МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

ЛОБОЙКО Костянтин Миколайович

УДК: 616.33 – 002.44:612.821.3] – 084:616.8 – 009.831

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ПРОФІЛАКТИКА СТРЕСОВИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ВИРАЗОК У ХВОРИХ В КОМАТОЗНОМУ СТАНІ

Спеціальність 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Лобойко К. М. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Науковий керівник ФЕСЕНКО Улболган Абдулхамітівна, доктор медичних наук, професор

Харків 2017

**АНОТАЦІЯ**

**Лобойко К.М. Профілактика стресових гастродуоденальних виразок у хворих в коматозному стані. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2017.

Метою дослідження була оптимізація профілактики стресових гастродуоденальних виразок у хворих у коматозному стані наслідок гострого порушення мозкового кровообігу шляхом застосування інтрагастрального рН-моніторингу. Проспективне дослідження включало 100 пацієнтів у стані коми на тлі мозкового інсульту з рівнем свідомості 5–8 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ) без виразкового анамнезу. Середній вік пацієнтів становив 63,2±13,1 років (чоловіки/жінки = 62/38). Ми виявили, що пацієнти у стані коми на тлі мозкового інсульту, які згодом померли, мали вищий рівень артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом перших трьох діб лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), порівняно з тими пацієнтами, які вижили. Рівень стрес-реакції у пацієнтів у стані коми на тлі мозкового інсульту був оцінений за плазмовим рівнем пролактину, кортизолу та глікемії вранці та ввечері. Статистично значуща різниця у ранковому рівні пролактинемії була виявлена між групами пацієнтів,які вижили та померлих (284,1±14,3 тa 219,2±15,7 мМО/л відповідно; р=0,04). Підвищений рівень кортизолу в плазмі та порушення циркадного ритму його секреції були виявлені у всіх пацієнтів. Гіперкортизолемія була більш вираженою у пацієнтів, які згодом померли, порівняно з тими,хто вижив. Рівень кортизолемії у пацієнтів, які згодом померлі, становив 1533,0±25,2 нмоль/л вранці та 1422,1±29,8 нмол/л ввечері. В групі пацієнтів,які вижили кортизолемія становила 787,2±30,8 нмоль/л вранці та 709,9±34,7 нмоль/л ввечері (між групове значення р<0,000001). Ми виявили зворотну кореляцію середньої сили між глибиною коми за ШКГ та ранковим рівнем кортизолу в плазмі: r = - 0,52; p < 0, 00001; та вечірнім: r = - 0,46; p < 0, 00001. Максимальний рівень глікемії за перший день перебування у ВІТ серед усіх пацієнтів становив 9,2±2,8 ммоль/л, мінімальний – 5,8±1,9 ммоль/л, та середньодобовий – 7,5±2,3 ммоль/л. Протягом п’яти діб рівень глікемії значно знизився та на п’яту добу перебування у ВІТ становив: максимальний рівень – 6,8±1,6 ммоль/л, мінімальний – 4,5±1,2 ммоль/л, середньодобовий – 5,7±1,4 ммоль/л (р<0,00001). Рівень глікемії був вищим у пацієнтів, які згодом померли, порівняно з вижившими. Міжгрупова різниця середньодобового рівня глікемії становила на перший день – 3,0 ммоль/л (р=0,03), на третий день – 1,8 ммоль/л (р=0,002), та на п’ятий день – 1,7 ммоль/л (р<0,00001).

Ми проаналізували динаміку інтрагастрального рН залежно від носійства Helicobacter pylori у пацієнтів у стані коми на тлі мозкового інсульту. Моніторинг інтрагастрального рН проводили за допомогою ацидогастрографа. У всіх пацієнтів проводили тест на наявність антитіл на Helicobacter pylori в калі: 11 пацієнтів мали позитивний результат цього тесту, та 89 пацієнтів - негативний. Різниця між цими групами в максимальному, мінімальному та середньодобовому рівні інтрагастрального рН була статистично незначущою на всіх етапах дослідження (р≥0,3).

Ми проаналізували рівень інтрагастрального рН в залежності від методу профілактики стресових гастродуоденальних виразок у пацієнтів у стані коми на тлі мозкового інсульту. Усі пацієнти отримували ентеральне годування через зонд. Медикаментозну профілактику стресових гастродуоденальних виразок призначали у 56 пацієнтів, які мали середньодобовий рівень інтрагастрального рН за першу добу < 2,5: група ГБ (n=18) отримували блокатор Н-2-гістамінових рецепторів, група БПП (n=38) отримували блокатор протонної помпи. У 44 пацієнтів (група ЕХ), які мали середньодобовий рівень інтрагастрального pH > 2,5 за першу добу, медикаментозну профілактику стресових гастродуоденальних виразок не призначали. Середньодобовий рН в групі ГБ становив за першу добу 2,4±0,44; на третю добу – 4,54±1,5; та на п’яту добу – 3,85±0,77. В групі БПП цей показник становив на першу добу 1,66±0,45; на третю добу – 5,9±1,43; та на п’яту добу – 5,37±1,44. В групі ЕХ середньодобовий інтрагастральний рН становив на першу добу 2,98±0,65; на третю добу – 3,41±0,45; та на п’яту добу – 3,45±0,5. Ми дійшли висновку про те, що ранне ентеральне годування у пацієнтів у стані коми з середньодобовим рівнем інтрагастральної рН>2.5 забезпечує оптимальний рівень інтрагастральної рН=2.5–4.0 без медикаментозної профілактики стресових виразок. Блокатори протонної помпи викликають більш виразне пригнічення кислотності шлункового вмісту, ніж блокатори Н-2-гістамінових рецепторів. Інтрагастральний рН-моніторинг є корисним в оцінці ефективності методів профілактики стресових гастродуоденальних виразок у пацієнтів у стані коми.

Летальність серед усіх пацієнтів становила 43%, в групі з позитивним результатом тесту на Helicobacter pylori – 63,6% (7/11), та з негативним результатом цього тесту – 40,4% (36/89), в групі ГБ та БПП – 50%, та в групі ЕХ – 34%. Пацієнти в основному помирали внаслідок набряку головного мозку на тлі основної патології. Клінічних проявів стресових гастродуоденальних виразок не було у жодного пацієнта. Клінічно незначні прояви стресових гастродуоденальних ерозій виявлені при патолого-анатомічному дослідженні у 9.7% пацієнтів у стані коми на тлі мозкового інсульту які згодом померли. Статистичний аналіз не виявив причинного зв’язку між розвитком гастродуоденальних ерозій та методом профілактики: χ2 = 0.269; критичний рівень для p <0.05 = 5.991. Співвідношення шансів для інцидентності стресових гастродуоденальних уражень в групі ГБ порівняно з групою ЕХ: OR=2.0; 95%CI=0.108–36.956; в групі БПП порівняно з групою ЕХ: OR=1.75; 95%CI=0.143–21.434; в групах ГБ+БПП порівняно з групою ЕХ: OR=1.826; 95%CI= 0.173–19.315. Співвідношення шансів між групами ГБ та БПП було меншим: OR=1.143; 95%CI=0.088–14.777. Усі 4 пацієнти,в яких виявлені стресові гастродуоденальні ерозій на розтині, не були носіями Helicobacter. Носійство Helicobacter pylori не мало причинної ролі в розвитку стресових гастродуоденальних ерозій: χ2 = 0.913, критерій χ2 з попрaвкою Йетса = 0.065 (p>0.05), білатеральний точний критерій Фішера = 1.0,сила зв’язку від слабкої до середньої.

**Ключові слова**: кома, гостре порушення мозкового кровообігу, стресова гастродуоденальна виразка, інтрагастральна рН, стрес-маркери, Helicobacter pylori.

**ANNOTATION**

**Loboyko K.M. The prophylaxis of stress-induced gastroduodenal ulceration in comatose patients. – A manuscript.**

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.30 – Anesthesiology and Intensive Care.– Kharkov National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2017.

The aim of the study was to determine the optimal method of gastric stress ulcer prophylaxis in comatose patients with brain stroke. The prospective study included 100 comatose patients with brain stroke with conscious level 5–8 by Glasgow Coma Scale (GCS) without gastric ulcer anamnesis. The average age was 63,2±13,1 years (male/female = 62/38). We concluded that the comatose patients with brain stroke who suspected to die during intensive care unit (ICU) stay have higher level of blood pressure and pulse rate during the first three days, compared to survived patients. The stress-response in comatose patients was evaluated analyzing plasma level of prolactin, cortisol in the morning and evening. The statistically significant difference was found in the morning prolactinemia between the group of survived and died patients (284,1±14,3 and 219,2±15,7 мIU/L respectively; р=0,04). The increased plasma level and affected circadian rhythm of cortisol were found in all patients. Hypercortisolemia was more excessive in patients, who died in ICU, than in survived patients. The level of cortisolemiae was in patients with lethal prognosis 1533,0±25,2 nmol/L in the morning and 1422,1±29,8 nmol/L in the evening. In survived patients the cortisolemia was 787,2±30,8 nmol/L in the morning and 709,9±34,7 nmol/L in the evening (intergroup р<0,000001). We found negative moderate correlation between GCS score and cortisolemiae in the morning: r = - 0,52, p < 0, 00001; and in the evening: r = - 0,46, p < 0, 00001. The maximal level of glycemia on the 1 day was 9,2±2,8 mmol/L, minimal – 5,8±1,9 mmol/L, and daily average – 7,5±2,3 mmol/L. During 5 days the glycemia decreased significantly up to: maximal – 6,8±1,6 mmol/L, minimal – 4,5±1,2 mmol/L, daily average – 5,7±1,4 mmol/L (р<0,00001). The glycemia was higher in patients with lethal prognosis, compared to survived ones. The intergroup difference in daily average glycemia was on the first day – 3,0 mmol/L (р=0,03), on the third day – 1,8 mmol/L (р=0,002), аnd on the fifth day – 1,7 mmol/L (р<0,00001).

We analyzed the dynamics of intragastric рН related to Helicobacter pylori test in comatose patients. Intragastric pH was measured using the acidogastrograph. In all patients were provided stool test for detecting antigens of Helicobacter pylori. 11 patients had positive results of stool test for Helicobacter pillory, and 89 patients had negative results. The intergroup difference in maximal, minimal and daily average level of intragastric pH was statistically insignificant at all study stages (р≥0,3).

We analyzed dynamics of intragastric рН related to stress ulcer prophylaxis method in comatose patients. All patients gave enteral nutrition throw tube. The medicamentous stress ulcer prophylaxis were provided in 56 patients having daily average intragastric pH < 2,5 at the 1 day: group HB (n=18) giving Н-2-histamine blocker agent, group IPI (n=38) giving ion pump inhibitor. In 44 patients with daily average intragastric pH > 2,5 at the 1 day no medicaments were used for stress ulser prophylaxis. The daily average intragastric pH in group HB was on the 1 day 2,4±0,44, on the 3 day – 4,54±1,5, and on the 5 day – 3,85±0,77. This parameter in the group IPI was on the 1 day 1,66±0,45, on the 3 day – 5,9±1,43, and on the 5 day – 5,37±1,44; and in the group EN: on the 1 day 2,98±0,65, on the 3 day – 3,41±0,45, and on the 5 day – 3,45±0,5. We concluded that the early enteral nutrition keeps the optimal level of intragastric pH. The ion pump inhibitors provide more potent inhibition of acidity of gastric content comparing to the Н-2-histamine blocker agents. The intragastric рН-monitoring is useful in evaluating of stress ulcer prophylaxis effectiveness in comatose patients.

The mortality among all patients was 43%, in the Helicobacter pylori positive group – 63,6% (7/11), and in the Helicobacter pylori negative group – 40,4% (36/89), in group HB and IPI – 50%, and in group EN – 34%. The patients died mainly due to brain swelling. There were no patients having the clinical manifestation of stress ulcer gastric bleeding. The clinically insignificant stress ulceration in gastroduodenal region was found in 9.7% of cadavers. There were no significant relation between the prophylaxis method and incidence of stress lesions: χ2 = 0.269; critical value at significance level p <0.05 = 5.991. The odds ratio for incidence of stress lesions in group HB comparing to group EN: OR=2.0; 95%CI=0.108–36.956; in group IPB comparing to group EN: OR=1.75; 95%CI=0.143–21.434; in groups HB+IPB comparing to group EN: OR=1.826; 95%CI= 0.173–19.315. The difference was less between groups HB and IPB: OR=1.143; 95%CI=0.088–14.777. All 4 patients having erosions were Helicobacter-negative, and in those not having erosions were 7/30 positive/negative results of test for Helicobacter pylori. The positive test for Helicobacter pylori has no predictive value in the incidence of stress gastroduodenal lesions: χ2 = 0.913, критерій χ2 adjusted Yeats = 0.065 (p>0.05), bilateral Fisher exact test = 1.0, the power connection from weak to average. The level of intragastric pH did not differ significantly between these two groups.

**Key words:** coma, brain stroke, hemodynamic parameters, gastroduodenal stress ulcer, intragastric рН, stress-markers, Helicobacter pylori.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Лобойко К.М. Результати інтрагастральної рН-метрії при різних варіантах профілактики стресових виразок у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Acta Medica Leopoliensia. - 2016. - №4. - С.27-31 (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
2. Лобойко К.М. Результати інтрагастральної рН-метрії та тесту на Helicobacter pylori у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М. // Вісник проблем біології і медицини. - 2016. - Випуск 4. - Т. 2(134). - С. 85-90.
3. Лобойко К.М. Показники гемодинаміки у коматозних пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу / Лобойко К.М. // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2017. - №1. - С.74-80.
4. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні ураження у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М., Борзенкова І.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Випуск 1(135). - С.204-211. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
5. Лобойко К.М. Стрес-реакція у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Клінічна хірургія. - 2017. - №4. - С46-48. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
6. Лобойко К.М. Стресова гіперглікемія у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2016. - №4 (77). - С.33-41. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
7. Лобойко К.М., Фесенко У.А. Спосіб профілактики стресових виразок та виразкових кровотеч у хворих в коматозному стані. Патент України на корисну модель. Пат. UA 91357 U GO1N 33/48. – Заявл. № u 2014 02468 від 12.03.2014. Опубл. 25.06.2014, Бюл. №12. Винахідники: Лобойко Костянтин Миколайович, Фесенко Улболган Абдулхамітівна. Патентовласник: ХНМУ. (*Дисертант особисто розробив спосіб профілактики стресових виразок та виразкових кровотеч у хворих в коматозному стані, проводив клінічну апробацію та оформив формулу винаходу*).
8. Лобойко К.М. Інтрагастральний рН-моніторинг в оцінці ефективності антисекреторних засобів у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М. // Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии: сборник материалов конференцій, Запорожье-Бердянск, 6-7 вересня 2012. - Запорожье-Бердянск, 2012. - Випуск 8. - С.39-40.
9. Лобойко К.М. Стрес-відповідь у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М., Фесенко У.А. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2013. - №2(д). - С.302-304. (*Дисертантом особисто зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено текст*).
10. Лобойко К.М. Профілактика стресових гастродуоденальних виразок у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Острые и неотложные состояния: матеріали VI Британо-Українського Симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу», Київ, 23-25 квітня 2014 р. – Київ, 2014. - С.53-54. (*Дисертантом особисто виконано лікування тематичних пацієнтів, зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів*).
11. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні виразки у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Гострі та невідкладні стани: матеріали IX Британсько-Українського Симпозіуму з анестезіології та інтенсивній терапії, Київ, 19-22 квітня 2017 р. – Київ, 2017. - №1/1. - С.58-59. (*Дисертантом особисто виконано лікування тематичних пацієнтів, зібрано клінічний матеріал, виконано статистичну обробку отриманих результатів*).

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ. | 13 |
| ВСТУП. | 16 |
| РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ СТРЕСОВИХ ВИРАЗОК У ПАЦІЄНТІВ У КОМАТОЗНОМУ СТАНІ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ). | 24 |
| 1.1. Епідеміологія гострого порушення мозкового кровообігу. | 24 |
| 1.2. Контроль та корекція параметрів гемодинаміки. | 27 |
| 1.3. Контроль глікемії. | 34 |
| 1.4. Причини та фактори, які сприяють розвитку гастродуоденальних стресових виразок. | 38 |
| 1.5. Основні напрями профілактики стресових виразок у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу. | 44 |
| 1.6. Інтрагастральний рН-моніторинг. | 48 |
| РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТ, ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. | 52 |
| 2.1. Характеристика пацієнтів та методів дослідження. | 52 |
| 2.2. Патологоанатомічні дослідження. | 56 |
| 2.3. Статистичні методи обробки результатів дослідження. | 60 |
| РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА СТРЕС-МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ В КОМАТОЗНОМУ СТАНІ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ. | 61 |
| 3.1. Динаміка плазмового рівня пролактину. | 61 |
| 3.2. Динаміка плазмового рівня кортизолу. | 64 |
| 3.3. Динаміка глікемії. | 70 |
| РОЗДІЛ 4. ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ У КОМАТОЗНОМУ СТАНІ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ. | 75 |
| 4.1. Динаміка систолічного артеріального тиску. | 75 |
| 4.2. Динаміка діастолічного артеріального тиску. | 80 |
| 4.3. Динаміка середнього артеріального тиску. | 82 |
| 4.4. Динаміка частоти серцевих скорочень. | 86 |
| РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ІНТРАГАСТРАЛЬНОГО РН-МОНІТОРИНГУ У ПАЦІЄНТІВ В КОМАТОЗНОМУ СТАНІ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ. | 90 |
| 5.1. Динаміка інтрагастрального рН серед усіх пацієнтів. | 90 |
| 5.2. Динаміка інтрагастрального рН в залежності від результату тесту на Helicobacter pylori. | 92 |
| 5.3. Динаміка інтрагастрального рН в залежності від методу профілактики стресових виразок. | 99 |
| РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ПОМЕРЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ. | 106 |
| 6.1. Результати патолого-анатомічного дослідження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки та аналіз факторів ризику стресових гастродуоденальних виразок. | 106 |
| РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ. | 116 |
| ВИСНОВКИ. | 134 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ. | 136 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ. | 137 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АВМ | артеріо-венозна мальформація |
| аСАК | аневризматичний субарахноїдальний крововилив |
| АТ | артеріальний тиск |
| АТд | артеріальний тиск діастоличний |
| АТс | артеріальний тиск систолічний |
| АТсер | артеріальний тиск середній |
| АТФ | аденозинтрифосфат |
| БПП | блокатори протонної помпи |
| ВІТ | відділення інтенсивної терапії |
| ВМК | внутрішньо-мозковий крововилив |
| ВООЗ | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВЧТ | внутрішньочерепний тиску |
| ГБ | блокатори Н-2-гістамінових рецепторів |
| ГПМК | гостре порушення мозкового кровообігу |
| ДПК | дванадцятипала кишка |
| ЕХ | ентеральне харчування |
| ІПП | інгібітори протонної помпи |
| МОЗ | міністерство охорони здоров'я |
| ТІА | транзиторна ішемічна атака |
| ЦВТ | центральний венозний тиск |
| ЦНС | центральна нервова система |
| ЧСС | частота серцевих скорочень |
| ШВЛ | штучна вентиляція легенів |
| ШКГ | шкала коми Глазго |
| ШКТ | шлунково-кишковий тракт |
| ADA | American Diabetes Association |
| AHA | American Heart Association |
| ATACH | Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage |
| С | Коефіціент пов'язаності Пірсона |
| C' | Нормоване значення коефіціенту Пірсона |
| CER | Абсолютний ризик в контрольній групі |
| EER | Абсолютний ризик в експериментальній групі |
| EN | enteral nutrition |
| GCS | Glasgow Coma Scale |
| HB | H-2-histamine blockers |
| H. Pylori | Helicobacter Pylori |
| IARC | Міжнародне агентство з дослідження раку |
| INTERACT | INTensive Blood Preasure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial |
| IPP | іnhibitors of proton pump |
| M | середне значення |
| m | помилка середнього значення |
| MALT | mucosa-associated lymphoid tissue |
| NaN | Not a Number – число з плаваючою комою |
| NMDA | N-methyl-D-aspartate |
| NNT | Number needed to treat |
| pH | potentio hydrogenii (сила водороду, водневий показник) |
| OR | Співвідношення шансів |
| RD | Разність ризиків |
| RR | Відносний ризик |
| RRR | Зниження відносного ризику |
| S | Стандартна помилка відносного ризику |
| Se | Чутливість |
| Критерій К | Критерій Чупрова |
| Sp | Специфічність |
| χ2 | χ-квадрат |
| Критерій V | Критерій Крамера |
| Критерій φ | Кутове перетворення Фішера |
| σ | стандартне відхилення |
| 95% ДІ (CI) | 95% довірчий інтервал |

**ВСТУП**

# Актуальність теми дослідження. Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) залишається однією з основних причин смертності та інвалідізації. Ці пацієнти потребують вартісного лікування у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) [159]. Основними напрямками лікування ГПМК є адекватна респіраторна терапія, контроль артеріального тиску (АТ), водно-електролітного балансу, профілактика стресових уражень шлунково-кишкового тракту, а також контроль глікемії та температури тіла [68, 94, 168, 204]. Дослідження з метою встановлення оптимального рівня АТ, глікемії, температури тіла, ролі та типу хірургічного лікування, а також потенційні нейропротективні стратегії досі тривають [64, 65, 86, 93].

# Будь-яка тяжка патологія в організмі людини запускає реакцію стрес-відповіді у вигляді активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. З одного боку така реакція має захисну та адаптаційну мету. Але шкідлива дія надмірної стрес-реакції викликає в організмі багато негативних ефектів: розвиток стресових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, затримка натрію, води в організмі, побічна дія гіперглікемії та інші. У коматозних пацієнтів внаслідок черепно-мозкової травми виявлені різноманітні зміни плазмового рівня стрес-гормонів [71, 92, 169]. Стосовно подібних гормональних змін у пацієнтів у комі іншого походження в літературі мало даних.

# Глікемію відносять до модифікованих параметрів вторинного ушкодження нейронів, до яких належать також артеріальний тиск, гази крові, інтракраніальний тиск, судоми, температура тіла. На відміну від первинного ушкодження нейронів внаслідок самої патології, ці фактори вторинного ушкодження є зворотними, тобто ми їх можемо контролювати. Причин стресової гіперглікемії на тлі гострого ушкодження мозку багато: нейро-гормональна та вегетативна реакція відповіді на ушкодження з масивним виділенням кортизолу, катехоламінів, цитокінів, які підвищують продукцію глюкози в печінці, також викликають інсулінорезистентність [22, 156, 177]. У пацієнтів з гострим ушкодженням головного мозку внаслідок інсульту або травми, небезпечними є епізоди як гіперглікемії, так і гіпоглікемії [90, 91].

# Пацієнти в коматозному стані є однією з категорій високого ризику виникнення стресових виразок, тому потребують профілактики цього ускладнення [4, 86, 204]. Стресовими гастродуоденальними виразками називають зазвичай гострі, частіше поверхневі й множинні виразкові ураження шлунка й дванадцятипалої кишки, що виникають при критичних станах. Інцидентність шлунково-кишкових кровотеч у критично хворих пацієнтів коливається біля 5% [160]. Не дивлячись на суперечливі дані щодо ефективності та безпеки препаратів для профілактики стресових виразок, їх отримують приблизно 75% пацієнтів в критичному стані [132]. Серед ризиків застосування препаратів групи блокаторів Н-2-гістамінових рецепторів та блокаторів протонної помпи наводять підвищений ризик розвитку нозокоміальної пневмонії та кардіоваскулярних ускладнень. Зниження кислотності шлункового вмісту під дією цих антисекреторних препаратів сприяють колонізації шлунку та глотки кишковою мікрофлорою [132, 163]. З іншого боку, у коматозних пацієнтів існує високий ризик аспірації шлункового вмісту до дихальних шляхів, від якого не гарантують ані інтубація, ані трахеостомія. При розвитку аспірації тяжкість ураження дихальних шляхів буде залежати від кількості та кислотності шлункового вмісту. Останнім часом одним з найкращих методів профілактики стресових виразок у критично хворих пацієнтів називають ранній початок ентерального харчування, який проводиться у коматозних пацієнтів крізь зонд [55].

