцитом; одну дозу можна вводити як профілактику після контакту |
|--|---------------|---|--|

3. Призначення імуноотропної терапії не має чіткої доказової бази.

4. Антикоагулянтна терапія.

5. Киснева терапія. ЦІЛЬОВА МЕТА – досягнення SaO₂ 93 – 95%.

Види кисневої терапії:

- інсуфляція кисню через носові канюлі та звичайні маски. При такому способі доставки кисню - хворим засвоюється близько 30% від загального об'єму кисню.
- Подача кисню через маску з нереверсивним клапаном та накопичуючим мішком. При такому способі – хворий в змозі засвоїти до 70% від об'єму даного йому кисню.
- Високопоточна оксигенація – це метод подачі великих об'ємів кисню хворому за допомогою апарату ШВЛ, або інших пристроїв. Зазвичай високопоточна оксигенація розпочинається з подачі 30-50 літрів кисню за хвилину і може досягати 100 літрів. Як правило, середній об'єм кисню, при цьому методі, складає близько 40 літрів. Стабілізація кисневого стану при цьому досягається: 1) завдяки заповненню киснем мертвого простору, та можливості його колатеральної доставки до незатронутих альвеол з нормальним кровообігом. 2) Створенню незначного РЕЕР в дихальних шляхах

за рахунок великого потоку кисню. Недоліком цього методу є оксигенація майже 100% киснем, який має токсичний вплив на сурфактант, та сприяє утворенню гіалінових мембран.

- Неінвазивна вентиляція легень- біомеханічно більш сприятливий метод проведення кисневої ресусцитації, завдяки маневру РЕЕР та СРАР , за допомогою якого створюється можливість протискування кисню через потовщену альвеолокапілярну мембрану, що запобігає виходу рідини із судинного русла до інтерстиціального та альвеолярного простору. При цьому витрати кисню значно менші і не дивлячись на те, що можуть досягати 100% від хвилиного об'єму дихання , все ж, вони будуть складати лише 10-15 літрів за хвилину. А враховуючи можливі технологічні втрати – і того менше.
- При наявності показань хворі переводяться на штучну вентиляцію легень.

Положення на животі - найкращий маневр мобілізації альвеол.

Досвід інтенсивної терапії пацієнтів з вірусними позалікарняними пневмоніями має численні свідчення високої ефективності знаходження пацієнтів у положенні на животі не менше 12 годин на добу. Зміни положення тіла суттєво впливають на оксигенацію і, навпаки, якщо залишити пацієнта в одній позиції - швидко розвивається десатурація. Поліпшення системної оксигенації при поворотах тіла обумовлено перерозподілом рідини із задньо-базальних відділів легень та підвищенням їхньої повітряності, і таким чином, поліпшенням вентиляційно-перфузійних відносин.

- Призначення антибіотиків при підозрі на вторинну бактеріальну інфекцію після забору матеріалу на бактеріологічного дослідження. До отримання результатів бактеріологічного дослідження рекомендуються внутрішньовенне застосування антибіотиків з наступних груп: фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин); сучасні макроліди (klarитроміцин, азитроміцин, спіроміцин); амінопеніциліни захищені клавулановою кислотою; цефалоспоринові у комбінації з сульбактамом; цефалоспоринові III-IV покоління (як правило у комбінації з макролідами).

Після отримання результатів бактеріологічного дослідження матеріалу проводиться корекція антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості збудників.

Тестові завдання

1.Хворого, 35 років, третій день непокоїть багаторазове блювання без нудоти, частий пронос рясними випорожненнями, що мають вигляд «рисового відвару». Голос афонічний, акроціаноз, АТ 30/0 мм рт.ст., температура 35,8. Складки шкіри на животі довго не розправляється. Пальпація живота безболісна. Який діагноз найбільш вірогідний у хворого?

- A. **Холера**
- B. Сальмонельоз
- C. Харчова токсикоінфекція
- D. Шігеліоз
- E. Кампілолобактеріоз

2.Хворий 24 років, поступив у клініку у важкому стані, з частими рідкими випорожненнями у вигляді «рисового відвару», акроціанозом, АТ 40/10 мм рт.ст., з пониженим тургором шкіри, відсутністю сечовиділення. Клініка якого ускладнення описана вище?

- A. **Гіповолемічний шок**
- B. Інфекційно-токсичний
- C. Ниркова недостатність
- D. Гостра затримка сечі
- E. Гостра надниркова недостатність

3.Критеріями оцінки адекватності і ефективності терапії у хворого на важку форму холери з гіповолемічним шоком являються всі перераховані за виключенням

- A. **Нормалізація показників ЕКГ**
- B. Нормалізація пульсу та АТ
- C. Зникнення ціанозу, судом, блювоти
- D. Відновлення тургору шкірного покриву
- E. Нормалізація через 12-24 години після початку лікування діурезу

4.Корекція гіпонатріємії тяжкого ступеню вимагає застосування :

- A. Розчину Рінгера в дозі 20 мл/кг. маси тіла в/в за 30 хвилин
- B. Фізіологічного розчину в дозі 10 мл/кг маси тіла в поєднанні з манітом

C. 3% розчину хлориду натрію-150 мл за 20 хвилин

D. Реосорбілакту 200 мл протягом однієї години

E. Розчину «Регідрону» в об'ємі 2000 мл протягом доби

5. Цільове зростання рівню натрію крові у випадку корекції гострої гіпонатріємії 3-го ступеню має відбуватися зі швидкістю:

A. 5 ммоль/л протягом першої години та не більше 8 -10 ммоль/л протягом першої доби

B. Швидкість корекції гіпонатріємії не має принципового значення

C. Рівень натрію сироватки крові має бути скоригованим протягом перших 12 годин від початку лікування.

D. Корекція рівню натрію має відбуватись за період часу, який має бути не меншим за час від початку захворювання.

E. 3 ммоль/л щогодинно протягом перших 24 годин лікування.

6. У хворого, що знаходиться в стаціонарі з вірусним гепатитом В, відмічено погіршення стану, з'явилася загальмованість, посилилася жовтяниця, зменшилися межі печінки. Білірубін 248 мкмол/л, АЛТ -4,2 ммоль г/л, АСТ -4,8 ммоль/л, загальний білок 55 г/л, протромбін 46%. Який найбільш інформативний лабораторний показник тяжкості хвороби?