# Важливими факторами, які сприяють розвитку уражень шлунково-кишкового тракту, є кислотність шлункового вмісту та інфікування Helicobacter pylori. Доведено, що носії цього мікробу в 6-8 разів частіше хворіють на рак некардіального відділу шлунку, ніж неінфіковані особи [130]. Helicobacter pylori є єдиним мікроорганізмом, який здатний вижити в кислому середовищі шлунку. Він має багато механізмів інвазивності для виживання та ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [127, 198]. Дуже важливу роль у вірулентності бактерії та в її здатності виживати в кислому вмісті шлунку грає секреція бактерією уреази — ферменту, що розщеплює сечовину з утворенням аміаку. Аміак нейтралізує соляну кислоту шлунку і забезпечує бактерії локальну підтримку комфортного для неї pH (близько 6-7). Також аміак викликає хімічне подразнення і запалення, а згодом і загибель клітин слизової оболонки шлунку. Екзотоксини Helicobacter pylori викликають вакуолізацію, пошкодження і загибель клітин слизової оболонки шлунку [127]. Безпосереднє вприскування в клітини слизової оболонки шлунку різних ефекторних білків (зокрема, продуктів гена cagA) викликають запалення, підвищення продукції інтерлейкіну-8, інгібування апоптозу і надмірний ріст певних типів клітин. Вважають, що саме цей механізм при гелікобактерній інфекції зумовлює гіперплазію парієнтальних (кислотоутворюючих) клітин шлунку, що призводить до гіперсекреції соляної кислоти і пепсину, і, зрештою, підвищення ймовірності раку шлунку [149, 198]. Дотепер залишається невизначеними оптимальний рН шлункового вмісту для профілактики стресових гастродуоденальних виразок, та роль носійства Helicobacter pilory в розвитку таких ушкоджень, що і визначає актуальність данного дослідження.

# Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету «Профілактика стрес-iндукованих уражень органів», номер держреєстрації 0113U002284.

**Мета** **дослідження:** оптимізація профілактики стресових гастродуоденальних виразок у хворих в коматозному стані шляхом застосування інтрагастрального рН-моніторингу.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі **завдання:**

1. Оцінити виразність стрес-реакції у пацієнтіву стані коми внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу шляхом аналізу плазмового рівня стрес-маркерів.
2. Проаналізувати гемодинамічний профіль у пацієнтіву стані коми внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу в залежності від прогнозу захворювання.
3. Провести порівняльний аналіз результатів інтрагастрального рН-моніторингу у пацієнтів в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу в залежності від результатів тесту на Helicobacter Pylori.
4. Дослідити результати інтрагастрального рН-моніторингу у пацієнтів в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу при різних методах профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту.
5. Визначити інцидентність стресових гастродуоденальних уражень у пацієнтіву стані коми, які померли, на тлі гострого порушення мозкового кровообігу та оцінити вплив кислотності шлункового вмісту, носійства Helicobacter Pylori, методів профілактики в їх розвитку.
6. Розробити метод профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту у коматозних пацієнтів унаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, який відрізняється індивідуалізованим підходом на ґрунті результатів інтрагастрального рН-моніторингу.

*Об’єкт дослідження:* гострі порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, ускладнені комою.

*Предмет дослідження:* кислотність шлункового вмісту, гемодинамічні параметри, плазмовий рівень стрес-маркерів, носійство Helicobacter Pylori, прогноз хвороби у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом у стані коми до та після застосування розробленого методу профілактики стресових гастродуоденальних виразок.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, патолого-анатомічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Впершена основі інтрагастрального рН-моніторингу вивчено стан кислотності шлункового вмісту у пацієнтіву стані коми внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, на підставі чого удосконалено методику профілактики стресових уражень шлунково-кишкового тракту. Доведено, що при вихідному рівні середньодобового значення інтрагастрального рН>2.5 пацієнти не потребують застосування медикаментозної профілактики стресових виразок, та раннє ентеральне годування забезпечує безпечний рівень інтрагастрального рН від 3.0 до 4.0. Доведено, що у пацієнтів з вихідним рівнем середньодобового інтрагастрального рН<2.5, блокатори Н-2-гістамінових рецепторів забезпечують середньодобовий рН шлункового вмісту на рівні 4.54-3.85, а блокатори протонної помпи – 5.90-5.37.

Доповнено наукові дані про реалізацію стрес-реакції у пацієнтіву стані коми внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, а саме доведено, що рівень стресових гормональних порушень більш виражений у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими,хто вижив, та глибина коми при надходженні до стаціонару має зворотну кореляцію з рівнем кортизолемії (r = - 0.52 – 0.46, p < 0, 00001).

У роботі вперше доведено, що рівень стресової гіперглікемії вище у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими, що виживають, різниця середньодобової глікемії між групами становила на першу добу – 3,0 ммоль/л (р=0,03), на третю добу – 1,8 ммоль/л (р=0,002), та на п'яту добу – 1,7 ммоль/л (р<0,00001).

Розроблено метод профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту пацієнтів у коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, який відрізняється індивідуалізованим підходом на основі результатів інтрагастрального рН-моніторингу.

Уточнено наукові дані про прогностичну цінність показників гемодинаміки, а саме: пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, які згодом померли, мають більш високий рівень артеріального тиску та частоти серцевих скорочень за перші три доби лікування, порівняно з пацієнтами, які виживають.

Доповнено наукові дані щодо інцидентності стресових гастродуоденальних ерозій, а саме: встановлено, що клінічно незначні прояви стресових ерозій при патолого-анатомічному дослідженні мають місце у 9.7% померлиху стані коми на тлі мозкового інсульту.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі результатів дослідження розроблено та впроваджено в клінічну практику новий спосіб профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту у коматозних пацієнтів внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, який відрізняється індивідуалізованим підходом на ґрунті результатів інтрагастрального рН-моніторингу. (Патент України на корисну модель «Спосіб профілактики стресових виразок та виразкових кровотеч у хворих в коматозному стані»).

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська міська лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О.І. Мещанінова», Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1, Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМНУ», м. Харків, Комунального закладу охорони здоров'я «Харківська обласна клінічна наркологічна лікарня», Військово-медичного клінічного центру Західного регіону, м. Львів. Матеріали дисертаційної роботи використовуються в лекціях та практичних заняттях із лікарями-інтернами, курсантами та студентами у Харківському національному медичному університеті та у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Наукову гіпотезу і тему дослідження розроблено спільно з науковим керівником, з яким обговорювалися отримані результати впродовж виконання роботи та остаточний варіант тексту дисертації. Здобувач особисто вивчав дані літератури, провів патентно-ліцензійний пошук, визначив мету та задачі дослідження. Клінічні дослідження проведені на базі Харківської обласної клінічної лікарні. Здобувачем особисто розроблена удосконалена методика профілактики стресових виразок та виразкових кровотеч у хворих в коматозному стані. Також здобувачем особисто проводились лікування тематичних хворих, інтрагастральна рН-метрія, хілак-тест. Крім цього здобувач особисто проводив оцінку гемодинамічних параметрів, забір зразків крові для лабораторних досліджень. Науковий аналіз результатів досліджень, оформлення друкованих праць за темою дисертації та написання тексту дисертації також проведені здобувачем особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлено та обговорено на науково-практичній конференції «Актуальні питання анестезіології і інтенсивної терапії» (6-7 вересня 2012 р., м. Бердянськ), VI національному конгресі анестезіологів України (18-21 вересня 2013 р., м. Львів), VI Британо-Українському Симпозіумі «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу» (24-25 квітня 2014 р. м. Київ), IX Британо-Українському Симпозіумі,присвяченому 60-річчю кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л.Шупика(19-22 квітня 2017 р.м.Київ),на засіданнях асоціації анестезіологів Харківської області. **Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 11 робіт, у тому числі 6 статей в фахових наукових виданнях (2 – самостійно), 4 тези (2 – самостійно) в матеріалах з’їздів та конференцій. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації**. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках, складається з вступу, огляду літератури, описання матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, ілюстрована 39 рисунками (1 сторінка) та 29 таблицями. Список використаної літератури містить 204 джерела, з них 38 кирилицею та 166 латиницею, що займає 24 сторінки.

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ СТРЕСОВИХ ВИРАЗОК У ПАЦІЄНТІВ У КОМАТОЗНОМУ СТАНІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

* 1. **Епідеміологія гострого порушення мозкового кровообігу**

Мозковий інсульт – це клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, які тривають 24 години і більше або призводять до смерті при відсутності інших (не судинних) причин [15].

В Україні щороку вперше хворіють на мозковий інсульт від 100 до 120 тис. жителів країни. Так, за даними офіційної статистики МОЗ України у 2011 році 110 753 людей перенесли інсульт і 39 692 з них померли. Показник захворюваності внаслідок мозкового інсульту склав у 2011 році 294,6 на 100 тис. населення, а показник смертності від інсульту – 86,6 на 100 тис населення. Більше третини усіх мозкових інсультів сталися у людей працездатного віку [23]. Інсульт залишається основною причиною інвалідизації населення країни. Тільки 10% хворих повертаються до роботи, 20% потребують сторонньої допомоги, у 30% розвивається порушення пам'яті та уваги. Ця проблема має велике соціально-економічне значення через те, що є тягарем для сім’ї хворого, значно знижуючи якість життя та працездатний потенціал оточуючих [97, 182, 200].

У Великобританії щорічно на інсульт хворіють 110 000 людей, та на транзиторну ішемічну атаку (ТІА) – 20 000 людей. Інсульт в цій країні є причиною 11% смертей. 900 000 людей живуть з наслідками інсульту та потребують сторонньої допомоги [181].

Геморагічний інсульт являє собою найбільш руйнівний тип інсульту, який вірогідно частіше призводить до смертності та тяжкої інвалідизації. Співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних в Україні складає від 4:1 до 3:1, в той час як у розвинутих країнах світу - від 7:1 до 4:1. Смертність протягом 30 днів після геморагічного інсульту складає від 30 до 55% [117].

Як свідчать дані офіційної статистики МОЗ України, від геморагічного інсульту щороку помирає від 14 000 до 15 000 жителів країни, що на 100 тис. населення становить 29,5 – 31,2 випадків. 65% хворих на геморагічний інсульт помирає впродовж гострого періоду захворювання. Найчастіше це люди молодого та середнього віку. Високою залишається інвалідизація внаслідок геморагічного інсульту, що потребує удосконалення системи реабілітації таких хворих [15].

До провідних етіологічних факторів геморагічного інсульту належать: гіпертонічна хвороба; симптоматична артеріальна гіпертензія (внаслідок наступних причин: вазоренальні; захворювання ендокринної системи; захворювання серця, аорти і великих судин); артеріальні церебральні аневризми, вроджені судинні мальформації (артеріо-венозні мальформації, кавернозні ангіоми); системні судинні процеси інфекційно-алергічної природи (геморагічні діатези, васкуліти); захворювання крові (лейкози, хвороба Верльгофа); церебральна амілоїдна ангіопатія; застосування антикоагулянтів, антиагрегантів [12, 116, 117, 148].

Артеріо-венозні мальформації (АВМ) у більше ніж половині випадків клінічно проявляються у вигляді інтракраніальних геморагій, у приблизно 35% хворих – епілептичним синдромом і до 10% випадків – за типом ішемічних порушень мозкового кровообігу внаслідок синдрому судинно-мозкового „обкрадання”. У середньому ризик крововиливу АВМ складає 2-3% на рік з рівнем летальності до 10%, а інвалідизації – до 30-40% [12, 126].

На відміну від досягнень у лікуванні ішемічного інсульту [14], методологічні підходи у визначенні найбільш ефективної тактики лікування геморагічного інсульту до теперішнього часу не набули бажаної одностайності. Не викликає сумнівів доцільність раннього хірургічного лікування хворих з внутрішньо-мозковими крововиливами (ВМК) аневризматичного генезу. Тактика ведення пацієнтів з гіпертензивними ВМК в основному носить підтримуючий характер, а втручання спрямовані на обмеження подальшого ушкодження головного мозку і запобігання супутнім ускладненям [126].

З урахуванням існуючих епідеміологічних даних проведення нейрохірургічного лікування в Україні щороку потребують від 4 до 5 тисяч хворих з ВМК і біля 4 тисяч хворих внаслідок розривів артеріальних аневризм головного мозку [15].

Дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) показали 10-ти разову відмінність рівнів щорічної захворюваності на аневризматичний субарахноїдальний крововилив (аСАК) у країнах Європи та Азії: від 2,0 випадків на 100 000 населення в Китаї до 22,5 випадків на 100 000 у Фінляндії [49]. Пізніше проведений систематизований епідеміологічний аналіз підтвердив високу захворюваність на аСАК у Фінляндії та Японії, низьку – в Південній і Центральній Америці, захворюваність в інших регіонах у середньому становить 9,1 на 100 000 населення [118]. В недавньому систематизованому огляді популяційних досліджень захворюваність на аСАК коливалася від 2 до 16 на 100 000 [202].В Україні щороку відбувається до 5 тисяч аневризмальних САК (при середньому показнику захворюваності 12 випадків/100 тис/рік на 45 мільйонів населення). Вважається, що в популяції Європейських країн в середньому 2-5% від усього населення мають асимптомні аневризми судин головного мозку [15].

Догоспітальна летальність при первинному крововиливі внаслідок розриву мозкових артеріальних аневризм складає 10-15%. Протягом трьох місяців після першого крововиливу без хірургічного лікування помирає до 50% хворих, а половина з тих, хто вижили, мають інвалідизуючі неврологічні порушення. Формування внутрішньомозкових гематом спостерігається у близько 20% хворих з розривами аневризм. Основна причина ускладнень аСАК обумовлена повторними розривами аневризм (до 25% протягом 2-х тижнів, до 50% протягом 6-ти місяців), при яких летальність досягає 70%. Іншим важливим фактором ускладнень є розвиток артеріального спазму, який спостерігається у близько половини хворих після розриву аневризм і призводить до летальних наслідків або глибокої інвалідизації у 10-15% випадків внаслідок вторинних ішемічних порушень. Своєчасне проведення хірургічного виключення аневризм з кровообігу дозволяє попередити повторні інтракраніальні геморагії і проводити активну інфузійну терапію, спрямовану на попередження артеріального спазму і його наслідків. Через 6 місяців після розриву аневризми ризик повторного крововиливу у хворих без хірургічного лікування складає 3% на рік. Асимптомні аневризми мозкових артерій мають ризик геморагії 1-2% на рік, а з симптомами іншими, ніж крововилив (мас-ефект, дистальна емболія) – до 6% на рік [15].

В Україні всі хворі з ГПМК підлягають терміновій госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги відповідно до статті 10 Закону України «Про екстрену медичну допомогу», від 5 липня 2012 року № 5081-VI [7]. Лікування пацієнтів з геморагічним інсультом повинно проводитись у спеціалізованих закладах охорони здоров'я, це зменшує летальність на 20% та інвалідність на 30% [15, 86].

Причинами недостатньої ефективності стаціонарної терапії в Україні є пізні строки госпіталізації хворих, відсутність необхідної нейровізуалізації і лабораторної діагностики, обмежена кількість спеціалізованих неврологічних відділень інтенсивної терапії, в яких була б сформована мультидисциплінарна медична бригада [24].

* 1. **Контроль та корекція параметрів гемодинаміки**

Головним фактором ризику розвитку мозкового інсульту є артеріальна гіпертензія, саме тому контроль рівня артеріального тиску (АТ) вважається одним з пріоритетних напрямів як профілактики, так і лікування інсульту [15, 94, 166, 204]. Підвищення АТ на 20/10 мм рт. ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних подій. Різке зниження АТ може призвести до погіршення стану пацієнта, тому через складність адекватного контролю темпів зниження АТ застосування антигіпертензивної терапії у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу на догоспітальному етапі у більшості випадків не рекомендоване. Рекомендований вітчизняним протоколом [15] рівень систолічного АТ (АТс) не вище ніж 220 мм рт.ст. та діастолічного АТ (АТд) – не вище ніж 120 мм рт.ст. При цьому рекомендовано повільне зниження АТ на 10-15% протягом години. Препаратами для зниження АТ, які рекомендує даний документ для до госпітального етапу є: альфа-адреноблокатори: урапідил; бета-адреноблокатори: есмолол, метопролол, лабеталол; інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ): еналаприл.

Запропоновані рекомендації настанов з лікування підвищеного АТ при спонтанному внутрімозковому крововиливі (ВМК) наступні [15]. Корекція підвищеного АТ передбачає в першу чергу адекватну анестезію та аналгезію для запобігання підвищенню АТ у відповідь на больові стимули. Після того для зниження АТ застосовують антигіпертензивні препарати. Якщо АТс > 200 мм рт.ст. або середній АТ (АТсер) > 150 мм рт.ст., слід розглядати активне зниження АТ з безперервною внутрішньовенною інфузією нікардипіну з частим моніторуванням АТ кожні 5 хв. Якщо АТс > 180 мм рт.ст. або АТсер > 130 мм рт.ст. та існує ймовірність підвищеного внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), то слід розглядати моніторинг ВЧТ та зниження артеріального тиску з використанням періодичного або безперервного внутрішньовенного введення нікардипіну при збереженні церебрального перфузійного тиску > 60 мм рт.ст. Якщо АТс > 180 мм рт.ст. або АТсер становить > 130 мм рт.ст. і немає підвищення ВЧТ, то слід розглядати доцільність помірного зниження АТ (наприклад, АТсер – 110 мм рт.ст. або цільового АТ 160/90 мм рт.ст.) з використанням перервної або безперервної внутрішньовенної інфузії нікардипіну для контролю АТ з проведенням клінічної оцінки стану пацієнта кожні 15 хв. Для зниження АТ можна також застосовувати внутрішньовенне введення бета-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, внутрішньовенних інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), магнію сульфат [187].

Вітчизняним протоколом [15] рекомендовано проведення агресивної корекції артеріальної гіпотензії (за наявності АТс < 120 мм рт.ст. або АТсер < 70 мм рт.ст.). З цією метою застосовують інфузійну терапію (розчини натрію хлориду, за відсутності гіпернатріємії; розчини колоїдів – 10-20% альбумін, розчини гідроксиетильованого крохмалю) під контролем центрального венозного тиску (ЦВТ), цільовий рівень < 60 мм вод.ст.; призначення вазопресорів (допамін, фенілефрин, норепінефрин).

Профілактика розвитку повторного інсульту передбачає також суворий контроль рівня АТ [184]. Рекомендований рівень АТ – не більше 140/80 мм рт.ст., а у пацієнтів з супутнім цукровим діабетом - не більше 130/80 мм рт.ст.[15].

Основні завдання інтенсивної терапії при аСАК полягають у забезпеченні контролю за системною гемодинамікою для мінімізації ризику повторного розриву аневризми та захисту мозку від вторинного ішемічного пошкодження. В період до виключення аневризми оптимальним можна вважати АТ 140 мм рт.ст. для запобігання повторного розриву аневризми та його наслідків; після виключення аневризми доцільно підтримувати більш високий рівень АТ. Серед факторів, що призводять до повторної кровотечі з аневризми, називають рівень АТс >160 мм рт ст. [50, 158]. Тому зниження АТс нижче цього рівня рекомендовано длязменшення ризику повторного розриву аневризми. Хоча в минулому для попередження розриву аневризми використовували керовану артеріальну гіпотензію, наразі отримано дані про потенційну небезпеку такого підходу та про підвищення ризику розвитку раннього й відстроченого неврологічного дефіциту [110].

Результати відкритого рандомізованого контрольованого дослідження INTERACT (INTensive Blood Preasure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial) [78], яке було проведене на 404 переважно китайських пацієнтах, продемонструвало тенденцію до зменшення відносного і абсолютного зростання обсягів гематоми при ранньому зниженні АТс до 140 мм рт.ст. протягом 1 години і підтримання протягом принаймні наступних 24 годин, порівняно з традиційною практикою з цільовим рівнем АТс = 180 мм рт.ст., як це рекомендовано в настановах Американської спільноти серця (American Heart Association – AHA) [96]. Крім того, не було ніякого перевищення неврологічного погіршення або інших несприятливих подій, пов'язаних з інтенсивним зниженням АТ, так само, як не було ніяких відмінностей між декількома оцінками клінічних результатів, включаючи інвалідність і якість життя між групами, хоча дослідження не було призначене для виявлення таких результатів [190].

В першій фазі дослідження ATACH-1 (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) [164], також було підтверджена доцільність і безпеку раннього швидкого зниження АТ при ВМК.Це дослідження використовувало зниження АТ на основі чотири-рівневої ескалації дози при внутрішньовенному введенні нікардипіну у 80 пацієнтів з ВМК. Результати другої фази дослідження ATACH-2 виявили підвищену інцидентність гострого ниркового ушкодження протягом першого тижня у пацієнтів з ВМК (об'єм <60 см3), з оцінкою за ШКГ < 5 балів, при підтриманні цільового АТс на рівні 110-139 мм рт.ст. протягом 4.5 годин після початку захворювання, порівняно з контрольною групою, де цільовий рівень АТс становив 140-179 мм рт.ст. (9.0% vs. 4.0%, P = 0.002). Смертність та неврологічний прогноз не відрізнялись між групами [121].

Хоча ці дослідження показали, що інтенсивне зниження АТ клінічно можливе і потенційно безпечне, цільове зниження АТ, тривалість терапії і питання, чи таке лікування покращує клінічні наслідки, залишаються неясними. Тому на сьогодні вважається , що у пацієнтів з ВМГ з АТс від 150 до 220 мм рт.ст. різке зниження АТс до 140 мм рт.ст., ймовірно є безпечним. Підвищення АТ сприяє підвищенню ризику повторного ВМК і наростанню перифокального набряку, що погіршує результат лікування [57, 58, 59, 60, 85].

Британські гайдлайни рекомендують у хворих на гострий інсульт корекцію АТ у випадках наявності хоча б одного з наступних проявів: гіпертонічна енцефалопатія, нефропатія, гіпертензивна серцева недостатність/інфаркт міокарду, диссекція аорти, пре еклампсія/еклампсія, інтрацеребральний крововилив з АТс > 200 мм рт.ст. Зниження АТ нижче рівня 185/100 мм рт.ст. рекомендовано тільки у кандидатів на тромболізис [181]

Доведено, що рівень систолічного АТ 120-128 мм рт.ст. та діастолічного АТ 65-70 мм рт.ст. у пацієнтів, які перенесли лакунарний інфаркт головного мозку, зменшує ризик повторних інсультів, тяжких судинних катастроф та смертності [39]. Нестабільність рівня АТ з частими піками протягом доби погіршує прогноз при інтракраніальних крововиливах. Деякі автори рекомендують з самого початку лікування досягти рівня систолічного АТ не вище 140 мм рт.ст. [61]. За іншими даними при ішемічному інсульті раннє зниження систолічного АТ нижче 130 мм рт.ст. асоціюється з погіршенням прогнозу. Але при цьому достеменно не доведено, що погіршення прогнозу обумовлено саме рівнем артеріального тиску, а не впливом іншого фактору або тяжкістю ураження мозку [64].

# [Fukuda](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fukuda%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26069262) K., et al.проаналізували перебіг первинного ішемічного інсульту у 2566 пацієнтів, які були госпіталізовані протягом 24 годин від початку хвороби. Автори показали, що варіабельність середнього артеріального тиску протягом підгострої фази (4-10 доби після початку інсульту) є незалежним предиктором незадовільного неврологічного статусу пацієнтів, який оцінювали через три місяці. При цьому дослідники виключили вплив таких побічних чинників, як вік, стать, фактори ризику, особливості інсульту, вихідна тяжкість, тромболітична терапія, антигіпертензивні засоби, і рівень середнього АТ. Аналогічні тенденції спостерігалися і для варіабельності діастолічного АТ. На противагу цьому, ніякого зв'язку не було знайдено між показниками варіабельності АТ під час гострої стадії хвороби та функціональним результатом лікування [73].

# За даними інших авторів високі показники систолічного, діастолічного та пульсового АТ протягом перших 48 годин після початку гострого ішемічного інсульту асоціюються поганим неврологічним прогнозом [105].

# Високий рівень АТ асоціюється з ризиком геморагічної трансформації ішемічного інсульту. В дослідженні Ko Y., et al., до якого включено 792 пацієнта з ішемічним інсультом, що потрапляли в стаціонар протягом 24 годин від початку захворювання, та не мали при надходженні геморагічної трансформації, aвтори проаналізували максимальний та мінімальний рівень АТ, різницю між ними та варіації АТ протягом перших 72 годин перебування в стаціонарі. У 8,8% пацієнтів розвинулась геморагічна трансформація ішемічного інсульту. Автори дійшли висновку про те, що не тільки абсолютний рівень АТ, а також і його варіабельність є предикторами геморагічної трансформації ішемічного інсульту. Ця закономірність була однаковою як у пацієнтів, яким проводилась тромболітична терапія, так і у тих, яким не проводилась [191].

Гіперінтенсивність білої речовини головного мозку часто зустрічається у літніх пацієнтів, та підвищує ризик деменції та інсульту. [Kokubo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kokubo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26671159) M., [et al.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitsui%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26671159) дослідивши 84 пацієнтів 65-75 років з артеріальною гіпертензією, без серцевої патології, з нормальним рівнем когнітивних функцій, без перенесеного інсульту виявили, що рівень систолічного артеріального тиску ≥125  мм рт.ст. в нічні години асоціюються зі збільшенням об'єму гіперінтенсивності білої речовини [111].

Liu C.H., et al. порівнювали результати лікування у пацієнтів з геморагічним та ішемічним інсультом, які надходили до стаціонару протягом трьох діб після початку захворювання. Аналізували неврологічний стан пацієнтів за модифікованою шкалою Rankin через рік, вартість лікування в залежності від вихідного рівня артеріального тиску. Пацієнти були розподілені залежно від вихідного рівня артеріального тиску при надходженні до стаціонару на три групи: група з високим АТ (рівень систолічного АТ ≥211 мм рт.ст., діастолічного АТ ≥111 мм рт.ст.), група з середнім АТ (систолічний АТ = 111–210 мм рт.ст., діастолічний АТ = 71–110 мм рт.ст.), та група з низьким АТ (систолічний АТ ≤110 мм рт.ст., діастолічний АТ ≤70 мм рт.ст.). Автори знайшли U-подібну залежність між рівнем артеріального тиску та результатом лікування і вартістю. Тобто, як високий, так і низький рівень артеріального тиску на початку інсульту асоціюються з тяжкістю інсульту, погіршує неврологічні наслідки та підвищує вартість лікування. Результати були аналогічними для ішемічного та геморагічного інсульту [120].

Опубліковані результати аналізу Ізраїльського національного реєстру пацієнтів з гострим інсультом та транзиторною ішемічною атакою за останню декаду, який включав 6177 пацієнтів старше 18 років (4382 – з ішемічним інсультом, 476 – з інтрацеребральною гематомою, 1227 – з транзиторною ішемічною атакою) [196]. Аналізували АТ при надходженні до стаціонару та антигіпертензивну терапію за 2004 та 2010 роки. Систолічний АТ при надходженні до стаціонару у пацієнтів з гострим інсультом у 2004 році в середньому становив 161 ± 29 мм рт.ст, та у 2010 році 153 ± 28 мм рт.ст. Схожі тенденції отримані у пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою. Частка пацієнтів, які отримували три або більше антигіпертензивних ліків до початку інсульту, збільшилась з 16,9% у 2004 році до 20% у 2010 році. У хворих з гострим інсультом, вищий рівень АТ при надходженні до стаціонару корелював з тяжкостю інсульту, з інвалідизацією при виписці та смертністю в стаціонарі. Частота випадків інвалідності при виписці зі стаціонару або смерті в стаціонарі знизилася з 71,3% у 2004 році до 64,8% у 2010 році. Підвищення систолічного АТ при надходженні до стаціонару на кожні 10 мм рт.ст. асоціювалось з підвищенням ризику виникнення інвалідності при виписці зі стаціонару або смерті в стаціонарі на 1,06. Автори роблять висновок про покращення результатів лікування хворих на інсульт та транзиторну ішемічну атаку [196].

Таким чином, контроль та корекція показників гемодинаміки є основним методом лікування та профілактики вторинних ушкоджень у пацієнтів з мозковим інсультом як геморагічного, так і ішемічного походження.

* 1. **Контроль глікемії**

Глікемію відносять до модифікованих параметрів вторинного ушкодження нейронів, до яких належать також артеріальний тиск, гази крові, інтракраніальний тиск, судоми, температура тіла. На відміну від первинного ушкодження нейронів внаслідок самої патології, ці фактори вторинного ушкодження є зворотними, тобто ми їх можемо контролювати. У пацієнтів з гострим ушкодженням головного мозку внаслідок інсульту або травми, небезпечними є епізоди як гіперглікемії, так і гіпоглікемії [90, 156].

Гіпоглікемія викликає метаболічну кризу, особливо в ушкоджених нейронах. Глюкоза є первинним енергетичним джерелом для нейронів в нормальному стані [183]. При ушкодженнях підвищується енергетичні потреби нейронів, тому вони стають більш чутливими до гіпоглікемії [75]. В таких випадках нейрони посилено поглинають лактат в якості альтернативного джерела енергії. Механізми такого енергозабезпечення ще не до кінця відомі [62, 76]. Навіть при нормальному рівні глюкози в крові, нейрони можуть відчувати її дефіцит, що називають нейроглікопенією [90]. Пацієнти в коматозному стані не демонструють клінічних ознак гіпоглікемії, тому у цієї категорії пацієнтів критично важливими є лабораторний контроль глікемії, та своєчасна корекція гіпоглікемії. Сучасне обладнання з постійним контролем рівня глікемії та автоматичною корекцією як гіпо-, так і гіперглікемії, за цільовим показником, залишається далекою мрією для нашої країни з низьким рівнем розвитку охорони здоров’я [192].

Гіперглікемія небезпечна для ушкодженого мозку, так як викликає порушення мікроциркуляції, підвищує прохідність гематоенцефалічного бар’єру та провокує запалення [110, 131, 193]. До шкідливої дії гіперглікемії на рівні головного мозку відносять активацію оксидативного стресу, запального каскаду, тканинного ацидозу, порушення ендотеліальної функції, підвищення прохідності гемато-енцефалічного бар’єру. Стимуляція NMDA-рецепторів погіршує мікроциркуляцію, церебральну перфузію, та активує апоптоз нейронів [108, 193]. На системному рівні гіперглікемія підвищує осмолярність крові, стимулює діурез, призводячи до гіповолемії, а також викликає запальну реакцію та імуносупресію, що сприяє розвитку сепсису та органної дисфункції [131].

Інцидентність стресової гіперглікемії на тлі гострого ушкодження мозку становить приблизно 40% [91]. Але спроби інтенсивної інсулінової терапії з вузьким цільовим коридором глікемії призвели до підвищення смертності, інфекційних ускладнень та епізодів гіпоглікемії серед пацієнтів з різною патологією, що стало обґрунтуванням більш ліберальних рекомендацій щодо рівня глікемії [47, 48, 81, 94, 95, 96].

На рівень глікемії протягом дня впливає багато факторів, таких як біль, лихоманка, стрес, втручання та ліки. Широкі варіації глікемії можуть бути предиктором поганого прогнозу, корелюючи з тяжкістю інсульту та виразністю оксидативного стресу [135]. Причиною гіперглікемії у пацієнтів з гострим ушкодженням мозку може бути також висококалорійна дієта, інфузія глюкози, введення вазоактивних препаратів (допамін, норадреналін), кортикостероїдів [91].

Високий рівень глюкози в крові на момент госпіталізації прогнозує підвищений ризик смертності та поганого результату у пацієнтів з і без діабету і ВМК [45, 106, 152]. Рандомізоване дослідження, що показує поліпшення результатів з жорстким контролем глюкози (у діапазоні від 80 до 110 мг/дл) за допомогою введення інсуліну в основному під час інтенсивної хірургічної терапії пацієнтам, [123] призвело до збільшення використання цієї терапії. Однак, більш пізні дослідження показали збільшення частоти системної та церебральної гіпоглікемії і, можливо, навіть збільшення ризику смертності у пацієнтів, які отримували цей режим [112, 124, 125, 197].

При контролі рівня глікемії вітчизняний протокол [15] рекомендує у хворих на цукровий діабет підтримувати незначну гіперглікемію до 8-8,5 ммоль/л, та уникати гіпоглікемії< 2,5 ммоль/л.

У пацієнтів, оперованих з приводу аневризм головного мозку, інтраопераційна гіперглікемія була пов’язана зі зниженням когнітивних функцій та змінами у загальному неврологічному статусі у віддаленому періоді. Цей зв'язок мав місце при звичайних для хірургічної практики ступенях гіперглікемії, а вплив на когнітивну функцію виявлявся за концентрацій глюкози > 129 мг/дл, на розвиток неврологічного дефіциту – при концентраціях глюкози > 152 мг/дл [107].

У людей, як і в дослідженнях на тваринах, виявлено зв'язок між підвищеною концентрацією глюкози в крові та поганими наслідками ішемічного пошкодження мозкової тканини [46, 134] Механізми, що зумовлюють цей зв'язок, не установлені. Аналіз лікування пацієнтів з аСАК в теперішній час та історичного контролю для порівняння агресивного і стандартного лікування гіперглікемії показує те, що ефективний контроль глюкози після аСАК достовірно зменшує ризик несприятливих наслідків [173]. Разом з тим, у пацієнтів з тяжким аСАК грубі енергетично-метаболічні розлади у мозку та зростання співвідношення лактату-пірувату можуть виникати навіть за нормальних рівнів глюкози в сироватці крові [184]. Ретельний контроль за рівнем глюкози в крові і уникнення стану гіпоглікемії можна розглядати в якості складового компоненту інтенсивної терапії пацієнтів з аСАК.

Вітчизняний протокол рекомендує у пацієнтів з аСАК підтримувати рівень глюкози в крові 6-8 ммоль/л, та за умови агресивного зниження рівня глюкози за допомогою інсуліну, уникати гіпоглікемії (< 3 ммоль/л), яка є більш небезпечною для мозку [15].

Британські гайдлайни рекомендують підтримувати рівень глікемії 4-11 ммоль/л у хворих на гострий інсульт [181].

Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) рекомендує цільовий рівень глікемії від 140 до 180 мг/дл (7,8 – 10 ммоль/л) для госпіталізованих пацієнтів, але тут немає окремої рекомендації для пацієнтів з гострим ушкодженням мозку [47]. Рекомендації американської асоціації кардіологів (American Heart Association): при ішемічному інсульті рекомендовано запобігати епізодам гіпоглікемії нижче 60 мг/дл [48], цільовий рівень глікемії від 140 до 180 мг/дл (7,8 – 10 ммоль/л); при субарахноїдальному крововиливу суворий контроль глікемії немає суттєвого значення; при інтракраніальних гематомах рекомендовано запобігати і гіпо- і гіперглікемії [96]. Європейська організація з інсульту (European Stroke Organization) рекомендує цільовий рівень глікемії при ішемічному інсульті та субарахноїдальному крововиливі – нижче 180 мг/дл [133, 145], при інтракраніальній гематомі – нижче 185 мг/дл [81].

У корекції глікемії у пацієнтів з гострим ушкодженням головного мозку важливу роль відіграє адекватне харчування, що в більшості випадків можна проводити ентеральним шляхом крізь зонд. Потрібно забезпечити 30 ккал/кг добової потреби в енергії, 25% з якої повинні становити жири [133]. Вітчизняний протокол надання допомоги хворим на мозковий інсульт рекомендує проведення повноцінного якісного харчування (при необхідності через назогастральний зонд) з забезпеченням енергією – 3000-3500 ккал на добу [15].

* 1. **Причини та фактори, які сприяють розвитку гастродуоденальних стресових виразок.**

Стресовими гастродуоденальними виразками називають зазвичай гострі, частіше поверхневі й множинні виразкові ураження шлунка й дванадцятипалої кишки, що виникають при критичних станах. Інцидентність шлунково-кишкових кровотеч у критично хворих пацієнтів коливається біля 5% [160]. В патогенезі розвитку стресових виразок грає роль багато механізмів: порушення моторики та мікроциркуляції, зниження імунного захисту слизової оболонки, гіперсекреція хлористої кислоти, а також генетичні, конституціональні особливості організму. Значну роль в цьому процесі може вигравати і мікробний фактор – Helicobacter pylori [18].

*Роль стрес-реакції*

Будь-яка тяжка патологія в організмі людини запускає реакцію стрес-відповіді у вигляді активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. З одного боку така реакція має захисну та адаптаційну мету. Але шкідлива дія надмірної стрес-реакціївикликає в організмі багато негативних ефектів: розвиток стресових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, затримка натрію, води в організмі, побічна дія гіперглікемії та інші. Відсутність свідомості у пацієнта не захищає його організм від шкідливої дії стрес-реакції. У пацієнтів у коматозному стані внаслідок черепно-мозкової травми виявлені різноманітні зміни плазмового рівня стрес-гормонів [92, 169]. Для описання даних гормональних дисбалансів деякі автори використовують красномовні фрази, наприклад: «транзиторний та пролонгований стан хронічного стресу», «стан хронічної тривоги» [71]. Стосовно подібних гормональних змін у пацієнтів в комі іншого походження в літературі мало даних.

На тлі критичного стану активація гіпоталамо-гіпофизарно-адреналової системи викликає гіперпродукцію катехоламінів, які в свою чергу викливають вазоконстрикцію та сприяють ішемії; кортикостероїдних гормонів і гістаміну, які сприяють послабленню захисних властивостей слизового бар'єру шлунку [10].

Про роль стресу в розвитку уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту свідчать останні вітчизняні дані на тлі військових подій на сході нашої країни. Ерозивні зміни у шлунку та дванадцятипалій кишці знаходять у 30 – 40 % військовослужбовців, які приймали участь в бойових операціях. Частота ерозивної форми гостро-езофагальної рефлюксної хвороби зростає з 16 до 32 %, а у 60 – 80 % поранених мають місце ерозивно-виразкові ураження, нерідко – з кровотечею [18].

Протягом декількох годин з початку дії стресорного фактора, в тілі та на дні шлунку з'являються множинні дефекти слизової діаметром 1-2 мм з перифокальним запаленням, які кровоточать. На 4-5 доби ураження розповсюджуються на усі відділи шлунку, дистальний відділ стравоходу та на дванадцятипалу кишку. Інколи ці ерозії зливаються, утворюючи значні дефекти слизової діаметром 1-3 см. Стресові ураження найчастіше знаходять в ділянках секреції кислоти, тобто в області дна та тіла шлунку. Стресові виразки не мають періульцерозного запального валика, який має місце при хронічних виразках [18]. На сьогодні досліджується роль стресорного фактору в розвитку і панкреатиту, але механізм його розвитку поки що не до кінця зрозумілий [11, 17, 185].

*Роль кислотного фактора*

Підвищення секреції хлоридної кислоти та пепсину має місце при всіх критичних станах, навіть у пацієнтів з пониженою кислотністю до розвитку критичного стану. Частково це пояснюють активацією парасимпатичного відділу автономної нервової системи, а також порушенням моторики. Солі жовчних кислот, потрапляючи до шлунку при дуодено-гастральному рефлюксі, порушують секрецію бікарбонату, знижують в'язкість та еластичність слизового гелю, градієнт рН [10].

Агресивна роль кислотного фактора в розвитку стресових виразок признається багатьма дослідниками. Саме тому основна стратегія профілактики та лікування цієї патології ґрунтується на кислото-знижувальній терапії [6]. Підтримка оптимального інтрагастрального pH забезпечує зниження протеолітичної активності внаслідок інгібування перетврорення пепсиногену в пепсин (при pH > 4) і агрегації тромбоцитів (при рН > 6) [11, 19].

Гіперсекреція хлористоводневої кислоти у шлунку викликає закиснення вмісту дванадцятипалої кишки (ДПК). Рівень рН у ДПК нижче за 4.0 призводить до інактивації панкреатичних ферментів. Разом зі зниженням продукції бікарбонатів підшлунковою залозою такий стан сприяє розвитку панкреатиту, та навіть ульцерогенезу, що пов’язано переважно зі стресовими впливами на слизову оболонку гастродуоденальної зони та порушеннями мікроциркуляції [19].

*Роль Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori є єдиним мікроорганізмом, який здатний вижити в кислому середовищі шлунку. Він має багато механізмів інвазивності для виживання та ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [127, 151, 198]. Дуже важливу роль у вірулентності бактерії і в її здатності виживати в кислому вмісті шлунку грає секреція бактерією уреази – ферменту, що розщеплює сечовину з утворенням аміаку. Аміак нейтралізує соляну кислоту шлунку і забезпечує бактерії локальну підтримку комфортного для неї pH (близько 6-7). Також аміак викликає хімічне подразнення і запалення, а згодом і загибель клітин слизової оболонки шлунку. Екзотоксини Helicobacter pylori викликають вакуолізацію, пошкодження і загибель клітин слизової оболонки шлунку [127]. Безпосереднє вприскування в клітини слизової оболонки шлунку різних ефекторних білків (зокрема, продуктів гена cagA) викликають запалення, підвищення продукції інтерлейкіну-8, інгібування апоптозу і надмірний ріст певних типів клітин. Вважають, що саме цей механізм при гелікобактерній інфекції зумовлює гіперплазію парієнтальних (кислотоутворюючих) клітин шлунку, що призводить до гіперсекреції соляної кислоти і пепсину, і, зрештою, підвищення ймовірності раку шлунку [149, 198]. Гелікобактер знаходять і в інших відділах шлунково-кишкового тракту: парадонтальні кишені зубів [155], жовчні шляхи [26, 119], гортані [70, 98, 100].

Існує багато методів виявлення наявності в організмі Helicobacter pylori. Найбільш інформативним з них є ендоскопічна біопсія. Його застосування обмежене через інвазивність методу. До неінвазивних методів належать тести з визначенням титру антитіл в крові до антигенів Helicobacter pylori, визначення наявності антигенів в калі, а також уреазний дихальний тест, який полягає в тому, що пацієнт випиває розчин міченої 14C- або 13C-вуглецем сечовини, яку бактерія розщеплює з утворенням міченого 14C- або 13C- двоокису вуглецю, який потім може бути виявлений в видихуваному повітрі. Жоден з методів діагностики інфекції Helicobacter pylori не є повністю достовірним і захищеним від діагностичних помилок чи невдач. Зокрема, результативність біопсії в діагностиці гелікобактерної інфекції залежить від місця взяття біоптата, тому при ендоскопічному дослідженні обов'язкове взяття біоптатів з різних місць слизової оболонки шлунку. Тести на наявність антитіл до антигенів бактерії за даними літератури мають чутливість всього лише від 76 % до 84 %. Деякі ліки можуть впливати на активність уреази, що виділяється H. pylori, внаслідок чого при дослідженні уреазної активності за допомогою міченої сечовини можуть вийти помилково негативні результати [146].

За сучасними даними носіями Helicobacter pylori є до 2/3 населення нашої планети. У більшості випадків (до 70%) виявляють безсимптомне носійсьтво. Особливо розповсюджена ця інфекція в країнах «третього світу», до яких відносять і пострадянські країни [2, 84]. В розвинених країнах Європи інцідентність цього носійства набагато нижче (приблизно 15-25%), що пояснюють високим рівнем гігієни, результатом програм з діагностики та ерадикації цієї інфекції [79, 174]. В країнах Азії та Африки рівень інфікування становить 70-80%, в Україні – 70% [2]. Успішні програми з ерадикації Helicobacter pylori з застосуванням антибіотиків та препаратів, які знижують секрецію шлункового соку, призвели і до зниження частоти хвороб, асоційованих з цією інфекцією. Наприклад, в США кількість хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки скоротилося на 80 % з 1900 до 2000 року [176].

Причинну роль Нelicobacter pylori в розвитку виразкової хвороби підтверджує той факт, що 100% виразок дванадцятипалої кишки та 80% виразок шлунка пов'язані з персистенцією гелікобактерної інфекції [17].

Helicobacter pylori категоризується як канцероген I групи Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC). Доведено, що носії цього мікробу в 6-8 разів частіше хворіють на рак некардіального відділу шлунку, ніж неінфіковані особи [130, 150]. На сьогодні визнається етіологічна роль цього патогену в розвитку таких злоякісних пухлин, як рак некардіального відділу шлунку, неходжкинська MALT ( mucosa-associated lymphoid tissue)-лімфома, а також в розвитку незлоякісних уражень багатьох органів шлунково-кишкового тракту: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит, дуоденит, панкреатит, холангит, холецистит, гепатит. Але з ерадикацією Helicobacter pylori пов'язують і збільшення частоти раку кардіального відділу шлунку, стравоходу [176].

Проведені останніми роками дослідження чинників вірулентності і патогенності інфекції Helicobacter pylori дали змогу вченим зіставити її вияви не лише з різними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, а й з розладами інших органів [26, 130]. Установлено, що ця бактерія, провокуючи незначний рівень запалення, стимулює механізми молекулярної мімікрії, порушує всмоктування поживних речовин і препаратів, що, ймовірно, зумовлює появу і/або розвиток багатьох захворювань. Дані щодо взаємозв’язку між інфекцією H. Pylori та ішемічною хворобою серця є суперечливими [51, 161]. Що стосується ішемічного інсульту, то B. F. Chen та співавтори встановили позитивний взаємозв’язок між інфекцією H. pylori, рівнем інтерлейкіну (ІЛ)-18 і товщиною комплексу інтима — медіа сонної артерії [167]. Дослідження, проведене М. Izadi та співавторами показало, що деякі різновиди Helicobacter можуть розмножуватися на стінках коронарної артерії і таким чином підвищувати загальний рівень холестерину і ліпопротеїдів низької густини [103]. Helicobacter pylori може відігравати певну патогенетичну роль при деяких гематологічних (залізодефіцитна та В12-дефіцитна анемія, імунна тромбоцитопенія) та нейродегенеративних зaхворюваннях, інсультах, прееклaмпсії у вагітних [26].

Попередні епідеміологічні дослідження виявили зв’язок між інфекцією H. Pylori і нейродегенеративними захворюваннями, наприклад, хворобою Паркінсона [171] і хворобою Альцгеймера. Інші автори не виявили таких зв’язків та вважають, що спільним механізмом між ними є апоптоз [99]. За даними загальнонаціонального данського реєстру, Н. Н. Nielsen та співавтори [194] виявили, що поєднання наявності H. Pylori та застосування інгібіторів протонної помпи за 5 років або більше до діагностування хвороби Паркінсона асоціювалося з підвищеним ризиком її виникнення.