A. Протромбіновий індекс

B. Загальний білок

C. Білірубін

D. АЛТ

E. АСТ

7. Ознаками гострої печінкової недостатності є:

A. Раптове та швидко прогресуюче погіршення функції печінки у хворих у яких раніше не було діагностовано хронічного захворювання печінки, у строки захворювання до 26 тижнів у поєднанні з порушеннями плазмового гемостазу (МНВ >1,5 або подовженням протромбінового часу (ПЧ)) та будь-якого ступеню психічних змін- енцефалопатії.

- В. Стан, що знаходиться у дебюті ГПН у пацієнта без хронічного захворювання печінки у поєднанні з 2-3-кратним підвищенням рівня трансаміназ та жовтяниці з розвитком коагулопатії, але без жодних змін рівня свідомості.
- С. Раптове та швидко прогресуюче підвищення рівню білірубіну у хворих у яких раніше не було діагностовано хронічного захворювання печінки, у строки захворювання до 7 днів від початку захворювання.
- Д. Поєднання гіпербілірубінемії та підвищеного рівню трансаміназ з виявленим HbSAg в крові
- Е. Розвиток шлунково-кишкової кровотечі у пацієнта з гострим вірусним гепатитом.

8. У хворого 26 років, на тлі менінгококового менінгіту, під час надходження в стаціонар, раптово погіршав стан: знепритомнів. Об'єктивно: шкірні покриви блідо-сірого забарвлення, холодні, вологі, дихання часте, тиск 60/20 мм рт.ст., тахікардія.

Чим обумовлено погіршення стану?

- А. Інфекційно-токсичним шоком**
- В. Колапсом
- С. набряком мозку
- Д. Гострою наднирковозалозною недостатністю
- Е. Тромбгеморагічним синдромом

9. У хворого з сальмонельозом, на тлі високої лихоманки, болів в животі і рідкого стільця, раптово погіршав стан. Збуджений, тахікардія, прискорене дихання, блідість шкіряних покривів, тиск 85/60 мм рт.ст.. Чим обумовлено погіршення стану?

- А. Інфекційно-токсичним шоком**
- В. Гіповолемічним шоком
- С. Колапсом
- Д. набряком мозку
- Е. Гострою нирковою недостатністю

10. У хворого Д., 30 років, з проявами ІТШ спостерігається ціаноз, низький венозний тиск, низький АТ. З чого доцільно розпочинати інфузійну терапію

- A. Кристалоїдів**
- B. Вазоділятаторів
- C. Глюкози
- D. Альбуміну
- E. Реосорбілакта

11. Стан хворого важкий – температура 38,9°C, загальмований, менінгеальні знаки позитивні. На шкірі рясні висипання геморагічного характеру. Пульс -132 за/хвил., ЧД – 28 за/хвил., АТ – 60/40 мм рт.ст. Визначити ускладнення хвороби.

- A. Інфекційно-токсичний шок**
- B. Капіляротоксикоз
- C. Гостра ниркова недостатність
- D. набряк мозку
- E. Геморагічний інсульт

12. Робочий, 25 років, захворів гостро: температура 39°C, сильний головний біль, багатократна блювота. Об'єктивно: стан важкий, психомоторне збудження, стогне від головного болю. Ригідність м'язів потилиці і Керніга позитивні. Що потрібно зробити в першу чергу для уточнення діагнозу?

- A. Люмбальну пункцію**
- B. Загальний аналіз крові
- C. Рентгенографію черепа
- D. Ехоенцефалографію
- E. Комп'ютерну томографію головного мозку

13. У хворого К., 24 років, який поступив в клініку з гострою кишковою інфекцією спостерігається понижений АТ, тахікардія, незначна спрага, періодичні судоми, зменшення діурезу. Чим обумовлено дане захворювання?

- A. Гіповолемією**
- B. Гострою нирковою недостатністю
- C. Гострою серцевою недостатністю

D. Гіперкаліємією

E. Ацидозом

14. Для гіповолемічного шоку зміни яких біохімічних і лабораторних показників є найбільш характерними?

A. Підвищення гематокриту

B. Підвищення відносної щільності плазми крові

C. Гіпокаліємія

D. Метаболічний ацидоз

E. Все перераховане

15. У хворого з менінгококовим менінгітом на тлі високої лихоманки, головного болю і геморагічних одиничних висипань у вигляді «зірочок» з'явилося збудження, зниження АТ до 80/40 мм рт.ст., тахікардія, олігурія. Для якого ускладнення характерні ці симптоми?

A. Інфекційно-токсичний шок

B. набряк мозку

C. Гостра ниркова недостатність

D. Гіповолемічний шок

E. Гостра серцево-судинна недостатність

16. Хворому 30 років, рибалка. Госпіталізований на 2-й день хвороби. Скаржиться на лихоманку до 39°C, озноб, головний біль, біль в литкових м'язах. Стан середньої тяжкості. Жовтяничність склер. Печінка збільшена на 2 см, чутлива при пальпації, збільшена селезінка. Литкові м'язи хворобливі при пальпації. Діагноз?

A. Лептоспіроз

B. Вірусний гепатит

C. Інфекційний мононуклеоз

D. Паратиф

E. Геморагічна лихоманка

17. У хворого Д., 27 років, на тлі високої лихоманки, болів в литкових м'язах і поясниці, іктеричності склер і шкірних покривів спостерігається лейкоцитоз з

нейтрофільним зрушенням. У сечі – білок, лейкоцити, циліндри. Кількість сечі, що виділяється, зменшилася до 550 мл в добу. Як визначити дане ускладнення?