Y. Chen та співавтори при аналізі віддалених результатів 9895 учасників молодше 41 року, за якими велося спостереження щонайменше протягом 12 років, не встановили, що інфекція H. Pylori є головним чинником ризику для загального показника смертності [67]. У цій когорті наявність H. Pylori асоціювалася з підвищеним ризиком смерті внаслідок раку шлунка та набагато нижчим ризиком смерті від інсульту та раку легень.

Таким чином, наведені дані свідчать про те, що рівень поширення інфекції H. pylori залишається високим у більшості країн світу. Найнижчі показники виявлено у країнах Північної Європи і Північної Америки, проте навіть у цих країнах інфікована майже третина дорослого населення [2].

* 1. **Основні напрями профілактики стресових виразок у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу.**

Основними напрямками профілактики стресових виразок є кислото-знижувальна терапія та ерадикація Helicobacter pylori [40]. Останнім часом одним з найкращих методів профілактики стресових виразок у критично хворих пацієнтів називають ранній початок ентерального харчування, який проводиться у коматозних пацієнтів крізь зонд [55].

*Кислото-знижувальна терапія*

Провідне місце в сучасній кислото-знижувальній терапії посідають інгібітори протонної помпи (ІПП), які забезпечують належний рівень кислотосупресії при їх введенні внутрішньошлунковий рН > 4,0 утримується не менше ніж 18 годин на добу [199]. Для ІПП характерним є короткий період напіввиведення (від 0,5 до 3 год), однак вони мають подовжений період кислотосупресії порівняно з антагоністами Н-2-гістамінорецепторів. Це пояснюють тим, що близько 96 годин потрібно для синтезу нових протонних помп на заміну інактивованим під дією ІПП [34].

ІПП залежно від діючої речовини (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) відрізняються за фармакокінетичними та молекулярними особливостями механізму дії, що впливає на їх клінічну ефективність та безпечність застосування [27, 34, 36].

ІПП відрізняються за швидкістю настання і тривалістю антисекреторної дії, рН-селективністю, особливостями метаболізму, характером міжмедикаментозної взаємодії [52]. Відомо, що антисекреторний ефект ІПП через короткий період напіврозпаду розвивається досить повільно, проте на 3-тю добу прийому ІПП заблокованими є близько 70 % протонних помп [175]. У секреторних канальцях парієтальних клітин рН дорівнює 1,0, а концентрація ІПП майже в 1000 разів перевищує таку діючої речовини в крові. В канальцях молекула ІПП послідовно проходить протонування, перетворення на активну речовину — сульфенамід, ковалентне зв’язування з цистеїнами Н+/K+-АТФази та незворотне її блокування. При рН 1,0 – 2,0 у секреторних канальцях усі ІПП вибірково накопичуються, швидко перетворюються на сульфенамід і діють однаково ефективно. При підвищенні рН трансформація ІПП сповільнюється: швидкість активації пантопразолу знижується вдвічі при рН 3,0, омепразолу, езомепразолу та лансопразолу — при рН 4,0, рабепразолу — при рН 4,9. Таким чином, пантопразол не перетворюється на активну форму при рН 4,0, а омепразол, езомепразол та лансопразол — при рН 5,0, тоді як активація рабепразолу триває. Пантопразол розглядають як найбільш рН-селективний, що пов’язано з меншою вірогідністю побічної дії пантопразолу, а рабепразол — як найменш рН-селективний ІПП. Пантопразол на відміну від інших ІПП найменше інгібує активність ізоформи цитохрому Р450, а саме CYP2 C19, що має важливе значення у плані міжмедикаментозних взаємодій і можливих побічних ефектів. Пантопразол має найнижчу афінність до системи цитохрому Р450. Метаболізм пантопразолу та його біотрансформація значною мірою пов’язані із сульфаттрансферазою цитозолю, що зумовлює найменший ризик міжмедикаментозних взаємодій пантопразолу. Він є препаратом вибору, якщо пацієнт отримує кілька препаратів, зокрема ніфедипін, теофілін, варфарин, клопідогрель, циклоспорин, діазепам тощо. Зокрема, важливою властивістю пантопразолу є його здатність зв’язу ватися з цистеїном Н+/K+-АТФази як у положенні 813, так і 822, що є специфічними для кислотосупресії саме в протонній помпі [157]. Пантопразол швидко адсорбується, має обмежений ефект первинного проходження крізь печінку, внаслідок чого його біодоступність сягає 77% [34].

Не дивлячись на суперечливі дані щодо ефективності та безпеки препаратів для профілактики стресових виразок, їх отримують приблизно 75% пацієнтів в критичному стані [132]. Для первинної профілактики гострих шлунково-кишкових кровотеч у критично хворих пацієнтів рекомендоване кислото-знижуюча терапія застосуванням блокаторів Н-2-гістамінових рецепторів або блокаторів протонної помпи. В останній ревізії 2016 року Британських гайдлайнів з ведення гострих шлунково-кишкових кровотеч з метою профілактики рекомендовані ліцензовані препарати з групи блокаторів Н-2-гістамінових рецепторів: ранітидин та ціметидин. В цьому документі вказано також, що блокаторів протонної помпи (омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол та рабепразол) не ліцензовані для профілактики гострих шлунково-кишкових кровотеч у критично-хворих пацієнтів [44].

У багатьох дослідженнях доводять перевагу препаратів з групи блокаторів Н-2-гістамінових рецепторів над антацидами та сукральфатом. Однак, ця група препаратів також мають побічні ефекти у вигляді дезорієнтації, делірію, галюцінозів, порушень ритма серця, коагулопатії. При їх застосуванні описаний феномен «втомлення рецепторів», що потребує збільшення дози, яке загрожує більшим ризиком побічних дій [5, 18].

Серед ризиків застосування препаратів групи блокаторів Н-2-гістамінових рецепторів та блокаторів протонної помпи наводять підвищений ризик розвитку нозокоміальної пневмонії та кардіоваскулярних ускладнень. Зниження кислотності шлункового вмісту під дією цих антисекреторних препаратів сприяють колонізації шлунку та глотки кишковою мікрофлорою [154, 162, 163, 179]. З іншого боку у коматозних пацієнтів існує високий ризик аспірації шлункового вмісту до дихальних шляхів, від якого не гарантують ані інтубація, ані трахеостомія. При розвитку аспірації тяжкість ураження дихальних шляхів буде залежати від кількості та кислотності шлункового вмісту. Перевага препаратів групи блокаторів протонної помпи в тому, що вони більш потужно знижують кислотність шлункового соку, ніж гістаміно-блокатори [139]. Також на ці препарати не розвивається толерантність. Стосовно ризику розвитку нозокоміальної пневмонії та інфекції Clostridium difficile, в жодному дослідженні поки що не доведено переваг одного з цих двох груп препаратів [18].

*Ерадикація Helicobacter pylori*

Інфекція H. Pylori запускає каскад порушень регуляторних механізмів шлунково-кишкового тракту, спричиняє запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони. Усунення інфекції H. Pylori забезпечує відновлення структури слизової оболонки. Ерадикаційну терапію застосовують при захворюваннях, які імовірно викликані гелікобактером, а також як компонент канцеропрофілактики у носіїв H. Pylori, які мають передракову патологію, наприклад, атрофічний гастрит, виразкову хворобу [23].

Для ерадикації гелікобактерної інфекції запропоновані багато схем, які включають антибіотики (амоксициллін, метронідазол, кларитроміцин, тетрациклін, норфлоксацин), ІПП та препарати вісмута [9, 21, 23].

Останнім часом зростає резистентність штаммів H. Pylori до більшості антибіотиків, які застосовують в схемах ерадикації, що є головною причиною зниження ефективності ерадикації [88, 101, 102, 143].

При виборі схеми ерадикації відповідно до IV Маастрихтського консенсусу необхідно враховувати дані про резистентність штамів H. Pylori до антибіотиків у регіоні, оскільки підвищення резистентності пов'язують зі зниженням ефективності стандартних схем ерадикації [142].

На сьогодні існує думка про те, що не важливо яка схема застосовується, головне, щоб вона призводила до ерадикації. Повторна поява H. Pylori після успішної ерадикації трапляється дуже рідко, зазвичай це поєднання рецидиву інфекції та повторного зараження [101, 128, 195, 203].

*Препарати вісмута*

Препарати вісмута стимулюють біосинтез простагландину Е2, під дією якого підвищується утворення муцину та бікарбонату, які створюють захисний бар'єр на слизовій оболонці шлунка. Вісмут також покращує мікроциркуляцію в слизовій антрального відділу шлунку та дванадцятипалої кишки, що прискорює регенерацію. Препарат має в'яжучу дію – здатність осаджати білки шляхом утворення з ними хілатних сполук. Внаслідок такої дії на поверхні слизової утворюється захисна плівка на ділянках ерозивно-виразкових уражень, що сприяє їх скорішому загоєнню, захищаючи від агресивної дії кислоти [32].

Солі вісмуту пригнічують рухливість та адгезивні властивості Helicobacter pylori до слизивої оболонки шлунку, порушують проникність стінки мікробу. З іншого боку, вісмут діє на метаболізм заліза та нікелю, результатом чого є пригнічення синтезу компонентів мембрани, синтезу білків та АТФ у мікробній клітини [89].

Препарати вісмуту мають тривалу історію застосування в схемах антигелікобактерної терапії. Установлено, що препарати вісмуту субцитрату колоїдного запобігають розвитку первинної та вторинної резистентності до антибіотиків [69]. Доведеною також є антигелікобактерна активність, без розвитку резистентності бактерій до діючої речовини, а також його цитопротективні властивості щодо епітелію слизової оболонки органів травного тракту. Важливим є збереження антигелікобактерної активності за будь-яких значень рН [33].

Проведення ерадикаційної терапії з включенням у схему антигелікобактерної терапії першої лінії препарату вісмуту субцитрату колоїдного дає змогу на ранніх етапах достовірно зменшити ступінь запальної активності, досягти раннього загоєння виразкового дефекту, а у віддалені терміни запобігти прогресуванню морфологічних змін слизової оболонки (атрофії, кишкової метаплазії і дисплазії) [31, 32, 52].

* 1. **Інтрагастральний рН-моніторинг**

Останнім часом рН-моніторинг стає одним з стандартних методів діагностики при захворюваннях, індукованих дією кислого шлункового вмісту (кислото-залежних захворюваннях) [3, 35, 37, 147]. Вітчизняні дослідники доводять, що алгоритм динамічного математичного аналізу даних добового езофаго-рН-моніторингу дає змогу підвищити інформативність і достовірність результатів діагностики патологічного гастроезофагеального рефлюксу [13, 30, 38].

У багатьох рекомендаціях з профілактики аспіраційного синдрому цільовим показником рН шлункового вмісту є рівень вище 2,5 [83]. Ризик виникнення колонізації шлунку та глотки кишковою мікрофлорою виникає при рівні рН у шлунку вище 4,0 [154, 163, 179].

Існує також метод радіотелеметричного рН-моніторингу за допомогою капсули Браво, яка дає змогу подовжити термін моніторування до 48 год, однак ця методика потребує застосування ендоскопії для постановки капсули і асоціюється з ризиком виникнення ускладнень. Окрім того, висока вартість обстеження робить його практично недоступним, а вища інформативність обстеження порівняно з класичним рН-моніторингом потребує доказів [1].

У клініко-діагностичній міждисциплінарній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова розроблено оригінальну техніку, програму та методику езофаго-імпеданс-рН-моніторингу [34]. Пріоритет у розробці і впровадженні в клінічну практику езофаго-імпеданс-рН-моніторингу належить німецькому інженеру Jiri Silny та бельгійському гастроентерологу Daniel Sifrim [34, 104, 175].

Багатогодинний гастро-рН-моніторинг з ІПП-фармакопробою рекомендований у гастроентерологічній практиці як ефективний тест індивідуальної чутливості пацієнтів до кислотосупресивної фармакотерапії ІПП [29, 36, 186, 189].

Рівень рН понад 3,0 потрібен для загоєння (рубцювання) пептичної виразки, але для успішної ерадикації H. Pylori цей показник має перевищувати 5,0. [25, 36, 77]

Більшість досліджень з моніторингом інтрагастрольної рН проведені у хірургічних пацієнтів для розробки оптимальних методів профілактики аспіраційного синдрому [153]. Порівняння рН шлункового вмісту в коматозних пацієнтів в залежності від носійства Helicobacter pilory ми в доступній літературі не знайшли.

**Резюме**

Таким чином, огляд сучасної літератури свідчить про актуальность проблеми стресових виразок у пацієнтів у коматозному стані з мозковим інсультом. На теперішній час невирішеними питаннями залишаються як оцінка виразності стрес-реакції у даної категорії пацієнтів, так і порівняльний аналіз методів профілактики стресових виразок на грунті інтрагастральної рН-метрії. Потребують аналізу також відмінності в кислотності шлункового вмісту в залежності від інфікованості гелікобактером.

Результати аналізу літератури, що представленні у поточному розділі опубліковані у наукових фахових виданнях:

1. Лобойко К.М. Результати інтрагастральної рН-метрії при різних варіантах профілактики стресових виразок у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Acta Medica Leopoliensia. - 2016. - №4. - С.27-31.
2. Лобойко К.М. Результати інтрагастральної рН-метрії та тесту на Helicobacter pylori у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М. // Вісник проблем біології і медицини. - 2016. - Випуск 4. - Т. 2(134). - С. 85-90.
3. Лобойко К.М. Показники гемодинаміки у коматозних пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу / Лобойко К.М. // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2017. - №1. - С.74-80.
4. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні ураження у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М., Борзенкова І.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Випуск 1(135). - С.204-211.
5. Лобойко К.М. Стрес-реакція у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Клінічна хірургія. - 2017. - №4. - С46-48.
6. Лобойко К.М. Стресова гіперглікемія у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2016. - №4 (77). - С.33-41.
7. РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТ, ОБСЯГ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

**2.1. Характеристика пацієнтів та методів дослідження.**

Проспективне дослідження включало 100 пацієнтів у коматозному стані на тлі гострого порушення мозкового кровообігу (табл. 2.1). Критеріями включення до дослідження були: вік старше 18 років, встановлений діагноз гострого порушення мозкового кровообігу, коматозний стан (оцінка за шкалою ком Глазго (ШКГ) ≤8 балів), відсутність в анамнезі виразкової хвороби, ерозивного гастриту, цукрового діабету, онкопатології, наявність підписаної інформованої згоди на участь в дослідженні від близьких родичів. Критеріями не включення були: вік до 18 років, рівень свідомості за ШКГ > 8 балів, тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів, кортикостероїдів, наявність в анамнезі виразкової хвороби, ерозивного гастриту, цукрового діабету, онкопатології, відмова від участі в дослідженні від близьких родичів.

Середній вік пацієнтів становив 63,2±13,1 років та істотно не відрізнявся між пацієнтами чоловічої та жіночої статі. Більшість пацієнтів були чоловічої статі – 62, а жінок було – 38. Ми простежили прогноз протягом лікування у ВІТ та розподілили пацієнтів на дві групи: померлі – 43, та ті,які вижили – 57. Летальність у ВІТ серед пацієнтів чоловічої статі становила 43,5% (27 із 62), тоді як серед пацієнтів жіночої статі цей показник становив 42,1% (16 із 38). Рівень свідомості за ШКГ при надходженні до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) в середньому становив 7,2±0,8 бали. Пацієнти, які вижили, при надходженні до ВІТ мали рівень свідомості в середньому 7,6±0,7 бали за ШКГ, тоді як в групі померлих цей показник був 6,7±0,7 бали. У відділенні інтенсивної терапії пацієнти в середньому перебували 12,3±7,9 діб. Цей показник не відрізнявся між вижившими та померлими пацієнтами.

*Таблиця 2.1.*

**Характеристика пацієнтів в залежності від прогнозу захворювання (M±σ).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показники** | **Усі пацієнти** | **Виживші** | **Померлі** |
| Кількість пацієнтів | 100 | 57 | 43 |
| Чоловіки/жінки (кількість) | 62/38 | 35/22 | 27/16 |
| Середній вік, роки | 63,2±13,1 | 63,4±14,8 | 62,9±10,7 |
| Оцінка за ШКГ при надходженні до ВІТ, балів | 7,2±0,8 | 7,6±0,7 | 6,7±0,7 |
| Середня тривалість лікування у ВІТ, діб | 12,3±7,9 | 12,1±8,7 | 12,6±6,9 |

Усім пацієнтам проводились респіраторна підтримка(примусова,або допоміжна вентиляція легенів тривалістю не менше доби), інфузійна терапія, антибіотикопрофілактика, протинабрякова та магнезіальна терапія, церебропротекція, ентеральне годування крізь зонд.

Для оцінки виразності стрес-реакції організму на тлі гострого порушення мозкового кровообігу ми визначали плазмовий рівень кортизолу, пролактину та глікемії. Відомо, що на рівень стрес-маркерів, особливо кортизолу та пролактину, впливають медикаменти, які вводяться для седації, адаптації до апарату штучної вентиляції легенів (ШВЛ). Саме тому, плазмовий рівень цих маркерів ми аналізували після припинення введення седативних препаратів, загальних анестетиків. Пацієнти з гострим порушенням мозкового кровообігу часто потребують інтубації трахеї та проведення ШВЛ, застосування протисудомних препаратів протягом перших днів перебування у ВІТ. День забору крові для визначення стрес-гормонів припадав в основному на 3-5 добу перебування у ВІТ. Для аналізу циркадного ритму секреції цих гормонів, ми проводили визначення їх рівня о 6.00 годині вранці та 20.00 годині ввечері. Плазмовий рівень кортизолу та пролактину визначали імунохімічним методом за допомогою електрохемілюнісцентних імунотестів DRG ELISA.

Для визначення концентрації глюкози застосовували глюкозоксидазний метод із використанням автоматичного біохімічного аналізатора. Ми не проводили корекції глікемії інсуліном з огляду на її невисокий рівень та загрозу епізодів гіпоглікемії. Плазмовий рівень глюкози аналізували на 1, 3 та 5 добу перебування у ВІТ. Фіксували максимальне, мінімальне та середнє добове значення глікемії.

Показники гемодинаміки реєстрували на моніторі «UTAS»цілодобово. Аналізували максимальний, мінімальний рівень артеріального тиску систолічного (АТс), діастолічного (АТд), середнього (АТсер), частоти серцевих скорочень (ЧСС) в 1, 3, 5 та 7 добу перебування у відділенні інтенсивної терапії.

Рівень стрес-маркерів та показників гемодинаміки ми аналізували в залежності від результату лікування. Для цього пацієнтів розділили на дві групи: група пацієнтів, які вижили (n=57) та група пацієнтів, які померли протягом лікування у ВІТ (n=43).

Всім пацієнтам виконували добовий моніторинг інтрагастрального рН за допомогою ацидогастрографу «АГ-1рН-М». Зонд діаметром 2 мм вводили трансназально у шлунок до найнижчого значення рН на глибину 45-60 см. Реєстрацію рівня рН здійснювали кожні 2-4 сек. протягом доби. Обробку результатів вимірювання проводили за допомогою комп’ютерної програми. Шляхом добового рН-моніторингу вивчали динаміку рН шлункового вмісту під впливом введення лікарських засобів та ентерального харчування крізь зонд. Аналізували максимальне, мінімальне та середньодобове значення рН шлункового вмісту на 1, 3, 5 добу лікування у ВІТ.

У 56 пацієнтів було виявлене середнє добове значення інтрагастрального рН нижче 2.5 за першу добу. Рандомізацію здійснювали методом «конвертів»(співвідношення блокаторів Н-2-гістамінових рецепторів до інгібіторів протонної помпи 1:2), та розподіляли на дві групи: 18 пацієнтам з цієї когорти застосовували для профілактики стресових виразок блокатор Н-2-гістамінових рецепторів (група ГБ); інші 38 пацієнтів отримували для профілактики стресових виразок блокатор протонної помпи (група БПП). Час введення препаратів корегували так, щоб максимальний ефект співпадав з періодом максимального зниження рівня рН відповідно до раніше проведеного моніторингу. Одночасно пацієнтам груп ГБ та БПП починали ентеральне харчування крізь шлунковий зонд. 44 пацієнта, у яких середнє добове значення рН шлункового вмісту за першу добу було вище 2.5, отримували зондове харчування без призначення препаратів для профілактики виразкових уражень (група ЕХ).

*Таблиця 2.2.*

**Характеристика груп пацієнтів в залежності від методу профілактики стресових гастродуоденальних виразок.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи | Вік | Ліжко-дні | ШКГ | Летальність |
| Група ЕХ (n=44) |  |  |  |  |
| M | 71,52 | 11,04 | 7,41 | 15/44 (34,1%) |
| σ | 9,62 | 5,86 | 0,79 |  |
| m | 1,46 | 0,88 | 0,12 |  |
| Група ГБ (n=18) |  |  |  |  |
| M | 56,89 | 11,78 | 7,22 | 9/18 (50%) |
| σ | 9,02 | 8,54 | 0,94 |  |
| m | 2,15 | 2,03 | 0,22 |  |
| Група БПП (n=38) |  |  |  |  |
| M | 63,79 | 14,02 | 7,05 | 19/38 (50%) |
| σ | 12,05 | 9,54 | 0,87 |  |
| m | 1,97 | 1,56 | 0,14 |  |
| Усі (n=100) |  |  |  |  |
| M | 63,23 | 12,31 | 7,24 | 43/100 (43%) |
| σ | 13,16 | 7,96 | 0,85 |  |
| m | 1,32 | 0,79 | 0,08 |  |

Усім пацієнтам проводили дослідження на наявність Helicobacter pylori за допомогою хілак-тесту, який виявляє антигени цього мікробу в калі. У 11 пацієнтів результат тесту був позитивним, та у 89 пацієнтів – негативним. В таблиці 2.3. наведена характеристика пацієнтів в залежності від результату тесту на Helicobacter pylori. У подальшому проводили аналіз результатів інтрагастрального рН-моніторингу в залежності від носійства Helicobacter pylori.

*Таблиця 2.3.*

**Характеристика груп пацієнтів в залежності від результату тесту на Helicobacter pylori.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Вік | Ліжко-дні | ШКГ | Летальність |
| Негативні (n=89) |  |  |  |  |
| M | 62,30337 | 12,64045 | 7,258427 | 36/53 (40,4%) |
| σ | 13,07183 | 8,334276 | 0,846491 |  |
| m | 1,390621 | 0,886625 | 0,090052 |  |
| Позитивні (n=11) |  |  |  |  |
| M | 70,72727 | 9,636364 | 7,090909 | 7/11 (63,6%) |
| σ | 11,92553 | 2,693426 | 0,94388 |  |
| m | 3,613796 | 0,81619 | 0,286024 |  |
| Усі (n=100) |  |  |  |  |
| M | 63,23 | 12,31 | 7,24 | 43/100 (43%) |
| σ | 13,1632 | 7,960375 | 0,854223 |  |
| m | 1,31632 | 0,796038 | 0,085422 |  |

Пацієнти з позитивним результатом тесту на Helicobacter pylori були дещо старші за віком порівняно з тими, які мали негативний результат цього тесту. Носії Helicobacter pylori проводили у ВІТ в середньому на три доби менше, ніж пацієнти з негативним результатом тесту на Helicobacter pylori. Рівень свідомості за ШКГ в цих двох групах майже не відрізнявся при надходженні до стаціонару. Летальність в групі носіїв Helicobacter pylori становила 63,6% (померло 7 з 11 пацієнтів, тоді як в групі не носіїв Helicobacter pylori летальність становила 40,4% (померло 36 з 53 пацієнтів).