A. Гостра ниркова недостатність

B. Гостра затримка сечі

C. Інфекційно-токсичний шок

D. Сечокам'яна хвороба

E. Простатит

18. У хворого Д., 27 років, на тлі високої лихоманки, болів в литкових м'язах і поясниці, іктеричності склер і шкірних покривів спостерігається лейкоцитоз з нейтрофільним зрушенням. У сечі – білок, лейкоцити, циліндри. Кількість сечі, що виділяється, зменшилася до 550 мл на добу. Як визначити дане ускладнення?

A. Гостра ниркова недостатність

B. Гостра затримка сечі

C. Інфекційно-токсичний шок

D. Сечокам'яна хвороба

E. Простатит

19. У хворого Н., 32 років з геморагічною лихоманкою відносна щільність сечі рівна 1,005, осмолярний кліренс 1,1 натрія в сечі 60 ммоль/л, креатинін в крові підвищений в 2,5 разу. Як оцінити дані лабораторні показники?

A. Ренальна ниркова недостатність помірна

B. Ренальна ниркова недостатність виражена

C. Преренальна ниркова недостатність

D. Преренальна ниркова недостатність помірна

E. Преренальна ниркова недостатність виражена

20. У хворого лептоспірозом з гострою нирковою недостатністю олігурія тримається більше 48 годин. Біохімія крові: креатинін 350 мкмоль/л, сечовина 36 ммоль/л, рН крові 7,0. Яка подальша тактика лікаря?

A. Проведення замісної ниркової терапії

B. Збільшити рідину, що вводиться

C. Збільшити дозу фуросеміда

- D. Дати фуросемід з допаміном
- E. Ввести 10% кальцію глюконат

21. У хворого Н, 76 років впродовж 7 днів температура 38,5°-39,5°С. Скаржиться на сильний головний біль. Балакучий, ейфоричний. Обличчя гіпереміровано, одутле, виражена ін'єкція склер, не може висунути язик далі передніх зубів. На шкірі тулуба розеольозно-петехіальний висип. Укрові лейкоцити 18×10^9 , п-15, л-18, с- 52, м-15, СОЕ – 30 мм/год. Діагноз?

- A. Висипний тиф**
- B. Черевний тиф
- C. Бруцельоз
- D. Сепсис
- E. Малярія

22. Хворий Д., 19 років госпіталізований в клініку зі скаргами на температуру до 38°С, нездужання, болі в горлі при ковтанні. Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Слизова оболонка зіву помірно гіперемірована. На мигдалинах і передніх дужках везікули. З боку внутрішніх органів без патології. Діагноз?

- A. Герпетична ангіна ентеровірусної етіології**
- B. Ангіна, викликана простим герпесом
- C. Дифтерія
- D. Ангіна Симановського
- E. Катаральна ангіна

23. Хворий Л, 22 років, на тлі вірусного гепатиту відмічено наростання жовтяниці, появу тахікардії. На питання відповідає правильно, ослаблено зосередження, ейфорія, легкий тремор рук, гіперрефлексія. Як оцінити даний стан?

- A. Печінкова енцефалопатія**
- B. Загальноінтоксикаційний синдром
- C. Сопор
- D. Неврастенія
- E. Особливість характеру

24. У Хворого У., 34 років на тлі важкого перебігу менінгококового менінгіту, під час вступу до стаціонару спостерігається сплутана свідомість, психомоторне збудження, судоми і вираженість менингіальних знаків. Яке ускладнення дає подібну клініку?

- A. набряк мозку**
- B. Інфекційно-токсичний шок
- C. Гостра ниркова недостатність
- D. Гіповолемія
- E. Епілепсія

25. Хворий, якого вкусила собака, госпіталізований в стаціонар зі скаргами на біль в горлі, нудоту, субфебрильну температуру. Об'єктивно: шкіра волога, оротофобія, тахікардія, дихання поверхневе у вигляді судорожних зітхань, яке провокується сильним вітром, шумом, напругою скелетних м'язів. Діагноз?

- A. Сказ**
- B. Правець
- C. Істерія
- D. Ботулізм
- E. Ящур

26. У інфекційну лікарню через 5 днів після укусу коня поступив хворий зі скаргами на головні болі, слабкість, температуру до 39°C. Об'єктивно: на правому зап'ясті в області укусу рожистоподобне запалення. Діагноз?

- A. Сап**
- B. Бешиха
- C. Еризепілоїд
- D. Сепсис
- E. Содоку

27. ДВЗ –синдром найчастіше розвивається при:

- A. Менінгококовий сепсис**
- B. При грамнегативних інфекціях
- C. Ангінах

D. Пневмонії

E. Грипп

28. Для діагностики ДВЗ-синдрому найбільш доцільно використовувати усе, окрім:

A. Рівень анти тромбіну II

B. Загальні коагуляційні тести

C. Вміст розчинного фібрину і продуктів розпаду фібриногену у плазмі

D. Вміст у крові тромбоцитів і їх агрегатів з орієнтовною оцінкою функції клітин

E. Рівень антитромбіну III

29. Для 2 стадії ДВЗ синдрому характерно:

A. З'являються ознаки поліорганного пошкодження і блокади системи мікроциркуляції паренхіматозних органів , геморагічний синдром (петехіальний–пурпурний тип кровоточивості)

B. Симптоми основного захворювання і ознаки тромбогеморагічного синдрому (з переважанням проявів генералізованого тромбозу) , гіповолемія , порушення метаболізму

C. Ознаки полі органної недостатності і метаболічні порушення (гіпокаліємія, гіпопротеїнемія, метаболічний синдром за змішаним типом (петехії , гематоми, кровоточивість слизових оболонок , масивні шлунково-кишкові , легеневі, внутрішньочерепні та інші крововиливи у життєво важливі органи)