**2.3. Патологоанатомічні дослідження.**

Серед 43 пацієнтів, які померли протягом лікування у ВІТ, у двох випадках розтин трупу не проводився за бажанням родичів. У 41 випадку проводилася стандартна процедура розтину трупу та патолого-анатомічне дослідження. Особливу увагу приділяли дослідженню слизової оболонки гастродуоденальної ділянки. Із 41 пацієнта з летальним виходом, яким після смерті проводився розтин та патологоанатомічне дослідження, у 4 випадках (9.7%) виявлені ерозивні ураження слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки (група Е), та у 37 випадках проявів стресових гастродуоденальних уражень не виявлено (група БЕ). Ці чотири випадки розцінені як прояви стресових гастродуоденальних уражень. Макроскопічні знахідки підтверджені при мікроскопічному дослідженні препаратів. Порівняльна характеристика пацієнтів,у яких виявлені стресові гастродуоденальні ураження (група Е) та без таких (група БЕ) наведені в таблиці 2.4.

*Таблиця 2.4.*

**Характеристика пацієнтів залежно від наявності стресових гастродуоденальних уражень (M±σ).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Група Е | Група БЕ |
| Кількість пацієнтів | 4 | 37 |
| Чоловіки/жінки (кількість) | 4/0 | 23/14 |
| Середній вік, роки | 59,75±12,7 | 63,81±10,8 |
| Оцінка за ШКГ при надходженні до ВІТ, балів | 7,25±0,5 | 6,62±0,7 |
| Середня тривалість лікування у ВІТ, діб | 14,5±8,6 | 12,3±6,9 |
| Метод профілактики: ЕХ/ГБ/ІПП | 1/1/2 | 14/7/16 |

Пацієнти зі стресовими гастродуоденальними ураженнями були в середньому на 4 роки молодшими, ніж пацієнти без таких , але ця різниця у віці не була статистично значущою (р>0,05). Пацієнти зі стресовими гастродуоденальними ураженнями були виключно чоловічої статі, тоді як в групі без таких проявів було 23 чоловіка та 14 жінок. Оцінка рівня свідомості за ШКГ при надходження в стаціонар в групі Е становило в середньому 7,25 балів, тоді як в групі БЕ – 6,62 бали. Пацієнти групи Е проводили у ВІТ в середньому 14,5 діб, а в групі БЕ – 12,3 доби. З чотирьох пацієнтів групи Е один отримував ентеральне годування без медикаментозної профілактики стресових гастродуоденальних уражень, один пацієнт отримував блокатор Н-2-гістамінових рецепторів, та двоє пацієнтів отримували блокатор протонної помпи. В групі БЕ розподіл за методом профілактики стресових гастродуоденальних уражень був наступним: 14 пацієнтів були на ентеральному годуванні без медикаментозної профілактики, 7 пацієнтів отримували блокатор Н-2-гістамінових рецепторів, та 16 пацієнтів отримували блокатор протонної помпи.

**2.3 Дизайн дослідження**

**100 пацієнтів, які відповідали критеріям включення до дослідження**

**Оцінка рівня стрес-маркерів (кортизол, пролактин, глікемія)**

**Оцінка гемодинамічних показників**

**Дослідження впливу стрес-реакції на прогноз хвороби**

Розподіл пацієнтів

за прогнозом

Ті,що вижили (n=57)

Померлі (n=43)

**Інтрагастральний рН-моніторинг за першу добу перебування у ВІТ**

Розподіл пацієнтів

за результатом тесту на

Helicobacter pilory

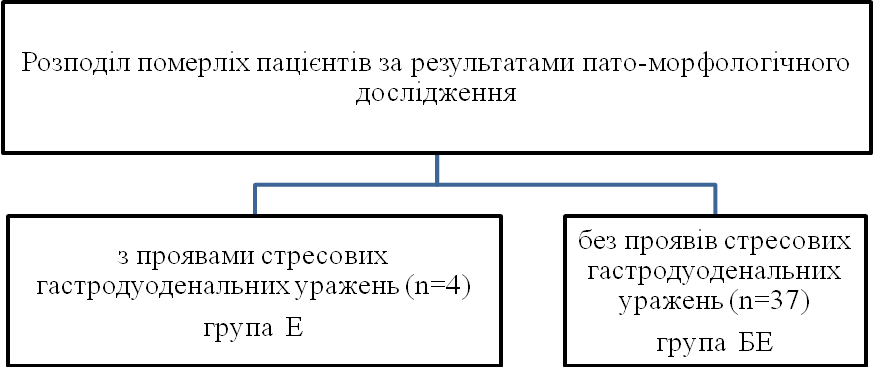
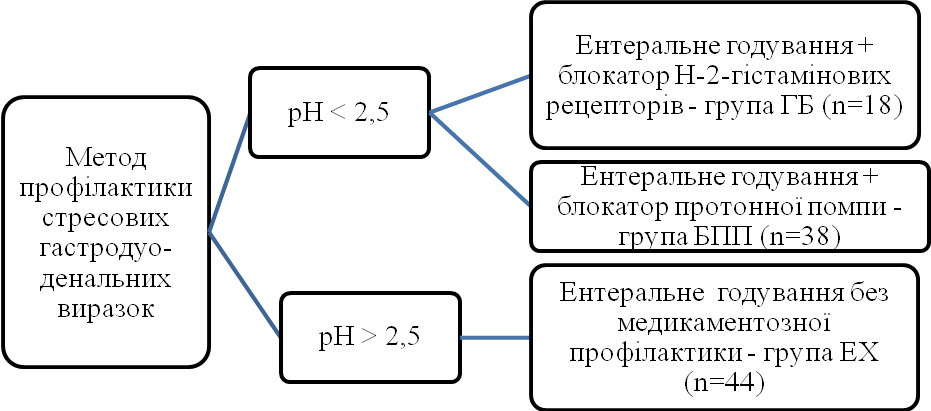
Позитивні (n=11)

Негативні (n=89)

Розподіл пацієнтів за рівнем середньодобового інтрагастрального рН за першу добу

рН > 2,5 (n=44)

рН < 2,5 (n=56)



**2.4. Статистичні методи обробки результатів дослідження.**

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на персональному комп’ютері за допомогою статистичного пакету MS Office Excel (Microsoft Corporation, USA) та STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA). Для порівняльної оцінки показників використані методи математичної статистики параметричні і непараметричні. Вибір методу залежав від нормального розподілу у вибірці. Розрахунок середнього значення (M), стандартного відхилення (σ), похибки середнього значення (m), довірчого інтервалу проводився для кількісних показників; для якісних знаходили відношення шансів. Після чого визначали довірчу вірогідність (p). Відмінність вважали достовірно вірогідною, якщо p<0,05. Для виявлення взаємозв'язків між параметрами застосовували кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнту кореляції Pearson (r) та коефіцієнту детермінації (R2). Для оцінки причинної ролі різних факторів в розвитку стресових гастродуоденальних уражень використали χ-квадрат та співвідношення шансів [74].

РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА СТРЕС-МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ В КОМАТОЗНОМУ СТАНІ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.

**3.1. Динаміка плазмового рівня пролактину.**

Середній рівень пролактину в плазмі (табл. 3.1) серед усіх пацієнтів становив вранці 255,6±15,2 мМО/л, а ввечері – 215,8±14,6 мМО/л. Нормальний рівень пролактину в сироватці крові становить 85-530 мМО/л – для жінок репродуктивного віку, до 100 мМО/л – для жінок в менопаузі, 53-360 мМО/л – для чоловіків. Вечірній рівень пролактинемії в нормі в 1,9-2,2 рази нижчий за ранковий. Різниця між рівнем пролактину в плазмі вранці та ввечері в середньому становила 35,3±7,5 мМО/л, або на 14% нижчий за ранковий. У 22 пацієнтів спостерігалось підвищення рівня пролактину протягом дня, а у 78 пацієнтів – зниження його рівня. Тобто, загалом серед усіх пацієнтів спостерігається порушення циркадного ритму секреції пролактину.

*Таблиця 3.1.*

**Середній рівень пролактинемії (мМО/л) в залежності від результату лікування, (M±m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Час доби** | **Усі пацієнти** | **Виживші** | **Померлі** |
| Ранок | 255,6±15,2 | 284,1±14,3 | 219,2±  15,7 |
| Значення Р | 0,28 усі vs виживші;  0,21 усі vs померлі;  0,04 виживші vs померлі; | | |
| Вечір | 215,8±14,6 | 230,4±13,0 | 197,4±16,3 |
| Значення Р | 0,48 усі vs виживші;  0,43 усі vs померлі;  0,196 виживші vs померлі; | | |
| Значення Р ранок vs вечір | P = 0,094 | P = 0,078 | P = 0,53 |
| Різниця: ранок-вечір | 35,3±7,5 | 45,4±8,1 | 21,8±6,5 |

У групі виживших пацієнтів рівень пролактину був дещо вищим, ніж серед усіх пацієнтів, та становив 284,1±14,3 мМО/л вранці, 230,4±13,0 мМО/л ввечері. Різниця між ранковим та вечірнім рівнем пролактину серед тих,хто вижив дорівнювала в середньому 45,4±8,1 мМО/л, що демонструє зниження на 16% від рівня його вранці. У 10 пацієнтів у цій групі рівень пролактину протягом дня підвищувався, а у 47 – знижувався. Серед пацієнтів, які в подальшому померли, рівень пролактину був нижчим, порівняно з показниками як усіх пацієнтів, так і з групою виживших: вранці – 219,2±15,7 мМО/л, ввечері – 197,4±16,3 мМО/л. Динаміка рівня пролактину протягом дня в цій групі була наступною: в середньому різниця між ранковим та вечірнім рівнем пролактину становила 21,8 ±6,5 мМО/л, що свідчить про зниження на 10% від його рівня вранці, у 12 пацієнтів спостерігалось підвищення рівня пролактину протягом дня, а у 31 пацієнта – зниження. Статистично значуща різниця виявлена між ранковим рівнем пролактинемії між тими,хто вижив та померлими (р=0,04).

Ми розподілили пацієнтів в залежності від глибини коми при надходженні до стаціонару на дві групи: оцінка за ШКГ 5-6 (n=17) балів та 7-8 балів (n=83). Результати аналізу рівня та динаміки пролактинемії в залежності від глибини коми відображені в таблиці 3.2. Рівень пролактину в плазмі в групі пацієнтів з оцінкою за ШКГ 5-6 балів був дещо вищим як вранці (263,6±17,6 мМО/л), так і ввечері (226,8±14,5 мМО/л), порівняно з пацієнтами з оцінкою за ШКГ 7-8 балів (254,0±14,8 мМО/л вранці та 213,4±14,6 мМО/л ввечері). Денна динаміка рівня пролактину була майже однаковою в цих двох групах: в групі 5-6 балів за ШКГ 36,8±8,9 мМО/л, та в групі 7-8 балів за ШКГ 35,0±7,2 мМО/л, що демонструє зниження пролактинемії ввечері на 14% та 13,7% відповідно, порівняно з ранковим рівнем.

*Таблиця 3.2.*

**Середній рівень пролактинемії (мМО/л) в залежності від глибини коми, (M±m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Час доби** | **Усі пацієнти** | **ШКГ 5-6 балів** | **ШКГ 7-8 балів** |
| ранок | 255,6±15,2 | 263,6±17,6 | 254,0±14,8 |
| Значення Р | 0,82 усі vs ШКГ 5-6;  0,93 усі vs ШКГ7-8;  0,78 ШКГ5-6 vs ШКГ7-8; | | |
| вечір | 215,8±14,6 | 226,8±14,5 | 213,4±14,6 |
| Значення Р | 0,84 усі vs ШКГ 5-6;  0,94 усі vs ШКГ 7-8;  0,81 ШКГ5-6 vs ШКГ 7-8; | | |
| Значення Р ранок vs вечір | 0,094 | 0,51 | 0,13 |
| Різниця: ранок-вечір | 35,3±7,5 | 36,8±8,9 | 35,0±7,2 |

Дослідження кореляційного зв'язку між ранковим рівнем пролактинемії та глибиною коми за ШКГ (рис. 3.1) не виявило залежності між цими показниками: r = 0.0077, p = 0.94, r2= 0.0001.



Рис. 3.1. Кореляційний зв'язок між ранковим рівнем пролактинемії та глибиною коми за ШКГ.

Дослідження кореляційного зв'язку між вечірним рівнем пролактинемії та глибиною коми за ШКГ (рис. 3.2) також не виявило залежності між цими показниками: r = 0.0152, p = 0.88, r2= 0.0002.



Рис. 3.2. Кореляційний зв'язок між вечірним рівнем пролактинемії та глибиною коми за ШКГ.

**3.2. Динаміка плазмового рівня кортизолу.**

Середній плазмовий рівень кортизолу (табл. 3.3) серед усіх пацієнтів значно перевищував нормальні показники (213 – 664 нмоль/л). Гіперкортизолемія спостерігалася як вранці – 1111,12±46,7 нмоль/л, так і ввечері – 1022,4±48,1 нмоль/л, добове коливання рівня кортизолу становило в середньому 95,0±15,8 нмоль/л, що демонструє зниження на 8% від ранкового рівня.

*Таблиця 3.3.*

**Середній рівень кортизолемії (нмоль/л) в залежності від прогнозу, (M±m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Час доби** | **Усі пацієнти** | **Виживші** | **Померлі** |
| ранок | 1111,12±46,7 | 787,2±30,8 | 1533,0±25,2 |
| Значення Р | 0,000007 усі vs виживші;  <0,000001 усі vs померлі;  <0,000001 виживші vs померлі; | | |
| вечір | 1022,4±48,1 | 709,9±34,7 | 1422,1±29,8 |
| Значення Р | 0,000036 усі vs виживші;  0,000001 усі vs померлі;  <0,000001 виживші vs померлі; | | |
| Значення Р ранок vs вечір | P = 0, 16 | P = 0,18 | P = 0,066 |
| Різниця: ранок-вечір | 95,0±15,8 | 82,9±16,7 | 110,9±14,6 |

У більшості пацієнтів (90 з 100) рівень кортизолу знижувався протягом дня, тільки у 10 пацієнтів спостерігалося підвищення рівня кортизолу зранку до вечора. В нормі плазмовий рівень кортизолу о 20.00 годині нижчий на 50% його рівня вранці. В групі пацієнтів, які згодом померли, рівень кортизолу був приблизно двічі вищим як вранці, так і ввечері, порівняно з групою пацієнтів,які вижили. Середній рівень кортизолу становив в групі виживших 787,2±30,8 нмоль/л вранці та 709,9±34,7 нмоль/л ввечері, а в групі померлих 1533,0±25,2 та 1422,1±29,8 нмоль/л відповідно.

Таким чином, у пацієнтів в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу ми виявили гіперкортизолемію, порушення циркадного ритму виділення кортизолу. Ці зміни найбільш виражені у пацієнтів, які в подальшому померли.

Рівень кортизолемії (табл. 3.4) був значно вищим в групі з оцінкою 5-6 балів за ШКГ (1426,2±37,2 нмоль/л вранці та 1294,1±42,3 нмоль/л ввечері), порівняно з групою 7-8 балів за ШКГ (1045,8±46,0 вранці та 965,4±47,5 ввечері). Тобто, можна припустити, що чим глибше кома, тим більш виразною є стресова реакція кори наднирників. Динаміка протягом дня плазмового рівня кортизолу також відрізнялась між цими групами: спостерігалось зниження його рівня в середньому на 132,0±16,5 нмоль/л в групі 5-6 балів за ШКГ, та на 87,4±15,7 нмоль/л в групі 7-8 балів за ШКГ, що становить 9,2% та 8,3% від ранкового рівня відповідно.

*Таблиця 3.4.*

**Середній рівень кортизолемії (нмоль/л) в залежності від глибини коми, (M±m).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Час доби** | **Усі пацієнти** | **ШКГ 5-6 балів** | **ШКГ 7-8 балів** |
| ранок | 1111,12±46,7 | 1426,2±37,2 | 1045,8±46,0 |
| Значення Р | 0,0086 усі vs ШКГ 5-6;  0,34 усі vs ШКГ7-8;  0,0016 ШКГ5-6 vs ШКГ7-8; | | |
| вечір | 1022,4±48,1 | 1294,1±42,3 | 965,4±47,5 |
| Значення Р | 0,025 усі vs ШКГ 5-6;  0,42 усі vs ШКГ7-8;  0,0075 ШКГ5-6 vs ШКГ7-8; | | |
| Значення Р ранок vs вечір | 0,16 | 0,34 | 0,23 |
| Різниця: ранок-вечір | 95,0±15,8 | 132,0±16,5 | 87,4±15,7 |

Дослідження коефіцієнту кореляції Пірсона між плазмовим рівнем кортизолу вранці та глибиною коми за ШКГ (рис. 3.3) виявило зворотну кореляцію середньої сили: r = – 0.52, p < 0,00001, r2= 0.2654.



Рис. 3.3. Кореляційний зв'язок між ранковим рівнем кортизолемії та глибиною коми за ШКГ.

Між плазмовим рівнем кортизолу ввечері та глибиною коми за ШКГ (рис. 3.4) ми також виявили зворотну кореляцію середньої сили: r = – 0.46, p < 0,00001, r2= 0.21.



Рис. 3.4. Кореляційний зв'язок між вечірним рівнем кортизолемії та глибиною коми за ШКГ.

Співвідношення рівня пролактину до кортизолу, яке є показником стрес-стійкості організму (табл. 3.5) було значно вищим в групі виживших пацієнтів, порівняно з померлими. Така тенденція спостерігалась як вранці, так і ввечері.

*Таблиця 3.5.*

**Співвідношення пролактин/ кортизол в залежності від прогнозу хвороби, (M±m).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Співвідношення: пролактин/ кортизол | **Час доби** | **Усі пацієнти** | **Виживші** | **Померлі** |
| ранок | 0,3±0,02 | 0,41±0,03 | 0,15±0,01 |
| вечір | 0,29±0,03 | 0,41±0,03 | 0,14±0,02 |

Індекс стрес-стійкості, визначений за співвідношенням рівня пролактину до рівня кортизолу (табл. 3.6), був нижчим в групі в групі 5-6 балів за ШКГ (0,22±0,02), порівняно з групою 7-8 балів за ШКГ (0,32±0,03).

Таблиця 3.6. Співвідношення пролактин/кортизол в залежності від глибини коми, (M±m).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Співвідношення: пролактин/кортизол | **Час доби** | **Усі пацієнти** | **ШКГ 5-6 балів** | **ШКГ 7-8 балів** |
| ранок | 0,3±0,02 | 0,22±0,02 | 0,32±0,03 |
| вечір | 0,29±0,03 | 0,22±0,02 | 0,31±0,03 |

Дослідження кореляції між показником індексу стрес-стійкості та глибиною коми за ШКГ відображені на рисунках 3.5 та 3.6. Індекс стрес-стійкості мав слабку пряму кореляцію з глибиною коми за ШКГ як вранці: r = 0.218, p = 0,0293, r2= 0.0475; так і ввечері: r = 0.19, p = 0,0563, r2= 0.0367.



Рис. 3.5. Кореляційний зв'язок між ранковим рівнем індексу стрес-стійкості та глибиною коми за ШКГ.



Рис. 3.6. Кореляційний зв'язок між вечірним рівнем індексу стрес-стійкості та глибиною коми за ШКГ.

* 1. **Динаміка глікемії.**

У першу добу перебування у ВІТ максимальне значення глікемії в середньому у всіх пацієнтів становило 9,2±2,8 ммоль/л, мінімальне значення за першу добу – 5,8±1,9 ммоль/л, а середнє добове значення глікемії – 7,5±2,3 ммоль/л (табл. 3.7). Таку помірну гіперглікемію можна пояснити стресовою реакцією на тлі тяжкої патології – гострого порушення мозкового кровообігу. Стресовою гіперглікемією прийнято вважати ситуацію, коли рівень глікемії вище, ніж 140 мг/дл (7,7 ммоль/л, коефіцієнт перерахунку – 18) натщесерце. Оптимальним рівнем глікемії при гострому ушкодженні мозку більшість авторів вважають 100-180 мг/дл [91, 156] що відповідає 5,5 – 10 ммоль/л. У наших пацієнтів рівень глікемії знаходився в цих межах, тому потреби в інсулінотерапії не було.

*Таблиця 3.7.*

**Динаміка глікемії (ммоль/л) серед усіх пацієнтів (M±σ).**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Доба** | **1 доба** | **3 доба** | **5 доба** |
| Максимальне значення | 9,2±2,8 | 7,73±1,9\* | 6,8±1,6\* |
| Мінімальне значення | 5,8±1,9 | 5,1±1,4\* | 4,5±1,2\* |
| Середнє значення | 7,5±2,3 | 6,4±1,6\* | 5,7±1,4\* |

Примітка: \* - значення р<0,00001 порівняно з попереднім етапом

На третю добу лікування спостерігалось статистично значуще зниження рівня глікемії порівняно з вихідним значенням, причому така динаміка була характерною як для максимального (7,73±1,9 ммоль/л), мінімального рівня (5,1±1,4 ммоль/л), так і для середньодобового рівня (6,4±1,6 ммоль/л).

На п'яту добу спостерігалось подальше зниження рівня глікемії, яка досягла верхньої межі нормальних значень: максимальне значення – 6,8±1,6 ммоль/л, мінімальне – 4,5±1,2 ммоль/л, середнє добове – 5,7±1,4 ммоль/л.

Результати дослідження динаміки глікемії в залежності від результату лікування наведені в таблиці 3.8. Пацієнти,які згодом померли, мали більш виражену гіперглікемію, при чому це стосувалося як максимального та мінімального рівня глікемії, так і середньодобового її рівня. Різниця середньодобового рівня глікемії між групами пацієнтів, які вижили, та групою пацієнтів, які згодом померли, була статистично значущою на всіх етапах дослідження. На першу добу перебування у ВІТ максимальне значення глікемії у пацієнтів які згодом померли, було на 3,9 ммоль/л вищим за аналогічний показник в групі пацієнтів, які вижили. На третю добу ця різниця склала 2,3 ммоль/л, а на п'яту добу лікування – 2,0 ммоль/л.

*Таблиця 3.8.*

**Динаміка глікемії (ммоль/л) в залежності від результату лікування, (M±σ).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доба** | **1 доба** | | **3 доба** | | **5 доба** | |
| Прогноз | Виживши | Померлі | Виживши | Померлі | Виживши | Померлі |
| Максимальне значення | 7,5±1,9 | 11,4±2,2 | 6,7±1,2 | 9,0±1,9 | 5,9±0,48 | 7,9±1,7 |
| Мінімальне значення | 5,0±1,2 | 6,9±2,1 | 4,5±1,0 | 5,8±1,4 | 3,9±0,65 | 5,3±1,3 |
| Середнє значення | 6,2±1,5 | 9,2±2,0 | 5,6±1,1 | 7,4±1,6 | 4,9±0,57 | 6,6±1,5 |
| Значення р для середнього значення глікемії між групами | 0,03 | | 0,002 | | <0,00001 | |

Мінімальне значення глікемії була вищим у групі пацієнтів, які згодом померли, різниця між групами становила на першу добу – 1,9 ммоль/л, на третю добу – 1,3 ммоль/л, а п'яту добу – 1,4 ммоль/л. Середнє добове значення глікемії також було вищим у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими, що вижили. Різниця між групами становила на першу добу – 3,0 ммоль/л (р=0,03), на третю добу – 1,8 ммоль/л (р=0,002), та на п'яту добу – 1,7 ммоль/л (р<0,00001).

Ми проаналізували динаміку глікемії залежно від статі пацієнтів (табл. 3.9). Рівень глікемії істотно не відрізнявся між гендерними групами. Різниця була несуттєвою як для максимального і мінімального рівня глікемії, так і її середньодобового рівня (р>0,5).

*Таблиця 3.9.*

**Динаміка глікемії (ммоль/л) залежно від статі пацієнтів (M±σ).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доба | 1 доба | | 3 доба | | 5 доба | |
| Стать | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки |
| Максимальне значення | 9,2±2,9 | 9,0±2,8 | 7,7±1,9 | 7,6±1,9 | 6,8±1,5 | 6,8±1,7 |
| Мінімальне значення | 5,8±1,9 | 5,9±2,0 | 5,1±1,3 | 5,0±1,5 | 4,5±1,2 | 4,6±1,3 |
| Середнє значення | 7,5±2,3 | 7,5±2,3 | 6,5±1,6 | 6,3±1,7 | 5,6±1,3 | 5,7±1,4 |
| Значення р для середнього значення глікемії між групами | 1,00 | | 0,69 | | 0,56 | |

Абсолютно ідентична динаміка рівня глікемії у чоловіків та у жінок зберігалась протягом п'яти діб спостереження.

Аналіз динаміки глікемії в залежності від глибини коми при надходженні пацієнта до ВІТ виявив наступну картину (табл. 3.10). Пацієнти були розподілені на дві групи за показником глибини коми за ШКГ при надходження до стаціонару: 7-8 балів (n=83) та 5-6 балів (n=17).

Рівень глікемії в групі з оцінкою за ШКГ 5-6 балів був дещо вищим на всіх етапах дослідження, порівняно з групою, яка мала 7-8 балів за ШКГ. Різниця максимального рівня глікемії між цими двома групами становила на першу добу – 1,3 ммоль/л, на третю добу – 0,5 ммоль/л, та на п'яту добу – 0,6 ммоль/л. Мінімальний рівень глікемії в групі з 5-6 балів за ШКГ був вищим в першу добу на – 0,3 ммоль/л, на третю добу – на 0,4 ммоль/л, та на п'яту добу – на 0,5 ммоль/л, порівняно з групою з 7-8 балів за ШКГ.

*Таблиця 3.10.*

**Динаміка глікемії (ммоль/л) залежно від глибини коми (M±σ).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доба | 1 доба | | 3 доба | | 5 доба | |
| Оцінка за ШКГ | 7-8 балів | 5-6 балів | 7-8 балів | 5-6 балів | 7-8 балів | 5-6 балів |
| Максимальне значення | 8,9±2,8 | 10,2±2,6 | 7,6±1,9 | 8,1±1,7 | 6,7±1,6 | 7,3±1,4 |
| Мінімальне значення | 5,8±1,9 | 6,1±1,9 | 5,0±1,4 | 5,4±11,2 | 4,4±1,2 | 4,9±1,2 |
| Середнє значення | 7,4±2,3 | 8,2±2,1 | 6,3±1,7 | 6,8±1,4 | 5,6±1,4 | 6,1±1,2 |
| Значення р для середнього значення глікемії між групами | 0,78 | | 0,43 | | 0,66 | |

Середньодобовий рівень глікемії в групі з 5-6 балів був вищим в першу добу – на 0,8 ммоль/л, на третю та п'яту доби – на 0,5 ммоль/л, порівняно з групою з 7-8 балів за ШКГ. На жодному етапі дослідження різниця в рівні глікемії між цими двома групами не досягла статистичної значущості (р>0,4).

**Резюме**

Пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу демонструють виражену стрес-реакцію з порушенням циркадного ритму плазмового рівня пролактину та кортизолу. Рівень стресових гормональних порушень більш виражений у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими,які вижили. Глибина коми при надходженні до стаціонару має зворотну кореляцію з рівнем кортизолемії.

Пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу демонструють стресову гіперглікемію. Рівень стресової гіперглікемії більш виражений у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими,хто вижив. Гендерна різниця виразності стресової гіперглікемії не суттєва. Глибина коми при надходженні до стаціонару не корелює з рівнем стресової гіперглікемії.

Основні результати досліджень, що представлені у поточному розділі опубліковані у наукових фахових виданнях та найшли відображення у тезах доповідей і обговорені на науково-практичних конференціях, семінарах тощо:

1. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні ураження у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М., Борзенкова І.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Випуск 1(135). - С.204-211.
2. Лобойко К.М. Стрес-реакція у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Клінічна хірургія. - 2017. - №4. - С46-48.
3. Лобойко К.М. Стресова гіперглікемія у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2016. - №4 (77). - С.33-41.
4. Лобойко К.М. Стрес-відповідь у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М., Фесенко У.А. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2013. - №2(д). - С.302-304.

РОЗДІЛ 4. ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ У КОМАТОЗНОМУ СТАНІ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.

**4.1. Динаміка систолічного артеріального тиску.**

За першу добу перебування у ВІТ максимальне значення АТс (рис. 4.1) серед усіх пацієнтів становило 176,7±15,3 мм рт.ст., мінімальне значення АТс (рис. 4.2) – 138,9±15,9 мм рт.ст. На третю добу спостерігалось зниження обох значень АТс: максимального АТс – на 14,7±11,5 мм рт.ст., мінімального АТс – на 8,5±12,3 мм рт.ст. (р<0,0001). На п'яту добу лікування у ВІТ АТс продовжував знижуватись, та порівняно з вихідним рівнем був нижчим, максимальне значення за добу – на 22,6±13,8 мм рт.ст., мінімальне значення – на 12,3±16,3 мм рт.ст. (р<0,0001).



Рис. 4.1. Динаміка максимального значення АТс серед усіх пацієнтів, мм рт.ст.

На сьому добу перебування у ВІТ темпи зниження АТс дещо уповільнились та порівняно з вихідним рівнем максимальне значення було нижчим на 24,2±12,8 мм рт.ст, а мінімальне – на 16,5±16,3 мм рт.ст. (р<0,0001).



Рис. 4.2. Динаміка мінімального значення АТс серед усіх пацієнтів, мм рт.ст.

Порівняльний аналіз показників гемодинаміки між групами виживших пацієнтів та пацієнтів, які згодом померли, показав наступні результати: АТс (рис. 4.3 та 4.4) на першу добу перебування у ВІТ в групі пацієнтів, які згодом померли, був вищим порівняно з групою виживших: максимальне значення – на 12,9 мм рт.ст. (р=0,000015), мінімальне значення – на 10,8 мм рт.ст (р=0,00062). На третю добу міжгрупова різниця АТс становила 8,0 мм рт.ст. як для максимального (р=0,00079), так і для мінімального його значення (р=0,00018). На п'яту добу та сьому добу різниця АТс між цими групами була незначущою, в межах до 2 мм рт.ст. як для максимального значення за добу, так і для мінімального значення (р>0,1).

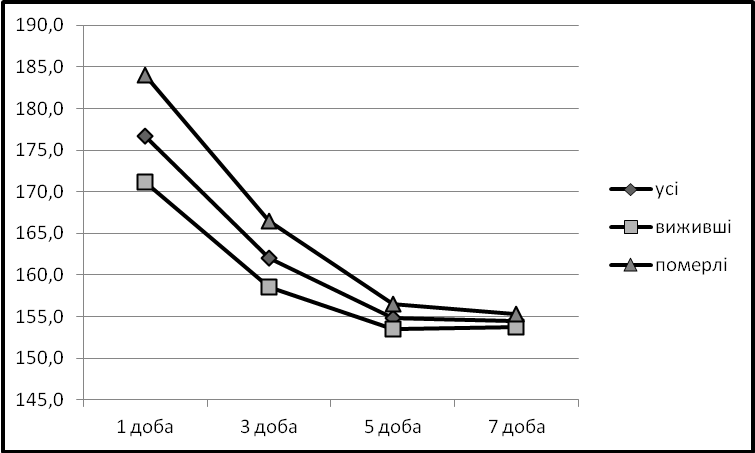


Рис. 4.3. Динаміка максимального значення АТс за добу.

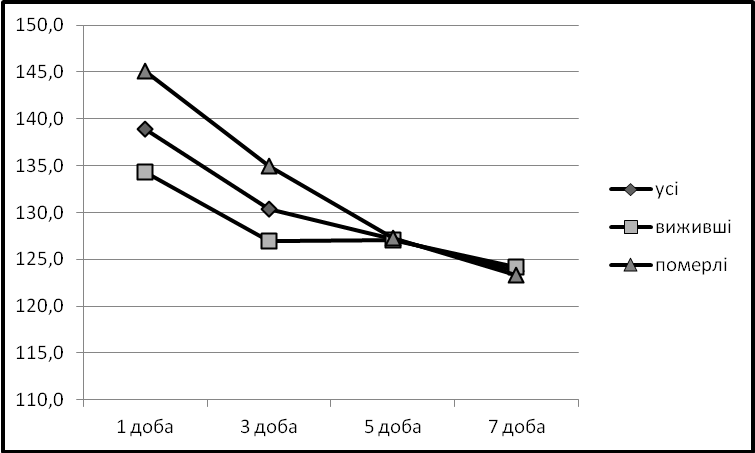


Рис. 4.4. Динаміка мінімального значення АТс за добу.

Дослідження кореляції між максимальним рівнем АТс за першу добу перебування у ВІТ та віком пацієнтів, глибиною коми показав наступні результати (рис. 4.5 та 4.6). Максимальне значення АТс за першу добу мало слабку пряму кореляцію з віком пацієнтів (r = 0.31, p = 0.0016, r2 = 0.0969) та майже не корелювало з глибиною коми за ШКГ (r = – 0.13, p = 0.21, r2 = 0.016).



Рис. 4.5. Кореляція між максимальним рівнем АТс за першу добу та віком пацієнтів.



Рис. 4.6. Кореляція між максимальним рівнем АТс за першу добу та глибиною коми за ШКГ.

Дослідження кореляції між мінімальним рівнем АТс за першу добу лікування у ВІТ та віком пацієнтів, глибиною коми показало наступні результати (рис. 4.7 та 4.8). Мінімальне значення АТс за першу добу майже не корелювало з віком пацієнтів (r = 0.19, p = 0.056, r2 = 0.0366) та мало слабку зворотну кореляцію з глибиною коми за ШКГ (r = – 0.21 p = 0.039, r2 = 0.0427).



Рис. 4.7. Кореляція між мінімальним рівнем АТс за першу добу та віком пацієнтів.



Рис. 4.8. Кореляція між мінімальним рівнем АТс за першу добу та глибиною коми за ШКГ.

**4.2. Динаміка діастолічного артеріального тиску.**

Максимальне значення АТд (рис. 4.9) за першу добу серед усіх пацієнтів становило 103,0±8,0 мм рт.ст., мінімальне (рис. 4.10) – 82,3±11,4 мм рт.ст. На третю добу перебування у ВІТ АТд знизилось, максимальне його значення було нижчим за вихідний рівень на 10,7±6,2 мм рт.ст. (р<0,001)., а мінімальне – на 8,4±7,8 мм рт.ст. (р<0,0001). На п'яту добу різниця від вихідного рівня АТд становила: максимальне значення нижче на 12,5±7,1 мм рт.ст. (р<0,001), а мінімальне – на 13,2±10,3 мм рт.ст. (р<0,0001). На сьому добу лікування ця різниця склала для максимального значення АТд – 16,2±8,0 мм рт.ст. (р<0,0001), для мінімального – на 17,1±11,1 мм рт.ст. (р<0,0001).



Рис. 4.9. Динаміка максимального значення АТд серед усіх пацієнтів, мм рт.ст.



Рис. 4.10. Динаміка мінімального значення АТд серед усіх пацієнтів, мм рт.ст.

АТд (рис. 4.11 та 4.12) в групі пацієнтів, які згодом померли, за першу добу перебування у ВІТ був вищим, ніж у групі пацієнтів які вижили: максимальне значення на 5 мм рт.ст. (р=0,002), мінімальне значення – на 6,8 на мм рт.ст. (р=0,0028). На третю добу ця різниця зменшилась, та становила для максимального значення АТд – 4,2 мм рт.ст. (р=0,0002), а для мінімального значення – 3,1 мм рт.ст. (р=0,07). На п'яту та сьому доби перебування у ВІТ міжгрупова різниця в значеннях АТд була незначною (р>0,1).

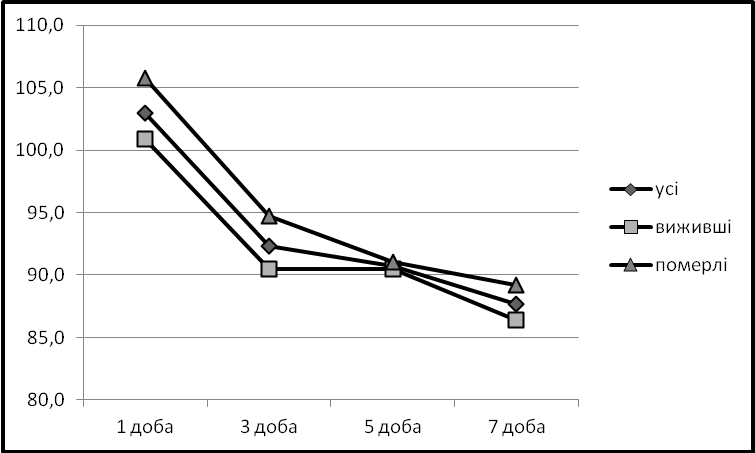


Рис. 4.11. Динаміка максимального значення АТд за добу.

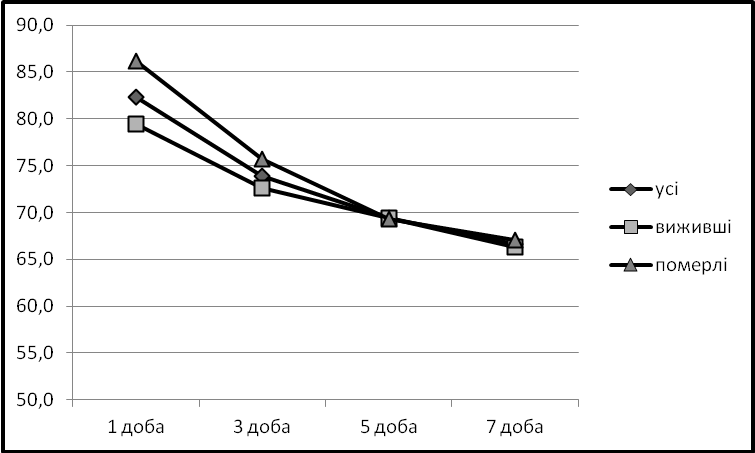


Рис. 4.12. Динаміка мінімального значення АТд за добу.

**4.3. Динаміка середнього артеріального тиску.**

Максимальне значення АТсер (рис. 4.13) за першу добу перебування у ВІТ серед усіх пацієнтів становило 127,5±9,7 мм рт.ст., мінімальне значення АТсер (рис. 4.14) – 101,2±12,2 мм рт.ст. На третю добу АТсер знизилось порівняно з вихідним рівнем: максимальне його значення на 12,0±6,4 (р<0,001), мінімальне значення – на 8,5±7,9 мм рт.ст. (р<0,0001). На п'яту добу максимальне значення АТсер був нижчим за вихідний рівень на 15,9±8,4 мм рт.ст. (р<0,001), мінімальне значення – на 12,9±11,0 мм рт.ст. (р<0,0001). На сьому добу ця різниця склала для максимального значення АТсер – 18,8±8,3 мм рт.ст., а для мінімального значення – 16,9±11,6 мм рт.ст. (р<0,0001).



Рис. 4.13. Динаміка максимального значення АТсер серед усіх пацієнтів, мм рт.ст.



Рис. 4.13. Динаміка мінімального значення АТсер серед усіх пацієнтів, мм рт.ст.

АТсер (рис. 4.14 та 4.15) за першу добу перебування у ВІТ у пацієнтів які згодом померли, був вищим ніж у групі виживших: максимальне значення за добу – на 7,6 мм рт.ст. (р=0,00007), мінімальне – на 8,1 мм рт.ст. (р=0,0007). На третю добу ця різниця зменшилась та становила для максимального значення АТсер 5,5 мм рт.ст. (р=0,00003), а для мінімального значення – 4,8 мм рт.ст. (р=0,0044). На п'яту та сьому доби різниця в АТсер між цими двома групами була несуттєвою (р>0,15).

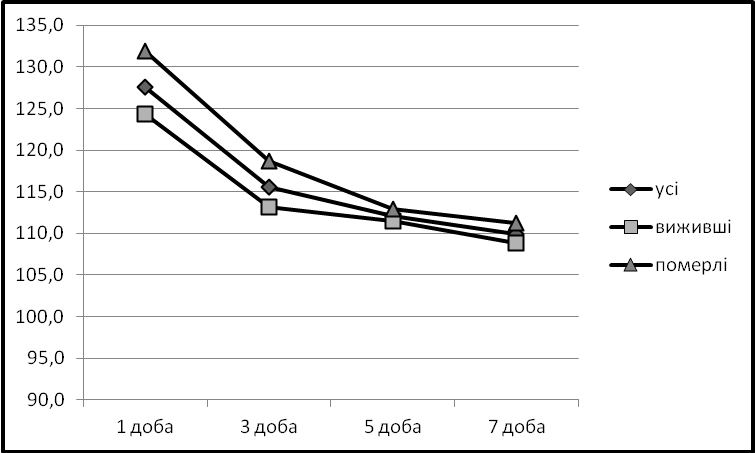


Рис. 4.14. Динаміка максимального значення АТсер за добу.

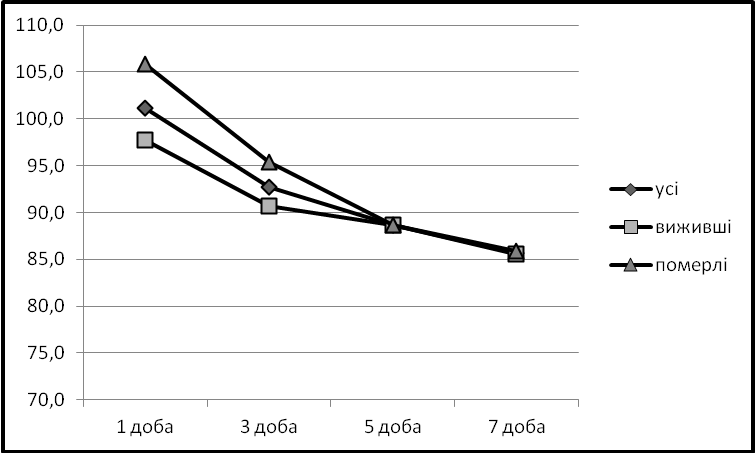


Рис. 4.15. Динаміка мінімального значення АТсер за добу.

Максимальне значення АТсер за першу добу перебування у ВІТ мало слабку пряму кореляцію (рис. 4.16) з віком пацієнтів (r = 0.29; p = 0.0026, r2 = 0.089).



Рис. 4.16. Кореляція між максимальним значенням АТсер та віком пацієнтів.

Мінімальне значення АТсер за першу добу перебування у ВІТ майже не корелювало (рис. 4.17) з віком пацієнтів (r = 0.17; p = 0.08, r2 = 0.0312).



Рис. 4.17. Кореляція між мінімальним значенням АТсер та віком пацієнтів.

**4.4. Динаміка частоти серцевих скорочень.**

Максимальне значення ЧСС (рис. 4.18) за першу добу перебування у ВІТ серед усіх пацієнтів становило 101,8±10,8 ударів/хв., мінімальне значення (рис. 4.19) – 77,1±11,9 ударів/хв. На третю добу максимальне значення ЧСС знизилось на 6,8±8,1 ударів/хв., а мінімальне значення – на 6,7±7,0 ударів/хв. порівняно з вихідним рівнем (р<0,0001). На п'яту добу показники ЧСС були нижчими за вихідний рівень: максимальне значення – на 9,1±9,1 ударів/хв., а мінімальне значення – на 10,0±8,7 ударів/хв. (р<0,0001). На сьому добу різниця ЧСС від вихідного рівня становила для максимального значення 12,1±9,3 ударів/хв., а для мінімального значення – на 12,8±8,6 ударів/хв. (р<0,0001).



Рис. 4.18. Динаміка максимального значення ЧСС (ударів/хв.) серед усіх пацієнтів.



Рис. 4.19. Динаміка мінімального значення ЧСС (ударів/хв.) серед усіх пацієнтів.

ЧСС (рис. 4.20 та 4.21) в групі пацієнтів, які згодом померли, була вищою на 8,2 ударів/хв. (р=0,00011) максимальне значення за добу, та на 9,9 ударів/хв. (р=0,00002) мінімальне значення. На третю добу спостерігалась така сама тенденція в динаміці ЧСС, та різниця становила для максимального її значення за добу 5,7 ударів/хв. (р=0,000013) та для мінімального значення 7,2 ударів/хв (р=0,000025). На п'яту добу ЧСС в групі пацієнтів, які згодом померли, залишалась значно вищою, ніж в групі пацієнтів,які вижили, максимальне значення – на 6,4 ударів/хв. (р=0,000002), та мінімальне значення – на 5,6 ударів/хв. (р=0,0005). На сьому добу перебування у ВІТ міжгрупова різниця в ЧСС становила: для максимального значення – 2,5 ударів/хв. (р=0,07), а для мінімального – 3,8 ударів/хв. (р=0,002).

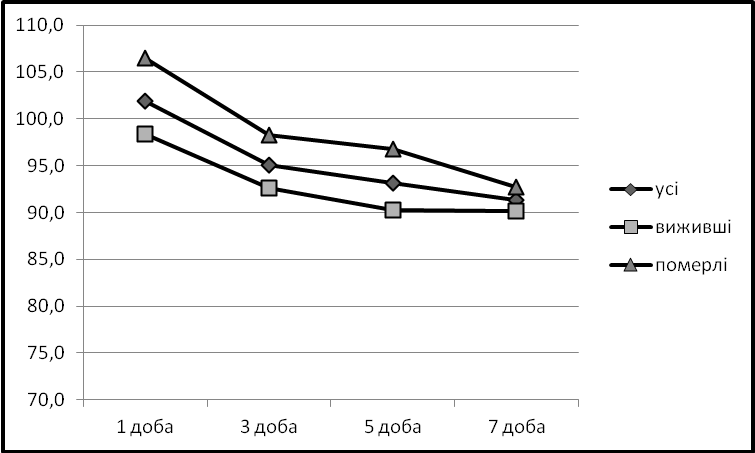


Рис. 4.20. Динаміка максимального значення ЧСС за добу.

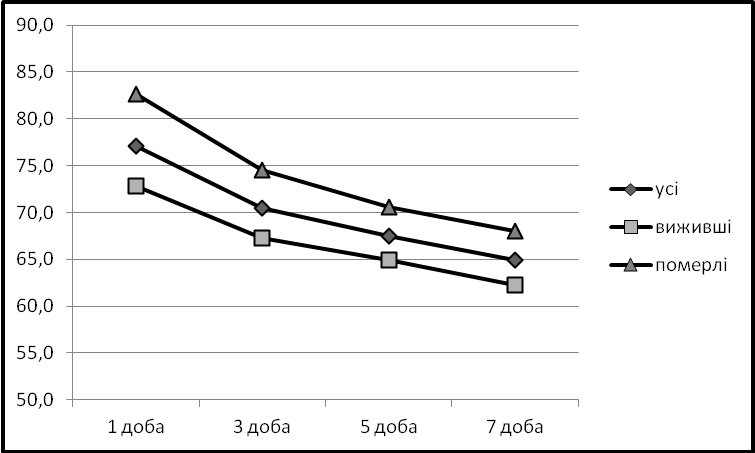


Рис. 4.21. Динаміка мінімального значення ЧСС за добу.

**Резюме**

Пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу які згодом померли, мають більш високий рівень артеріального тиску та частоти серцевих скорочень за перші три доби лікування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами, які виживають.