D. Основні вітальні функції і показники гемостазу поступово нормалізуються

E. Все перераховане не вірно

30. Лікування ДВЗ синдрому включає:

A. Все перераховане

B. Переливання свіжезамороженої плазми

C. Концентрат протромбінового комплексу

D. Тромбоконтрат

E. Жодне з перерахованого

31. Які види малярійних плазмодіїв викликають пізні рецидиви хвороби :

A. P. vivax і P. ovale

B. P. falciparum

C. P. vivax

D. P. ovale

E. Жодне з перерахованого

32. У хворого діагностовано тропічну малярію з проявами вираженої паразитемії ,тканевої гіпоксії і порушеннями мікроциркуляції , які обумовлені тим , що тропічна малярія протікає в :

A. В капілярах внутрішніх органів і ЦНС;

B. Тільки венозному руслі

C. Тільки в артеріальному руслі

D. В аорті та її гілках

E. В селезінці

33. У хворого клініка малярії. Який критерій оцінки важкості перебігу захворювання :

A. Усі перераховані

B. Декомпенсований ацидоз

C. Вираженість анемії

D. Циркуляторні порушення

E. Порушення свідомості

34. У хворого, при бувшого з Судану, лихоманка з ознобом і потовиділенням. Запідозрили малярію. Яке дослідження є абсолютно обов'язковим при підозрі на малярію?

A. Дослідження товстої каплі крові

B. РНІФ

C. ПЛР – зонди

D. РНГА

E. ELISA

35. При лікуванні малярійної коми обов'язкове до застосування:

A. Розчину маніту внутрішньовенно

B. Артесунату парентерально, а у разі його відсутності- хініну внутрішньовенно

- C. Кортикостероїдів у поєднанні з альбуміном
- D. Замінне переливання крові.
- E. Плазмаферезу.

37. У хворого з клінікою анафілактичного шоку розвинулись ознаки преренальної ниркової недостатності. Що входить до показників цієї патології?

- A. Усе перераховане**
- B. Зниження діурезу
- C. Підвищення вмісту сечовини
- D. Підвищення вмісту креатініну
- E. Знижений вміст натрію у сечі

38. Препаратом першої лінії та місцем його введення при лікуванні анафілаксії є:

- A. Преднізолон у дозі 10 мг/ кг внутрішньовенно
- B. Адреналін у дозі 0,5 мг в/м'язово у передньолатеральну поверхню стегна**
- C. Адреналін у дозі 0,5 мг в/венно крапельно
- D. Інфузійна терапія розчином Рінгера у дозі 30 мл/кг протягом 30 хвилин
- E. Дімедрол в/в у максимальній разовій дозі

39. При яких захворюваннях найчастіше розвивається ренальна ниркова недостатність ?

- A. Усе перераховане**
- B. Лептоспіроз
- C. Малярія
- D. Жовта лихоманка
- E. Крим-геморагічна лихоманка

40. Абсолютним показом для проведення гострого діалізу є:

- A. Рівень К -6,5– 7,0 ммоль/л та швидкий темп зростання концентрації калію (до 0,9 ммоль/л/добу)
- B. Зростання рівню сечовини протягом доби на 8-10 ммоль/л
- C. Декомпенсований метаболічний ацидоз (pH крові $< 7,2$; $\text{BE} > 15$ ммоль/л)
- D. Гіпергідратація та загроза розвитку набряку легень
- E. Усі відповіді вірні.**

41. У хворого з сальмонельозом розвинулась клініка преренальної ниркової недостатності.

Що в лікуванні є найбільш важливим на першому етапі?

- A. Стабілізація гемодинаміки і об'єму циркулюючої крові**
- B. Антибактеріальна терапія
- C. Серцево-судинні препарати
- D. Фуросемід
- E. Корекція гіперкаліємії

42. Для декомпенсованого оборотного ГВШ вірні всі твердження, окрім :

- A. Шоковий індекс 0,5**
- B. Свідомість сплутана
- C. Акроціаноз
- D. Олігоурія
- E. Гіпотонія, тахікардія, тахіпноє

43. Для ГВШ I ступеня (геморагійний шок) характерні :

- A. Крововтрата 15-25 % ОЦК, шоковий індекс 1,0**
- B. Крововтрата 10% ОЦК
- C. Шоковий індекс 0,5
- D. Блювання «кавовою гущею»
- E. Кровотеча з верхніх відділів ШКТ

44. ГВШ розвивається внаслідок втрати рідини при:

- A. Все перераховане**
- B. Значній кровотечі геморагійний шок
- C. Надмірних блюваннях та діареї
- D. Тривалій гектичній лихоманці
- E. Рясному потовиділенні

45. Діарейний синдром і блювання можуть бути причиною шоку:

- A. Дегідратаційного**
- B. Анафілактичного
- C. Інфекційного-токсичного

D. Кардіогенного

E. Травматичного

46. Патологічний стан, який розвивається внаслідок катастрофічного зменшення об'єму циркулюючої рідини та втрати електролітів, це :

A. Дегідратаційний шок

B. Анафілактичний шок

C. Інфекційно–токсичний шок

D. Травматичний шок

E. Кардіогенний шок

47. Декомпенсований оборотний ГВШ розвивається при:

A. Зниженні систолічного АТ нижче фільтраційного АТ

B. Підвищенні систолічного АТ

C. Зниженні діастолічного АТ

D. Підвищенні діастолічного АТ

E. При нормальному АТ

48. Оцінка індексу оксигенації в умовах країн з низьким рівнем розвитку може бути проведена орієнтуючись на:

A. Співвідношення SaO_2/FiO_2

B. Даних УЗО легень

C. По площі ураження легень, яка виявлена під час рентгенологічного обстеження органів грудної клітки

D. Співвідношення PaO_2/FiO_2 є обов'язковим

E. За даними КТ – обстеження.

49. Лікування ГРДС 3-го ступеню вимагає:

A. Штучної вентиляції легень

B. Застосуванні екстракорпоральної мембранної оксигенації

C. Прон позиції, щонайменше 12 годин на добу

D. У разі потреби проведення замісної ниркової терапії

E. Усі відповіді вірні

50. Кровотеча в порожнину кишківника при черевному тифі проявляється усім , окрім :

- A. Поява мелени з початку кровотечі**
- В. Поява мелени через кілька годин
- С. Зниження t
- Д. Гострий біль в животі
- Е. Блювання

51. Який симптом не характерний для перфорації кишківника при черевному тифі:

- A. Підвищення t**
- В. Гострий біль в животі
- С. Блювання
- Д. Кровотеча
- Е. Порушення моторики кишківника

52. У хворого 52 років, що повернувся з Індії, висока лихоманка, слабкість в ногах. Шкірні покриви бліді з сірим відтінком, дихає часто та шумно. АТ 60\20мм.рт.ст. Олігоурія. Чим обумовлений даний стан пацієнта?

- A. ІТШ**
- В. ГПМК
- С. набряком легень
- Д. Токсичною енцефалопатією
- Е. Дегідратацією

53. У хворого Д., 32 років, який 3 дні тому повернувся з Індії, висока лихоманка, слабкість в ногах, болі в правій паховій області, де пальпується конгломерат болючих, спаяних між собою лімфовузлів. Шкіра над конгломератом багряно-синюшного кольору. Ваш діагноз?

- A. Чума**
- В. Туляремія
- С. Банальний лімфаденіт
- Д. СНІД
- Е. Сибірська язва

54. У хворого Є., 32 років, лікар запідозрив бубонну форму чуми. Які методи дослідження можна використати для підтвердження діагнозу?

- A. Всі перелічені**
- B. РІФ
- C. Бактеріологічне дослідження крові
- D. Пункція бубону, бактеріоскопія пунктату
- E. РНГА

55. Препаратом вибору для лікування чуми ВООЗ рекомендує:

- A. Стрептоміцин**
- B. Еритроміцин
- C. Пеніцилін
- D. Метронідазол
- E. Цефтріаксон

56. Хворий М. 40 років, повернувся з Конго. Захворювання почалося гостро з ознобу, лихоманки. Падіння температури супроводжувалося потовиділенням. При мікроскопії мазка крові виявлений *Pl. falciparum*. Препаратом вибору в даному випадку є?

- A. Артемізин**
- B. Мефлохин
- C. Хінін
- D. Примахін
- E. Делагіл

57. Гемоглобінурійна лихоманка частіше всього виникає при малярії викликаній

- A. *Pl. falciparum***
- B. *Pl. ovale*
- C. *Pl. vivax*
- D. *Pl. malariae*
- E. При всіх видах збудника

58. У хворої з тяжким перебігом ВГВ на другий день знаходження в стаціонарі з'явилась загальмованість, дезорієнтація в просторі. Відповідає на питання з

затримкою. Зменшились розміри печінки. Неврологічно – ністагм, зниження сухожильних рефлексів, промахується в пальце-носовій пробі. Діагноз?

A. Гостра печінкова недостатність. Печінкова енцефалопатія, прекома II

B. ВГВ тяжкий перебіг

C. Гостра печінкова недостатність Печінкова енцефалопатія, прекома I

D. Гостра печінкова недостатність Кома I

E. Гостра печінкова недостатність Кома II

59. Хворий А., рибак, захворів гостро з підвищення температури тіла до 39 °С, різко вираженої загальної слабкості. Потім приєдналися інтенсивні болі в литкових м'язах, пальпація їх болюча. Шкіра та склери іктеричні, ін'єкція судин склер. Були носові кровотечі. В крові нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитопенія. Імовірний діагноз?

A. Лептоспіроз

B. Грип

C. Псевдотуберкульоз

D. Висипний тиф

E. Геморагічна лихоманка

60. У хворого, шахтаря за професією, виникло захворювання, що супроводжувалось лихоманкою, міалгіями, головними болями, загальною слабкістю, носовими кровотечами. З 3-го дня хвороби – пожовтіння шкіри та склер, з 5-го гіпотонія, олігурія. Назвіть причину, що викликала ниркову недостатність.

A. Ураження епітелію ниркових каналців

B. Зниження ОЦК

C. Тромбоз каналців нирок фібрином

D. Зниження фільтраційного тиску в клубочках

E. Блок ниркових каналців бактеріями

61. У хворого на фоні нормальної температури з'явилися рідкі випорожнення, які носили водянистий характер з білими пластівцями слизу. Пізніше приєдналася блювота фонтаном. При огляді температура 36,0 °С., тургор тканин знижений, живіт

безболісний, тони серця ослаблені, частий слабкий пульс. Найбільш імовірний діагноз.

A. Холера

B. Амебіаз

C. Шигельоз

D. Сальмонельоз

E. Ешеріхіоз

62. У хворого 30 років спостерігаються часті рідкі випорожнення. Обличчя бліде, шкіра та видимі слизові сухі. Пульс лабільний. Втрата ваги складає 3%. Встановлено попередній діагноз холера. З якого препарату потрібно починати рагідратацію в данному випадку?

A. Трисоль

B. Регідрон

C. Ацесоль

D. 5% розчин глюкози

E. 0,9% розчин NaCl

63. У хворого на холеру з багаторазовим блюванням і частими випорожненнями спостерігається сплутаність свідомості, глибокі запалі очі, холодні і ціанотичні кінцівки, різка блідість шкіри тулуба, відсутність сечовиділення. АТ 80\40мм.рт.мт., глухість тонів серця. Яке ускладнення розвинулось у хворого?