Основні результати досліджень, що представлені у поточному розділі опубліковані у наукових фахових виданнях та найшли відображення у тезах доповідей і обговорені на науково-практичних конференціях, семінарах тощо:

1. Лобойко К.М. Показники гемодинаміки у коматозних пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу / Лобойко К.М. // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. - 2017. - №1. - С.74-80.
2. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні виразки у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Гострі та невідкладні стани: матеріали IX Британсько-Українського Симпозіуму з анестезіології та інтенсивній терапії, Київ, 19-22 квітня 2017 р. – Київ, 2017. - №1/1. - С.58-59.
3. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні ураження у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М., Борзенкова І.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Випуск 1(135). - С.204-211.

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ІНТРАГАСТРАЛЬНОГО РН-МОНІТОРИНГУ У ПАЦІЄНТІВ В КОМАТОЗНОМУ СТАНІ НА ТЛІ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.

* 1. **Динаміка інтрагастрального рН серед усіх пацієнтів.**

Загалом серед усіх пацієнтів максимальне значення рН шлункового вмісту (M±m) за першу добу становило 2.9±0.09, мінімальне – 1.81±0.08, а середньодобове – 2.37±0.08 (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Рівень інтрагастрального рН серед усіх пацієнтів на першу добу.

На третю добу лікування у ВІТ показники інтрагастрального рН (рис. 5.2) значно підвищились: максимальний– 5.24±0.18, мінімальний – 3.86±0.14 та середньодобовий – 4.56±0.16.



Рис. 5.2. Рівень інтрагастрального рН серед усіх пацієнтів на третю добу.

На п'яту добу (рис. 5.3) спостерігалось деяке зниження максимального та середньодобового рівня рН, 4.83±0.14 та 4.22±0.13 відповідно, тоді як мінімальне значення рН майже не зазнало змін (3.76±0.13) порівняно з показниками третьої доби.



Рис. 5.3. Рівень інтрагастрального рН серед усіх пацієнтів на п'яту добу.

З огляду на швидкі зміни рівня інтрагастрального рН під впливом різних факторів (їжа, медикаменти та інші), динаміка середньодобового рівня цього показника може бути найбільш інформативним для оцінки стану кислотності шлункового вмісту. Серед усієї когорти досліджуваних пацієнтів середньодобовий інтрагастральний рН значно підвищився на третю добу, після цього спостерігалось деяке несуттєве зниження на п'яту добу (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Динаміка середньодобового рівня інтрагастрального рН серед усіх пацієнтів.

* 1. **Динаміка інтрагастрального рН в залежності від результату тесту на Helicobacter pylori.**

У 11 пацієнтів хілак-тест показав позитивний результат, та у 89 пацієнтів результат хілак-тесту був негативним. Ми проаналізували результати інтрагастральної рН-метрії в групі з позитивним та негативним результатами хілак-тесту. Значення інтрагастрального рН залежно від результатів тесту на Helicobacter pylori наведені в таблиці 5.1.

*Таблиця 5.1.*

**Показники інтрагастрального рН-моніторингу.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Значення** | **1 доба** | | | | **3 доба** | | | **5 доба** | | |
| **рН** | | Макс. | | Мін. | Сер. | Макс. | Мін. | Сер. | Макс. | Мін. | Сер. |
| **Усі**  (n=100) | M | 2,90 | | 1,81 | 2,37 | 5,24 | 3,86 | 4,56 | 4,83 | 3,76 | 4,22 |
| σ | 0,92 | | 0,76 | 0,81 | 1,81 | 1,45 | 1,59 | 1,35 | 1,26 | 1,31 |
| m | 0,09 | | 0,08 | 0,08 | 0,18 | 0,14 | 0,16 | 0,14 | 0,13 | 0,13 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,006 | 0,18 | 0,003 |
| **Позитивні**  (n=11) | M | 3,14 | 2,04 | | 2,59 | 4,52 | 3,74 | 4,12 | 4,64 | 3,80 | 4,09 |
| σ | 1,18 | 0,87 | | 1,00 | 1,57 | 1,36 | 1,45 | 1,47 | 1,51 | 1,56 |
| m | 0,36 | 0,26 | | 0,30 | 0,48 | 0,41 | 0,44 | 0,44 | 0,46 | 0,47 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | 0,09 | 0,02 | 0,048 | 0,47 | 0,77 | 0,86 |
| Р= позитивні vs негативні | | 0,34 | 0,30 | | 0,34 | 0,16 | 0,79 | 0,34 | 0,64 | 0,91 | 0,71 |
| **Негативні**  (n=89) | M | 2,87 | 1,78 | | 2,34 | 5,33 | 3,87 | 4,61 | 4,85 | 3,75 | 4,24 |
| σ | 0,88 | 0,74 | | 0,78 | 1,83 | 1,46 | 1,60 | 1,34 | 1,23 | 1,29 |
| m | 0,09 | 0,08 | | 0,08 | 0,19 | 0,15 | 0,17 | 0,14 | 0,13 | 0,14 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,0036 | 0,16 | 0,003 |

Максимальний рівень інтрагастрального рН в групі з позитивним результатом хілак-тесту (M±m) на першу добу перебування становив 3,14±0,36, на третю добу цей показник підвищився на 1,38 порівняно з вихідним рівнем, а на п'яту добу підвищився ще на 0,12. Мінімальне значення рН шлункового вмісту за першу добу в цій групі становило 2,04±0,26, на третю добу підвищилося на 1,7 порівняно з вихідним рівнем, далі на п'яту добу залишалося майже без змін. Середнє добове значення інтрагастральної рН в групі з позитивним результатом хілак-тесту становило на першу добу 2,59±0,3, на третю добу підвищилося на 1,53, а на п'яту добу майже не відрізнялось від попереднього етапу (рис. 5.5).



Рис. 5.5. Динаміка середньодобового значення інтрагастрального рН в групі з позитивним результатом хілак-тесту.

В групі з негативним результатом хілак-тесту максимальне значення інтрагастрального рН (M±m) на першу добу становило 2,87±0,09, на третю добу цей показник підвищився на 2,46, а на п'яту добу знизився на 0,48 порівняно з третьою добою (див. табл. 5.1). Мінімальне значення рН шлункового вмісту в цій групі на першу добу становило 1,78±0,08, на третю добу спостерігалось підвищення на 2,09, та на п'яту добу незначно знизилося на 0,12. Середнє добове значення інтрагастрального рН в цій групі пацієнтів на першу добу становило 2,34±0,08, на третю добу підвищилося на 2,27, а на п'яту добу знизилося на 0,37 (рис. 5.6).



Рис. 5.6. Динаміка середньодобового значення інтрагастрального рН в групі з негативним результатом хілак-тесту.

При порівнянні середньодобового значення інтрагастрального рН між групами та показником серед усіх пацієнтів спостерігається наступна картина: на першу добу перебування у ВІТ цей показник у групі пацієнтів з позитивним результатом хілак-тесту був на 0,25 вищим за аналогічний показник в групі пацієнтів з негативним результатом хілак-тесту та вищим на 0,22 за показник серед усіх пацієнтів (рис. 5.7).



Рис. 5.7. Вихідний рівень середньодобового значення інтрагастрального рН.

На третю добу середнє добове значення рН шлункового вмісту в групі з позитивним результатом хілак-тесту було навпаки нижчим на 0,49 порівняно з аналогічним показником групи з негативним результатом хілак-тесту, та нижчим на 0,44 за значення серед усіх пацієнтів (рис. 5.8).



Рис. 5.8. Рівень середньодобового значення інтрагастрального рН на третю добу.

На п'яту добу середнє добове значення інтрагастрального рН в групі з позитивним результатом хілак-тесту було всього на 0,15 вищим за аналогічний показник групи з негативним результатом хілак-тесту, та на 0,13 вищим за показник серед усіх пацієнтів (рис. 5.9).



Рис. 5.9. Рівень середньодобового значення інтрагастрального рН на п'яту добу.

Динаміка інтрагастрального рН в обох групах була схожою та відмінності між двома групами не були статистично значущими на всіх етапах дослідження (р≥0,3). Зміни в групі з негативним результатом хілак-тесту досягли вищого рівня статистичної значущості, можливо за рахунок більшої кількості пацієнтів (n=89), порівняно з групою з позитивним результатом хілак-тесту (n=11).

Летальність серед усіх пацієнтів становила 43%, в групі з позитивним результатом хілак-тесту – 63,6% (7 пацієнтів померли з 11), а в групі з негативним результатом хілак-тесту – 40,4% (померли 36 з 89 пацієнтів): відносний ризик 1.53; 95%СІ=0.92-2.56; NNT = 4.49 (табл. 5.2).

*Таблиця 5.2.*

**Результати оцінки летальності залежно від результатів хілак-тесту.**

|  |  |
| --- | --- |
| Абсолютний ризик в групі з позитивним результатом хілак-тесту (EER) | 0.636 |
| Абсолютний ризик в групі з негативним результатом хілак-тесту (CER) | 0.414 |
| Відносний ризик (RR) | 1.538 |
| Стандартна помилка відносного ризику (S) | 0.261 |
| Нижня границя 95% ДІ (CI) | 0.922 |
| Верхня границя 95% ДІ (CI) | 2.566 |
| Зниження відносного ризику (RRR) | 0.538 |
| Разність ризиків (RD) | 0.223 |
| Число пацієнтів, яких необхідно лікувати (NNT) | 4.493 |
| Чутливість (Se) | 0.163 |
| Специфічність (Sp) | 0.927 |

Ми також оцінили роль носійства Helicobacter Pylori у летальності пацієнтів за допомогою χ-квадрат (табл. 5.3). Аналіз виявив слабкий зв'язок між цими показниками: χ2 = 2.147, p>0.05, точний критерій Фішера двобічний = 0.199.

Пацієнти в основному помирали внаслідок набряку головного мозку на тлі основної патології – гострого порушення мозкового кровообігу. У всіх трьох групах не спостерігалось клінічних проявів стресових уражень шлунково-кишкового тракту, кровотеч.

Таким чином, динаміка інтрагастрального рН у коматозних пацієнтів на тлі гострого порушення мозкового кровообігу без виразкового анамнезу є аналогічною в групі з негативним та позитивним результатом тесту на Helicobacter pylori.

*Таблиця 5.3.*

**Аналіз χ-квадрат ролі носійства Helicobacter Pylori у летальності пацієнтів.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Критерії оцінки значущості різниці виходів в залежності від дії фактора ризику | | |
| **Найменування критерію** | **Значення критерію** | **Рівень значущості** |
| Критерій χ-квадрат | 2.147 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою Йєтса | 1.306 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою на правдоподібність | 2.129 | p>0,05 |
| Точний критерій Фішера (двобічний) | 0.19877 | p>0,05 |
| Мінімальне значення очікуваного явища – 4.73 | | |
| Критерії оцінки сили зв'язку між фактором ризику та виходом | | |
| **Найменування критерію** | **Значення критерію** | **Сила зв'язку** |
| Критерій φ  Критерій V Крамера  Критерій К Чупрова | 0.147 | слабка |
| Коефіціент пов'язаності Пірсона (С) | 0.145 | слабка |
| Нормоване значення коефіціенту Пірсона (C') | 0.205 | середня |

Начало формы

* 1. **Динаміка інтрагастрального рН в залежності від методу профілактики стресових виразок.**

Показники інтрагастрального рН-моніторингу в залежності від методу профілактики стресових виразок наведені в таблиці 5.4. В групі ГБ на першу добу показники інтрагастрального рН становили: максимальний – 2,8±0,38, мінімальний – 1,84±0,44, та середньодобовий – 2,4±0,44. На тлі введення блокатору Н-2-гістамінових рецепторів та ентерального харчування показники інтрагастрального рН на третю добу значно підвищились, а на п'яту добу спостерігалось деяке зниження, але вони залишались вищими за вихідний рівень (див. табл. 5.4).

*Таблиця 5.4.*

**Показники інтрагастрального рН-моніторингу в залежності від методу профілактики стресових виразок.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Значення** | **1 доба** | | | | **3 доба** | | | **5 доба** | | |
| **рН** | | Макс. | | Мін. | Сер. | Макс. | Мін. | Сер. | Макс. | Мін. | Сер. |
| **Усі**  (n=100) | M | 2,90 | | 1,81 | 2,37 | 5,24 | 3,86 | 4,56 | 4,83 | 3,76 | 4,22 |
| σ | 0,92 | | 0,76 | 0,81 | 1,81 | 1,45 | 1,59 | 1,35 | 1,26 | 1,31 |
| m | 0,09 | | 0,08 | 0,08 | 0,18 | 0,14 | 0,16 | 0,14 | 0,13 | 0,13 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,006 | 0,18 | 0,003 |
| **ГБ**  (n=18) | M | 2,80 | 1,84 | | 2,40 | 5,17 | 3,93 | 4,54 | 4,37 | 3,35 | 3,85 |
| σ | 0,38 | 0,44 | | 0,44 | 1,64 | 1,48 | 1,50 | 0,96 | 0,66 | 0,77 |
| m | 0,09 | 0,11 | | 0,10 | 0,39 | 0,35 | 0,36 | 0,23 | 0,16 | 0,18 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | 0,00004 | 0,00005 | 0,000025 | 0,097 | 0,13 | 0,1 |
| Р= ГБ vs БПП | | 0,0001 | 0,000001 | | <0,0001 | 0,0003 | 0,038 | 0,002 | 0,0001 | 0,0008 | 0,0002 |
| **БПП**  (n=38) | M | 2,20 | 1,11 | | 1,66 | 6,88 | 4,86 | 5,90 | 5,99 | 4,76 | 5,37 |
| σ | 0,55 | 0,47 | | 0,45 | 1,49 | 1,53 | 1,43 | 1,45 | 1,55 | 1,44 |
| m | 0,09 | 0,08 | | 0,07 | 0,24 | 0,25 | 0,23 | 0,24 | 0,25 | 0,24 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,0006 | 0,2 | 0,006 |
| Р= БПП vs ЕХ | | <0,0001 | <0,0001 | | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |
| **ЕХ**  (n=44) | M | 3,54 | 2,41 | | 2,98 | 3,85 | 2,96 | 3,41 | 4,08 | 3,13 | 3,45 |
| σ | 0,88 | 0,51 | | 0,65 | 0,51 | 0,48 | 0,45 | 0,52 | 0,42 | 0,50 |
| m | 0,13 | 0,08 | | 0,10 | 0,08 | 0,07 | 0,07 | 0,08 | 0,06 | 0,08 |
| P= порівняно з попереднім етапом | | | | | | 0,019 | <0,0001 | 0,00005 | 0,001 | 0,071 | 0,89 |
| Р= ГБ vs ЕХ | | 0,001 | 0,0001 | | 0,001 | 0,00001 | 0,0002 | 0,00002 | 0,14 | 0,13 | 0,02 |

У групі БПП на першу добу рН шлункового вмісту був найнижчим: максимальний – 2,2±0,55, мінімальний 1,11±0,47, середньодобовий – 1,66±0,45. На тлі застосування препарату з групи блокаторів протонної помпи та ентерального харчування на третю добу спостерігались дуже високі показники рН: максимальний – 6,88±1,49, мінімальний – 4,86±1,53 та середньодобовий – 5,9±1,43. На п'яту добу інтрагастральний рН в цій групі зазнав також деякого зниження порівняно с третьою добою, але залишався значно вищим за вихідний рівень (див. табл. 5.4).

В групі ЕХ без медикаментозної профілактики стресових виразок вихідний рівень інтрагастрального рН в перший день був наступним: максимальне значення – 3,54±0,88, мінімальне – 2,41±0,51, середнє добове – 2,98±0,65. На тлі ентерального харчування крізь зонд на третю добу спостерігалось помірне підвищення рН шлункового вмісту: максимальне – 3,85±0,51, мінімальне – 2,96±0,48, середнє добове – 3,41±0,45. На п'яту добу показники рН продовжували зростати, але темпи зросту уповільнились (див. табл. 5.4).

На нашу думку, саме динаміка середньодобового рівня інтрагастрального рН яскраво демонструє ефект від методів профілактики стресових виразок. У групі ГБ цей показник на третю добу підвищився на 2,14 порівняно з першою добою, а на п'яту добу знизився на 0,69 порівняно з третьою добою, але залишався вищим на 1,45 за вихідний рівень (рис. 5.10).



Рис. 5.10. Динаміка середньодобового значення інтрагастрального рН в групі ГБ.

В групі БПП середнє добове значення рН шлункового вмісту на третю добу підвищилося на 4,24 порівняно з вихідним рівнем, на п'яту добу знизилося на 0,53 порівняно з третьою добою, і цей показник був вищим на 3,71 за вихідний рівень (рис. 5.11).



Рис. 5.11. Динаміка середньодобового значення інтрагастрального рН в групі БПП.

В групі ЕХ середнє добове значення рН шлункового вмісту на третю добу підвищилося на 0,43 порівняно з вихідним рівнем, на п'яту майже не зазнало змін та було всього на 0,04 вищим за показник третьої доби, і на 0,47 вищим за вихідний рівень (рис. 5.12).



Рис. 5.12. Динаміка середньодобового значення інтрагастрального рН в групі ЕХ.

У багатьох рекомендаціях з профілактики аспіраційного синдрому цільовим показником рН шлункового вмісту є рівень вище 2,5 [83]. Ризик виникнення колонізації шлунку та глотки кишковою мікрофлорою виникає при рівні рН у шлунку вище 4,0. Ентеральне харчування забезпечувало підтримання рН шлункового вмісту на цьому безпечному рівні. Але ранній початок ентерального харчування може бути неможливим при наявності проблем з пасажем із шлунку. З огляду на профіль інтрагастрального рН можна сказати, що блокатори Н-2-гістамінових рецепторів менше знижують кислотність шлункового вмісту, ніж блокатори протонної помпи. Обидві групи препаратів забезпечують рівень рН шлункового вмісту вище 2,5, але рівень рН нижче 4,0 неможливий при застосуванні блокаторів протонної помпи.

Значення рН шлункового вмісту у всіх пацієнтів протягом доби коливалося в широких межах. Після прийому антисекреторних засобів рН підвищувався протягом 4-х годин, після чого спостерігалося стрімке зниження показника рН. Після введення у шлунок ентеральної харчової суміші крізь зонд рН шлункового вмісту підвищувався та тримався на цьому рівні протягом 4-5 годин. Загалом тривалість періодів низької рН протягом доби складала до 4 годин, особливо вночі. На нашу думку саме такі періоди критично низького значення рН на тлі порожнього шлунку можуть бути визначальними в розвитку ураження слизової шлунку внаслідок гіперсекреторного синдрому. Загальноприйнята практика профілактики стресових виразок не регламентує часи введення антисекреторних засобів. Але у більшості ВІТ ці препарати вводяться протягом першої половини дня. Ми запропонували вводити ці препарати таким чином, щоб максимум їх дії співпадав з періодом максимального зниження рН шлункового вмісту згідно з моніторингом, це в основному нічні години. Добовий моніторинг рН дозволяє ретельно контролювати та коригувати кислотність шлункового вмісту, що може бути корисним в розробці методів профілактики стресових виразок.

**Резюме**

Інтрагастральний рН-моніторинг є необхідною складовою в оцінці ефективності методів профілактики стресових виразок у пацієнтів у коматозному стані. Раннє ентеральнє харчування забезпечує оптимальний рівень рН шлункового вмісту. Блокатори протонної помпи забезпечують більш виразне пригнічення кислотності шлункового вмісту, ніж блокатори Н-2-гістамінових рецепторів.

Основні результати досліджень, що представлені у поточному розділі опубліковані у наукових фахових виданнях та найшли відображення у тезах доповідей і обговорені на науково-практичних конференціях, семінарах, тощо:

1. Лобойко К.М. Результати інтрагастральної рН-метрії при різних варіантах профілактики стресових виразок у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Acta Medica Leopoliensia. - 2016. - №4. - С.27-31
2. Лобойко К.М. Результати інтрагастральної рН-метрії та тесту на Helicobacter pylori у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М. // Вісник проблем біології і медицини. - 2016. - Випуск 4. - Т. 2(134). - С. 85-90.
3. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні ураження у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М., Борзенкова І.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Випуск 1(135). - С.204-211.
4. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні виразки у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Гострі та невідкладні стани: матеріали IX Британсько-Українського Симпозіуму з анестезіології та інтенсивній терапії, Київ, 19-22 квітня 2017 р. – Київ, 2017. - №1/1. - С.58-59
5. Лобойко К.М. Інтрагастральний рН-моніторинг в оцінці ефективності антисекреторних засобів у коматозних пацієнтів / Лобойко К.М. // Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии: сборник материалов конференцій, Запорожье-Бердянск, 6-7 вересня 2012. - Запорожье-Бердянск, 2012. - Випуск 8. - С.39-40.
6. Лобойко К.М. Профілактика стресових гастродуоденальних виразок у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Острые и неотложные состояния: матеріали VI Британо-Українського Симпозіуму «Новітні тенденції в сучасній анестезіології та інтенсивній терапії – акцент на проблемах безпеки пацієнта та моніторингу», Київ, 23-25 квітня 2014 р. – Київ, 2014. - С.53-54.

РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ПОМЕРЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ.

**6.1. Результати патолого-анатомічного дослідження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки та аналіз факторів ризику стресових гастродуоденальних виразок.**

Із 41 пацієнта з летальним виходом, яким після смерті проводився розтин та патологоанатомічне дослідження, у 4 випадках (9.7%) виявлені ерозивні ураження слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки (група Е), та у 37 випадках стресових гастродуоденальних уражень не виявлено (група БЕ). Порівняльна характеристика пацієнтів цих двох груп надана в таблиці 6.1.

*Таблиця 6.1.*

**Характеристика пацієнтів груп Е та БЕ (M±σ).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показники** | **Група Е** | **Група БЕ** |
| Кількість пацієнтів | 4 | 37 |
| Чоловіки/жінки (кількість) | 4/0 | 23/14 |
| Середній вік, роки | 59,75±12,7 | 63,81±10,8 |
| Оцінка за ШКГ при надходженні до ВІТ, балів | 7,25±0,5 | 6,62±0,7 |
| Середня тривалість лікування у ВІТ, діб | 14,5±8,6 | 12,3±6,9 |
| Метод профілактики: ЕХ/ГБ/ІПП | 1/1/2 | 14/7/16 |

Клінічних ознак стресових гастродуоденальних виразок та виразкових кровотеч не було у жодного пацієнта протягом лікування. Усі 4 пацієнти зі стресовими гастродуоденальними ураженнями на розтині були чоловічої статі, а серед тих, у кого їх не виявлено було 14 жінок та 23 чоловіка. Аналіз за допомогою χ-квадрат ролі гендерної належності в розвитку стресових гастродуоденальних уражень не виявив зв'язку між ними: χ2 = 2.298; критичне значення χ2 при рівні значущості p<0.05 становить 3.841.

У групі ЕХ з 15 померлих стресові гастродуоденальні ураження у вигляді ерозій виявлені у одного пацієнта, та у 14 пацієнтів на розтині не виявлено стресових уражень. У групі ГБ з 8 пацієнтів у одного виявлені ерозивні стресові гастродуоденальні ураження, у 7 пацієнтів такі ураження були відсутні. У групі ІПП серед 18 пацієнтів двоє мали стресові гастродуоденальні ерозії, у 16 пацієнтів таких не виявлено.

Аналіз впливу методу профілактики (ЕХ, ГБ, ІПП) на розвиток стресових гастродуоденальних уражень за допомогою χ-квадрату показав наступні результати: число ступенів свободи = 2; значення критерію χ2 = 0.269; критичне значення χ2 при рівні значущості р<0.05 становить 5.991.  
Таким чином, аналіз свідчить про те, що зв'язок між факторним і результативним ознаками відсутній, (р>0.05).