A. Дегідратаційний шок

B. Інфекційно-токсичний шок

C. Гостра наднирникова недостатність

D. Гостра серцева недостатність

E. Кардіогенний шок.

64. У хворого М., 36 років, декілька днів тому, після подорожі до Судану, з'явився озноб, підвищилася температура тіла до 39 °С., яка знизилася через декілька годин, що супроводжувалося рясним потовиділенням. Лабораторно – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, відносний лімфоцитоз, рівень глюкози – 1,8ммоль\л. Для якого захворювання характерні такі лабораторні данні?

A. Малярія

B. Черевний тиф

C. Бруцельоз

D. Сепсис

E. Геморагічна лихоманка

65. Хворий Н, льотчик, 42 років, повернувся із Сьєра-Леоне. Через 5 днів після повернення різко підвищилася температура до 39 °С., слабкість, болі в м'язах та суглобах, головні болі. Обличчя гіперемоване, одутле. При огляді хворого по тілу геморагічні крупно-плямисті висипання. Під час огляду виникла носова кровотеча. Ваш діагноз.

A. Лихоманка Ебола

B. Лептоспіроз

C. Малярія

D. Чума

E. Лихоманка Ласса

66. Хворий 60 років доставлений в клініку в тяжкому стані на 3-й день захворювання. Об'єктивно: температура 38,4 °С., знаходиться в стані сопору, шкірні покриви «мармурові», акроціаноз, кон'юктиви, слизові зіву гіперемовані. Дихання шумне, в кутах роту рожева піна. Над легеньми велика кількість середньо та крупнопузирчатих хрипів. АТ 90\50мм.рт.ст. сатурація 92% Ваш діагноз

A. Грип, набряк легень

B. Кардіогенний шок

C. Парагрип

D. Висипний тиф

E. Круп

67. Хворий Н, 35 років доставлений у ВРІТ інфекційної лікарні в тяжкому стані. Зі слів родичів, хворий повернувся із Конго 5 днів тому з приступами лихоманки через день. Об'єктивно – стан тяжкий, без свідомості, шкірні покриви бліді, ціаноз губ, шумне дихання, ригідність м'язів потилиці, гепатоспленомегалія. Ваш діагноз?

A. Малярійна кома

- В. ІТШ
- С. Печінкова кома
- Д. Тяжкий перебіг лептоспірозу
- Е. Плямиста лихоманка

68. Для етіотропної терапії лихоманки Марбург ефективним є препарат:

- А. Не існує**
- В. Ацикловір
- С. Ремантадин
- Д. Пеніцилін
- Е. Озельтамівір

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

ОСНОВНА ЛІТЕРАТУРА

1. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. — 4-е видання. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина» 2022,- 464 с.
2. Інфекційні хвороби /за ред. д. мед. н., проф. В. П. Малого, ак. НАМН України, д.мед.н. М.А. Андрейчина.- Львів: «Магнолія 2006», 2018. – 1373с.
3. Інфекційні хвороби /за ред О. А. Голубовської. Київ «Медицина», 2018. – 686с.
4. Епідеміологія /За редакцією прфесора Колеснікової І.П.– Вінниця: «Нова Книга», 2012. – 570с.
5. Атлас інфекційних хвороб / За ред. Андрейчина М.А. – Тернопіль, Вид. «Підручники і посібники».- 2017.- 287с.
6. Виноград Н.О. Спеціальна епідеміологія: навч. посіб. / Н.О. Виноград, З.П. Васишин, Л.П. Козак. – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 344 с

ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА

Септичний шок

1. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev.* 2016 Nov;274(1):330-353. doi: 10.1111/imr.12499. PMID: 27782333; PMCID: PMC5111634
2. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862-74. doi: 10.1038/nri3552. Epub 2013 Nov 15. PMID: 24232462; PMCID: PMC4077177
3. Preau, Sebastien et al. “Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review.” *Annals of intensive care* vol. 11,1 104. 3 Jul. 2021, doi:10.1186/s13613-021-00893-7
4. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD; ADQI XII Investigators Group. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014 Nov;113(5):740-7. doi:

- 10.1093/bja/aeu300. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25204700; PMCID: PMC6863743.
5. Bilben B, Grandal L, Søvik S. National Early Warning Score (NEWS) as an emergency department predictor of disease severity and 90-day survival in the acutely dyspneic patient - a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 Jun 2;24:80. doi: 10.1186/s13049-016-0273-9. PMID: 27250249; PMCID: PMC4890514
 6. van Galen LS, Dijkstra CC, Ludikhuize J, Kramer MH, Nanayakkara PW. A Protocolised Once a Day Modified Early Warning Score (MEWS) Measurement Is an Appropriate Screening Tool for Major Adverse Events in a General Hospital Population. *PLoS One.* 2016 Aug 5;11(8):e0160811. doi: 10.1371/journal.pone.0160811. PMID: 27494719; PMCID: PMC4975404.
 7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
 8. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(4):298-315.
 9. Liang H, Song H, Zhai R, et al. Corticosteroids for Treating Sepsis in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [published correction appears in *Front Immunol.* 2021 Nov 05;12:771779]. *Front Immunol.* 2021;12:709155. Published 2021 Aug 16. doi:10.3389/fimmu.2021.709155
 10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

Печінкова енцефалопатія: діагностика, невідкладна допомога.

- 1 EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure
- 2 Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>. Published Print: 2017-05

- 3 Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, Gupta SD, Krisch RE, Liaw YF, Okuda K, Acharya SK. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999 May;14(5):403-4. doi: 10.1046/j.1440-1746.1999.01905.x. PMID: 10355501.
- 4 Кучинська І., Дронов О., Цимбалюк Р., Уваров В. та Сотник І. (2020). Сучасні підходи до лікування гострої печінкової недостатності у дорослих (згідно з Клінічним практичним керівництвом EASL з лікування гострої (фульмінантної) печінкової недостатності 2018–2019 рр. у дорослих). *ЕКСТРЕНА МЕДИЦИНА*, 16 (2),101–110. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.2.2020.203154>
- 5 Mussbacher M, Brunthaler L, Panhuber A, Starlinger P, Assinger A. Till Death Do Us Part-The Multifaceted Role of Platelets in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 18;22(6):3113. doi: 10.3390/ijms22063113. PMID: 33803718; PMCID: PMC8003150.
- 6 Arshad MA, Murphy N, Bangash MN. Acute liver failure. *Clin Med (Lond).* 2020;20(5):505-508. doi:10.7861/clinmed.2020-0612.
- 7 CLINICAL PRACTICE GUIDELINES| VOLUME 77, ISSUE 3, P807-824, SEPTEMBER 2022. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. European Association for the Study of the Liver Published:June 17, 2022 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
- 8 Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07. 2006 р. № 430 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Анестезіологія та інтенсивна терапія"; Клінічний протокол «надання медичної допомоги хворим і постраждалим з гострою печінковою недостатністю».
- 9 Ichai P, Samuel D. Management of Fulminant Hepatitis B. *Curr Infect Dis Rep.* 2019;21(7):25. Published 2019 Jun 4. doi:10.1007/s11908-019-0682-9

- 10 Kumar G, Taneja A, Kandiah PA. Brain and the Liver: Cerebral Edema, Hepatic Encephalopathy and Beyond. *Hepatic Critical Care*. 2017;83-103. Published 2017 Aug 7. doi:10.1007/978-3-319-66432-3_8.
- 11 Закон України «Про внесення змін до деяких законів України, що регулюють питання трансплантації анатомічних матеріалів людині» Документ 1967-ІХ, чинний, поточна редакція — Прийняття від 16.12.2021

Гостра ниркова недостатність: діагностика, невідкладна допомога:

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-R212. doi:10.1186/cc2872.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012 *Kidney International Supplements* (2012) 2, 124–138; doi:10.1038/kisup.2011.38 KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
3. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(8):835-850. doi:10.1007/s00134-021-06454-7
4. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019;96(5):1083-1099. doi:10.1016/j.kint.2019.05.026
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07. 2006 р. № 430 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Анестезіологія та інтенсивна терапія"; Клінічний протокол «надання медичної допомоги хворим із гострою нирковою недостатністю»

Дегідратаційний шок: діагностика, невідкладна допомога

1. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(45):757-768. doi:10.3238/arztebl.2018.0757
2. Anigilaje EA. Management of Diarrhoeal Dehydration in Childhood: A Review for Clinicians in Developing Countries. *Front Pediatr.* 2018;6:28. Published 2018 Feb 23. doi:10.3389/fped.2018.00028
3. Seccombe A, Sapey E. What is the evidence base for fluid resuscitation in acute medicine? . *Clin Med (Lond).* 2018;18(3):225-230. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-225
4. BMJ best practice cholera Last updated: 21 Dec 2022
5. Taghavi S, Nassar Ak, Askari R. Hypovolemic Shock. [Updated 2022 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513297/>
6. Boissier F, Bagate F, Mekontso Dessap A. Hemodynamic monitoring using trans esophageal echocardiography in patients with shock. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):791. doi:10.21037/atm-2020-hdm-23
7. Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, et al. Shock - Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(2):102-113. doi:10.2174/1573403X15666181212125024
8. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet.* 2012;379(9835):2466-2476. doi:10.1016/S0140-6736(12)60436-X
9. Lacey J, Corbett J, Forni L, et al. A multidisciplinary consensus on dehydration: definitions, diagnostic methods and clinical implications. *Ann Med.* 2019;51(3-4):232-251. doi:10.1080/07853890.2019.1628352
10. Simmons J, Ventetuolo CE. Cardiopulmonary monitoring of shock. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(3):223-231. doi:10.1097/MCC.0000000000000407

Набряк-набухання головного мозку: діагностика та невідкладна допомога

1. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth*. 2020 Oct;34(5):741-757. doi: 10.1007/s00540-020-02795-7. Epub 2020 May 21. PMID: 32440802; PMCID: PMC7241587.
2. Tripathy S, Ahmad SR. Raised Intracranial Pressure Syndrome: A Stepwise Approach. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Jun;23(Suppl 2):S129-S135. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23190. PMID: 31485121; PMCID: PMC6707500.
3. Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008 May 14;5:10. doi: 10.1186/1743-8454-5-10. PMID: 18479516; PMCID: PMC2412840
4. Grände PO. Critical Evaluation of the Lund Concept for Treatment of Severe Traumatic Head Injury, 25 Years after Its Introduction. *Front Neurol*. 2017 Jul 4;8:315. doi: 10.3389/fneur.2017.00315. PMID: 28725211; PMCID: PMC5495987.
5. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Mar;36(3):513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26661240; PMCID: PMC4776312.
6. Svedung Wettervik TM, Lewén A, Enblad P. Fine Tuning of Traumatic Brain Injury Management in Neurointensive Care-Indicative Observations and Future Perspectives. *Front Neurol*. 2021 Feb 24;12:638132. doi: 10.3389/fneur.2021.638132. PMID: 33716941; PMCID: PMC7943830.
7. Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 30;12(12):CD010904. doi: 10.1002/14651858.CD010904.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 17;1:CD010904. PMID: 31886900; PMCID: PMC6953360
8. Balestreri M, Czosnyka M, Hutchinson P, Steiner LA, Hiler M, Smielewski P, Pickard JD. Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on

- severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit Care*. 2006;4(1):8-13. doi: 10.1385/NCC:4:1:008. PMID: 16498188.
9. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Mar;36(3):513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26661240; PMCID: PMC4776312
 10. Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol*. 2019 Nov;266(11):2878-2889. doi: 10.1007/s00415-019-09541-4. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563989; PMCID: PMC6803592
 11. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):647-666. doi:10.1007/s12028-020-00959-7
 12. PulmCrit- Neurocritical care of the comatose meningitis patient December 21, 2015 by Josh Farkas
 13. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021;101(4):1487-1559. doi:10.1152/physrev.00022.2020

Гострий респіраторний дистрес синдром: діагностика, невідкладна допомога

1. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722 “Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)” (у редакції наказу МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2122 “Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»”.
2. Наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762 «Про затвердження протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №852 від 10.04.2020
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від від 11.11.2021 року № 2495 Про внесення змін до протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

4. Sherren PB, Ostermann M, Agarwal S, Meadows CIS, Ioannou N, Camporota L. COVID-19-related organ dysfunction and management strategies on the intensive care unit: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):912-925. doi:10.1016/j.bja.2020.08.050
5. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1;201(11):1319-1320. doi: 10.1164/rccm.202004-1076ED. PMID: 32281885; PMCID: PMC7258630.
6. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. P-SILI as justification for intubation in COVID-19: readers as arbiters. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):156. Published 2020 Nov 18. doi:10.1186/s13613-020-00774-5
7. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-1102. doi:10.1007/s00134-020-06033-2
8. Chen, Sheng-Long et al. "Patterns of Deterioration in Moderate Patients With COVID-19 From Jan 2020 to Mar 2020: A Multi-Center, Retrospective Cohort Study in China." *Frontiers in medicine* vol. 7 567296. 3 Dec. 2020, doi:10.3389/fmed.2020.567296
9. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
10. Lazzeri C, Peris A. The Kigali modification of the berlin definition: a new epidemiological tool for ARDS?. *J Thorac Dis*. 2016;8(6):E443-E445. doi:10.21037/jtd.2016.03.84
11. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, Yuan X, Eltzschig HK. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2021 Feb 1;134(2):270-282. doi: 10.1097/ALN.0000000000003571. PMID: 33016981; PMCID: PMC7854846.

Малярійна кома: діагностика та невідкладна допомога:

1. Malaria prevention guidelines for travellers from the UK Ref: UKHSA publication gateway number GOV-14193
2. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CR. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res*. 2010;68(4):267-274. doi:10.1203/PDR.0b013e3181eee738
3. Medana IM, Day NP, Sachanonta N, et al. Coma in fatal adult human malaria is not caused by cerebral oedema. *Malar J*. 2011;10:267. Published 2011 Sep 17. doi:10.1186/1475-2875-10-267
4. Idro, R., Marsh, K., John, C. *et al*. Cerebral Malaria: Mechanisms of Brain Injury and Strategies for Improved Neurocognitive Outcome. *Pediatr Res* **68**, 267–274 (2010). <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181eee738>
5. Plewes K, Turner GDH, Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):69-77. doi:10.1097/QCO.0000000000000419
6. Newton CRJC, Hien TT, White N Cerebral malaria *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2000;**69**:433-441
7. Trivedi, S., Chakravarty, A. Neurological Complications of Malaria. *Curr Neurol Neurosci Rep* **22**, 499–513 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01214-6>
8. Terrie E Taylor, DO Treatment of severe malaria © 2023 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.
9. Wassmer SC, Taylor TE, Rathod PK, et al. Investigating the Pathogenesis of Severe Malaria: A Multidisciplinary and Cross-Geographical Approach. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(3 Suppl):42-56. doi:10.4269/ajtmh.14-0841
10. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, et al. Brain swelling and mannitol therapy in adult cerebral malaria: a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):349-355. doi:10.1093/cid/cir405

11. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CR. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res.* 2010;68(4):267-274. doi:10.1203/PDR.0b013e3181eee738
12. Kingston HWF, Ghose A, Rungpradubvong V, et al. Reduced Cardiac Index Reserve and Hypovolemia in Severe Falciparum Malaria. *J Infect Dis.* 2020;221(9):1518-1527. doi:10.1093/infdis/jiz568

Тяжкі алергічні реакції та невідкладна допомога при їх розвитку.

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. Published 2020 Oct 30. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
2. Whyte AF, Soar J, Dodd A, Hughes A, Sargant N, Turner PJ. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. *Clin Med (Lond).* 2022 Jul;22(4):332-339. doi: 10.7861/clinmed.2022-0073.
3. Ring J, Beyer K, Biedermann T, et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allergo J Int.* 2021;30(1):1-25. doi:10.1007/s40629-020-00158-y
4. Lee H, Kwon JW, Jeong YW, Lee C, Lee J. Pilot Project of Special Emergency Medical Service Team for Anaphylaxis in Gangwon-do, Korea: Results from an

- Online Questionnaire Survey. *J Korean Med Sci.* 2021;36(42):e258. Published 2021 Nov 1. doi:10.3346/jkms.2021.36.e258
5. Marone G, Genovese A, Varricchi G, Granata F. Human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Allergo J Int.* 2014;23(2):60-66. doi:10.1007/s40629-014-0007-3
 6. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):335-348. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.003
 7. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(45):757-768. doi:10.3238/arztebl.2018.0757
 8. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care.* 2018;22(1):174. Published 2018 Jul 6. doi:10.1186/s13054-018-2102-1
 9. De Backer D, Foulon P. Minimizing catecholamines and optimizing perfusion. *Crit Care.* 2019 Jun 14;23(Suppl 1):149. doi: 10.1186/s13054-019-2433-6. PMID: 31200777; PMCID: PMC6570631.
 10. Noel-Morgan J, Muir WW. Anesthesia-Associated Relative Hypovolemia: Mechanisms, Monitoring, and Treatment Considerations. *Front Vet Sci.* 2018;5:53. Published 2018 Mar 16. doi:10.3389/fvets.2018.00053
 11. Simmons J, Ventetuolo CE. Cardiopulmonary monitoring of shock. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(3):223-231. doi:10.1097/MCC.0000000000000407