Статистичний аналіз за допомогою співвідношення шансів впливу препаратів з групи Н-2-гістамінових блокаторів на інцідентність виникнення стресових гастродуоденальних уражень виявив наступні результати (табл. 6.2): OR=2.0; 95%CI=0.108–36.956. Тобто, ризик виникнення стресових гастродуоденальних уражень в групі ГБ в два рази вищий, ніж в групі ЕХ.

*Таблиця 6.2.*

**Співвідношення шансів з 95% довірчим інтервалом між**

**групами ГБ та ЕХ.**

|  |  |
| --- | --- |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ГБ | 0.143 |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ЕХ | 0.071 |
| Співвідношення шансів (OR) | 2.000 |
| Стандартна помилка співвідношення шансів (S) | 1.488 |
| Нижня границя 95% ДІ (CI) | 0.108 |
| Верхня границя 95% ДІ (CI) | 36.956 |

Статистичний аналіз за допомогою співвідношення шансів впливу препаратів з групи блокаторів протонної помпи на інцідентність виникнення стресових гастродуоденальних уражень виявив наступні результати (табл. 6.3): OR=1.75; 95%CI=0.143–21.434. Тобто, ризик виникнення стресових гастродуоденальних уражень в групі ІПП в 1.75 рази вищий, ніж в групі ЕХ. *Таблиця 6.3.*

**Співвідношення шансів з 95% довірчим інтервалом**

**між групами ІПП та ЕХ.**

|  |  |
| --- | --- |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ІПП | 0.125 |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ЕХ | 0.071 |
| Співвідношення шансів (OR) | 1.750 |
| Стандартна помилка співвідношення шансів (S) | 1.278 |
| Нижня границя 95% ДІ (CI) | 0.143 |
| Верхня границя 95% ДІ (CI) | 21.434 |

# Дослідження співвідношення шансів (табл. 6.4) виявило, що при застосуванні медикаментозної профілактики (групи ГБ+ІПП) вірогідність розвитку стресових гастродуоденальних уражень підвищується в 1,8 рази, порівняно з відсутністю такої профілактики: OR=1.826; 95%CI= 0.173–19.315.

# *Таблиця 6.4.*

# Співвідношення шансів з 95% довірчим інтервалом

# між групами ГБ та ІПП.

|  |  |
| --- | --- |
| Шанс знайти фактор ризику в групах ГБ+ІПП | 0.130 |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ЕХ | 0.071 |
| Співвідношення шансів (OR) | 1.826 |
| Стандартна помилка співвідношення шансів (S) | 1.203 |
| Нижня границя 95% ДІ (CI) | 0.173 |
| Верхня границя 95% ДІ (CI) | 19.315 |

Ми порівняли також причинну роль медикаментозної профілактики (групи ГБ+ІПП) на тлі ентерального годування з відсутністю такої профілактики (група ЕХ). Аналіз за допомогою χ-квадратсвідчить про несуттєвий вплив медикаментозної профілактики на тлі ентерального годування на інцидентність розвитку стресових гастродуоденальних уражень (табл. 6.5).

*Таблиця 6.5.*

**Аналіз χ-квадратміж групами ЕХ, та ГБ+ІПП.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Метод профілактики** | **Ерозія є** | **Без ерозії** | **Всього померло** |
| ГБ+ІПП | 3 | 23 | 26 |
| ЕХ | 1 | 14 | 15 |
| Всього | 4 | 37 | 41 |
| **Критерії оцінки значущості відмінностей виходів в залежності від дії фактору ризику** | | | |
| **Назва критерію** | | **Значення критерію** | **Рівень значущості** |
| Критерій χ-квадрат | | 0.256 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою Йєтса | | 0.002 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою на правдоподібність | | 0.270 | p>0,05 |
| Точний критерій Фішера (двобічний) | | 1.00000 | p>0,05 |
| Мінімальне значення очікуваного явища - 1.46 | | | |
| **Критерії оцінки сили зв'язку між фактором ризику і виходом** | | | |
| **Назва критерію** | | **Значення критерію** | **Сила зв'язку** |
| Критерій φ  Критерій *V* Крамера  Критерій *К* Чупрова | | 0.079  0.079  0.079 | несуттєва |
| Коефіцієнт пов'язаності Пірсона (С) | | 0.079 | несуттєва |
| Нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C') | | 0.111 | слабка |

Аналіз за допомогою χ-квадратне виявив суттєвого впливу типу медикаментозної профілактики на виникнення стресових гастродуоденальних уражень між групами ГБ та ІПП (табл. 6.6)

*Таблиця 6.6.*

**Аналіз χ-квадрат між групами ГБ та ІПП.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Метод профілактики** | **Ерозія є** | **Без ерозії** | **Всього померло** |
| ГБ | 1 | 7 | 8 |
| ІПП | 2 | 16 | 18 |
| Всього | 3 | 23 | 26 |
| **Критерії оцінки значущості відмінностей виходів в залежності від дії фактору ризику** | | | |
| **Назва критерію** | | **Значення критерію** | **Рівень значущості** |
| Критерій χ-квадрат | | 0.010 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою Йєтса | | 0.317 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою на правдоподібність | | 0.010 | p>0,05 |
| Точний критерій Фішера (двобічний) | | 1.00000 | p>0,05 |
| Мінімальне значення очікуваного явища – 0.92 | | | |
| **Критерії оцінки сили зв'язку між фактором ризику і виходом** | | | |
| **Назва критерію** | | **Значення критерію** | **Сила зв'язку** |
| Критерій φ  Критерій *V* Крамера  Критерій *К* Чупрова | | 0.020  0.020  0.020 | несуттєва |
| Коефіцієнт пов'язаності Пірсона (С) | | 0.020 | несуттєва |
| Нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C') | | 0.028 | несуттєва |

# Аналіз за допомогою співвідношення шансів (табл. 6.7) також підтверджує несуттєву різницю між групами ГБ та ІПП в інцидентності виникнення стресових гастродуоденальних уражень: OR=1.143; 95%CI=0.088–14.777.

# *Таблиця 6.7.*

# Співвідношення шансів з 95% довірчим інтервалом

# між групами ГБ та ІПП.

|  |  |
| --- | --- |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ГБ | 0.143 |
| Шанс знайти фактор ризику в групі ІПП | 0.125 |
| Співвідношення шансів (OR) | 1.143 |
| Стандартна помилка співвідношення шансів (S) | 1.306 |
| Нижня границя 95% ДІ (CI) | 0.088 |
| Верхня границя 95% ДІ (CI) | 14.777 |

Негативний результат хілак-тесту мали 34 пацієнта, з них 4 пацієнта мали гастродуоденальні ерозивні стресові ураження, у 30 пацієнтів таких уражень не виявлено. Серед 7 пацієнтів з позитивним результатом хілак-тесту у жодного пацієнта не виявлено стресових гастродуоденальних уражень. Аналіз причинної ролі носійства Helicobacter pylori за результатами хілак-тесту в розвитку стресових гастродуоденальних уражень виявив наступні результати (табл. 6.8): критерій χ-квадрат = 0.913, критерій χ-квадрат з поправкою Йєтса = 0.065 (p>0,05), точний критерій Фішера двобічний = 1.0, сила зв'язку від слабкої до середньої.

*Таблиця 6.8.*

**Аналіз χ-квадратміж групами хілак-позитивних та хілак-негативних пацієнтів.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Результат хілак-тесту** | **Ерозія є** | **Без ерозії** | **Всього померло** |
| Позитивний | 0 | 7 | 7 |
| Негативний | 4 | 30 | 34 |
| Всього | 4 | 37 | 41 |
| **Критерії оцінки значущості відмінностей виходів в залежності від дії фактору ризику** | | | |
| **Назва критерію** | | **Значення критерію** | **Рівень значущості** |
| Критерій χ-квадрат | | 0.913 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою Йєтса | | 0.065 | p>0,05 |
| Критерій χ-квадрат з поправкою на правдоподібність | | NaN\* | p>0,05 |
| Точний критерій Фішера (двобічний) | | 1.00000 | p>0,05 |
| Мінімальне значення очікуваного явища – 0.68 | | | |
| **Критерії оцінки сили зв'язку між фактором ризику і виходом** | | | |
| **Назва критерію** | | **Значення критерію** | **Сила зв'язку** |
| Критерій φ  Критерій *V* Крамера  Критерій *К* Чупрова | | 0.149  0.149  0.149 | слабка |
| Коефіцієнт пов'язаності Пірсона (С) | | 0.148 | слабка |
| Нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C') | | 0.209 | середня |

\* – NaN (Not a Number) – число з плаваючою комою

Таким чином, носійство Helicobacter pylori не є фактором ризику розвитку стресових гастродуоденальних уражень у пацієнтів у коматозному стані на тлі гострого порушення мозкового кровообігу.

Результати інтрагастрального рН-моніторингу (табл. 6.9) між групами пацієнтів, які мали патолого-анатомічні прояви стресових гастродуоденальних уражень (група Е), суттєво не відрізнялись від групи пацієнтів без таких проявів (група БЕ). Середньодобовий рН шлункового вмісту на першу добу перебування у ВІТ в групі Е становив 2.09±0.33, а в групі БЕ – 2.15±0.12 (Р=0.17). На третю добу середньодобовий інтрагастральний рН становив в групі Е – 5.11±1.14, тоді як в групі БЕ – 4.81±0.30 (Р=0.31), а на п'яту добу 5.16±0.90 та 4.61±0.24 відповідно (Р=0.70). Протягом лікування у ВІТ максимальний та мінімальний рівень інтрагастрального рН в групі Е також був дещо вищим за показник групи БЕ.

*Таблиця 6.9.*

**Динаміка інтрагастральної рН в групах Е та БЕ.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи** | **Значення** | **1 доба** | | | | **3 доба** | | | **5 доба** | | |
| **рН** | | Макс. | | Мін. | Сер. | Макс. | Мін. | Сер. | Макс. | Мін. | Сер. |
| **Е**  (n=4) | M | 2,47 | 1,70 | | 2,09 | 5,52 | 4,35 | 5,11 | 5,80 | 4,52 | 5,16 |
| σ | 0,76 | 0,64 | | 0,67 | 2,08 | 2,01 | 2,29 | 1,74 | 1,96 | 1,80 |
| m | 0,38 | 0,32 | | 0,33 | 1,04 | 1,00 | 1,14 | 0,87 | 0,98 | 0,90 |
| **БЕ**  (n=37) | M | 2,67 | 1,62 | | 2,15 | 5,45 | 4,17 | 4,81 | 5,19 | 4,10 | 4,61 |
| σ | 0,81 | 0,73 | | 0,74 | 1,98 | 1,65 | 1,79 | 1,53 | 1,40 | 1,45 |
| m | 0,13 | 0,12 | | 0,12 | 0,33 | 0,27 | 0,30 | 0,25 | 0,23 | 0,24 |
| Значення Р між Е vs БЕ | | | | | 0.17 |  |  | 0.31 |  |  | 0.70 |

Плазмовий рівень пролактину (табл. 6.10) в групі Е був вищим вранці на 86 мМО/л за показник групи БЕ. Рівень пролактину в сироватці крові в групі Е був без динаміки протягом дня, тоді як в групі БЕ рівень пролактину зранку до вечора знизився на 22.1±11,2 мМО/л. За рівнем кортизолу в сироватці крові показник в групі Е був вищим за аналогічний показник групи БЕ вранці на 60 нмоль/л, ввечері – на 90 нмоль/л. Динаміка кортизолемії протягом дня в групі Е становила 80,8±22,5, а в групі БЕ – 111,3±25,9 нмоль/л. Співвідношення пролактин/кортизол, яке вважається показником стрес-стійкості організму, було нижчим приблизно в півтора рази в групі Е, порівняно з групою БЕ. Усі міжгрупові відмінності в рівні пролактину та кортизолу не досягли рівня статистичної значущості (р>0.05), скоріш за все за рахунок малої кількості пацієнтів в групі Е (n=4).

*Таблиця 6.10.*

**Середній рівень стрес-маркерів в групах Е та БЕ, (M±m).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Стрес-маркер** | **Час доби** | **Група Е** | **Група БЕ** | **Значення Р** між Е vs БЕ |
| Пролактин, (мМО/л) | ранок | 130,3±33,4 | 216,1±  24,6 | 0.26 |
| вечір | 130,4±27,8 | 194,0±27,0 | 0.44 |
| Значення Р між ранок vs вечір | P = 0.99 | P = 0.54 |  |
| Різниця: ранок-вечір | -0,09± 18,65 | 22,1±11,2 | 0.64 |
| Кортизол,  (нмоль/л) | ранок | 1604,6±95,4 | 1544,2±41,0 | 0.63 |
| вечір | 1523,8±79,5 | 1432,8±49,8 | 0.59 |
| Значення P між ранок vs вечір | P = 0.54 | P = 0.084 |  |
| Різниця: ранок-вечір | 80,8±22,5 | 111,3±25,9 | 0.38 |
| Співвідношення: пролактин/ кортизол | ранок | 0,08±0,03 | 0,14±0,02 | 0.91 |
| вечір | 0,09±0,02 | 0,14±0,02 | 0.78 |

Рівень глікемії (максимальне, мінімальне та середньодобове значення) протягом 5 діб лікування у ВІТ значно не відрізнявся між групами Е та БЕ (табл. 6.11). За перші три доби спостерігалась стресова гіперглікемія, але у жодного пацієнта корекції інсуліном не потребувалось.

*Таблиця 6.11.*

**Динаміка глікемії (ммоль/л) в групах Е та БЕ, (M±σ).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Доба** | **1 доба** | | **3 доба** | | **5 доба** | |
| Група | Е | БЕ | Е | БЕ | Е | БЕ |
| Максимальне значення | 12,5±0,47 | 11,5±0,4 | 8,3±0,6 | 9,2±0,3 | 7,1±0,7 | 8,0±0,3 |
| Мінімальне значення | 6,4±0,23 | 7,1±0,4 | 5,7±0,3 | 5,9±0,2 | 4,5±0,4 | 5,4±0,2 |
| Середнє значення | 9,52±0,33 | 9,3±0,3 | 7,0±0,4 | 7,6±0,3 | 5,8±0,5 | 6,7±0,3 |
| Значення Р для.сер.значення | 0.86 | | 0.53 | | 0.25 | |

**Резюме**

Стресові ерозивні ураження слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки мали місце у 9.7% (у 4 з 41) коматозних пацієнтів, які померли внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу. Тип медикаментозної профілактики (блокатори Н-2-гістамінових рецепторів, інгібітори протонної помпи) не мав суттєвого впливу на інцідентність розвитку стресових гастродуоденальних уражень.Носійство Helicobacter pylori не було фактором ризику розвитку стресових гастродуоденальних уражень у пацієнтів у коматозному стані на тлі гострого порушення мозкового кровообігу. Рівень інтрагастрального рН за першу добу перебування у відділенні інтенсивної терапії суттєво не відрізнявся між померлими пацієнтами зі стресовими гастродуоденальними ураженнями та без таких.Пацієнти зі стресовими гастродуоденальними ураженнями мали дещо вищий рівень кортизолемії, нижчий рівень пролактинемії, порівняно з тими, що не мали таких уражень.Рівень стресової гіперглікемії не відрізнявся між групами пацієнтів зі стресовими гастродуоденальними ураженнми та без таких.

Основні результати досліджень, що представлені у поточному розділі опубліковані у наукових фахових виданнях та найшли відображення у тезах доповідей і обговорені на науково-практичних конференціях, семінарах, тощо:

1. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні ураження у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М., Борзенкова І.В. // Вісник проблем біології і медицини. - 2017. - Випуск 1(135). - С.204-211.
2. Лобойко К.М. Стресові гастродуоденальні виразки у коматозних пацієнтів / Фесенко У.А., Лобойко К.М. // Гострі та невідкладні стани: матеріали IX Британсько-Українського Симпозіуму з анестезіології та інтенсивній терапії, Київ, 19-22 квітня 2017 р. – Київ, 2017. - №1/1. - С.58-59.

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) залишається однією з основних причин смертності та інвалідізації. Найтяжчі пацієнти з ГПМК в коматозному стані потребують високовартісного лікування у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Основними напрямками лікування ГПМК є контроль факторів вторинного ушкодження головного мозку: адекватна респіраторна терапія, контроль артеріального тиску, водно-електролітного балансу, а також контроль глікемії та температури тіла. У обмеженого контингенту пацієнтів з ГПМК застосовують хірургічне лікування, ендоваскулярні втручання та тромболітичну терапію [81, 82, 94, 95, 96].

Пацієнти в коматозному стані є однією з категорій високого ризику виникнення стресових виразок, тому потребують профілактики цього ускладнення. Не дивлячись на суперечливі дані щодо ефективності та безпеки препаратів для профілактики стресових виразок, їх отримують приблизно 75% пацієнтів у критичному стані [66].

У роботі проведений порівняльний аналіз методів профілактики стресових гастродуоденальних виразок у 100 пацієнтів у стані коми на тлі гострого порушення мозкового кровообігу. Пацієнти розподілені на дві групи в залежності від результату лікування у ВІТ: 43 пацієнта, які померли протягом лікування у ВІТ, та 57 пацієнтів, які вижили та переведені до неврологічного відділення. Проведена оцінка виразності стрес-реакції та порівняння її в цих двох групах. Результати нашого дослідження доводять, що пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу демонструють виражену стрес-реакцію з порушенням циркадного ритму пролактину та кортизолу. Рівень стресових гормональних порушень більш виражений у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими,хто вижив. Статистично значуща різниця виявлена у ранковому рівні пролактинемії між вижившими та померлими (284.1±14.3 та 219.2±15.7 мМО/л відповідно; р=0.04). Середній рівень кортизолу становив у групі виживших 787.2±30.8 нмоль/л вранці та 709.9±34.7 нмоль/л ввечері, а в групі померлих 1533.0±25.2 та 1422.1±29.8 нмоль/л відповідно (р<0.000001 між групами). Глибина коми при надходження до стаціонару має зворотну кореляцію з рівнем кортизолемії (вранці: r = – 0.52, p<0.00001; ввечері: r = – 0.46, p<0.00001).

На тлі критичного стану активація гіпоталамо-гіпофизарно-адреналової системи викликає гіперпродукцію катехоламінів, які в свою чергу викливають вазоконстрикцію та сприяють ішемії; кортикостероїдних гормонів і гістаміну, які сприяють послабленню захисних властивостей слизового бар'єру шлунку [18, 87, 136, 145].

У лікуванні пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу одним з ключових параметрів, які потрібно контролювати, є рівень глікемії. Навіть у пацієнтів, які не мають цукрового діабету, рівень глюкози в плазмі часто підвищується внаслідок стресової гіперглікемії. Причин стресової гіперглікемії на тлі гострого ушкодження мозку багато: нейро-гормональна та вегетативна реакція відповіді на ушкодження з масивним виділенням кортизолу, катехоламінів, цитокінів, які підвищують продукцію глюкози в печінці, та викликають інсулінорезистентність [91, 144].

Гіпоглікемія має бути корегована терміново, краще її запобігти. Стосовно верхньої межі глікемії, при якій потрібно починати корекцію, рекомендації різняться [47, 91, 94, 96, 156]. Ґрунтуючись на існуючій доказовій базі, деякі автори рекомендують консервативний підхід підтримки «трохи солодкуватого оточення» для нейронів, щоб запобігти нейроглікопенії та метаболічної кризи [90, 168].

У корекції глікемії у пацієнтів з гострим ушкодженням головного мозку важливу роль відіграє адекватне харчування, що в більшості випадків можна проводити ентеральним шляхом крізь зонд [22]. Потрібно забезпечити 30 ккал/кг добової потреби в енергії, 25% з якої повинні становити жири [54, 133].

До шкідливої дії гіперглікемії на рівні головного мозку відносять активацію оксидативного стресу, запального каскаду, тканинного ацидозу, порушення ендотеліальної функції, підвищення прохідності гемато-енцефалічного бар’єру. Стимуляція NMDA-рецепторів погіршує мікроциркуляцію, церебральну перфузію, та активує апоптоз нейронів [108,193]. На системному рівні гіперглікемія підвищує осмолярність крові, стимулює діурез, призводячи до гіповолемії, а також викликає запальну реакцію та імуносупресію, що сприяє розвитку сепсису та органної дисфункції [113, 131].

На рівень глікемії протягом дня впливає багато факторів, таких як біль, лихоманка, стрес, втручання та ліки [22]. Широкі варіації глікемії можуть бути предиктором поганого прогнозу, корелюючи з тяжкістю інсульту та виразністю оксидативного стресу [109, 135].

У нашому дослідженні рівень стресової гіперглікемії був вищим у пацієнтів які згодом померли, порівняно з тими, що виживають, різниця середньодобової глікемії між групами становила на першу добу – 3.0 ммоль/л (р=0.03), на третю добу – 1.8 ммоль/л (р=0.002), та на п'яту добу – 1.7 ммоль/л (р<0.00001).

Наші пацієнти не мали супутнього цукрового діабету, та максимальний рівень глікемії становив 11.4 ммоль/л в групі пацієнтів,які згодом померли, за першу добу перебування у ВІТ. У жодного пацієнта корекції гіперглікемії інсуліном не потребувалось.

Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) рекомендує цільовий рівень глікемії від 140 до 180 мг/дл (7.8 – 10 ммоль/л) для госпіталізованих пацієнтів, але тут немає окремої рекомендації для пацієнтів з гострим ушкодженням мозку [47]. Рекомендації американської асоціації кардіологів (American Heart Association): при ішемічному інсульті рекомендовано запобігати епізодам гіпоглікемії нижче 60 мг/дл [48], цільовий рівень глікемії від 140 до 180 мг/дл (7.8 – 10 ммоль/л); при субарахноїдальному крововиливу суворий контроль глікемії немає суттєвого значення; при інтракраніальних гематомах рекомендовано запобігати і гіпо- і гіперглікемії [96]. Європейська організація з інсульту (European Stroke Organization) рекомендує цільовий рівень глікемії при ішемічному інсульті та субарахноїдальному крововиливу – нижче 180 мг/дл [82], при інтракраніальній гематомі – нижче 185 мг/дл [81].

Зазвичай тяжкість ураження мозку корелює з рівнем свідомості, тобто глибиною коми, при надходженні до стаціонару на початку хвороби. Наші дані не виявили різниці в глікемії між групами хворих з оцінкою за ШКГ 5-6 балів та 7-8 балів при надходженні в стаціонар. Є припущення, що рівень глікемії відображає тяжкість ураження головного мозку [109]. Але невідомо, чи залежить ця реакція від анатомічної ділянки ушкодження мозку. Причиною гіперглікемії у пацієнтів з гострим ушкодженням мозку може бути також висококалорійна дієта, інфузія глюкози, введення вазоактивних препаратів (допамін, норадреналін), кортикостероїдів [133].

У пацієнтів в коматозному стані порушується ауторегуляція церебрального кровообігу, тому церебральний перфузійний тиск напряму залежить від середнього артеріального тиску та внутрішньочерепного тиску. Артеріальний тиск зазвичай помітно підвищений у пацієнтів з ГПМК, при геморагічному інсульті ці зростання АТ більші, ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом [43].Потенційні патофізіологічні механізми артеріальної гіпертензії включають стрес-активацію нейроендокринної системи і підвищення внутрішньочерепного тиску [137, 172]. Гіпертензія теоретично може призводити до гідростатичного збільшення набряку навколо гематоми і повторної кровотечі, які можуть призвести до несприятливих результатів при ВМК, хоча чіткого зв'язку між гіпертензією протягом перших декількох годин після ВМК і ризиком збільшення гематоми не було чітко продемонстровано [42].З одного боку артеріальну гіпертензію можна розглядати як компенсаторну захисну реакцію організму. Але високий рівень АТ може призвести до посилення внутрішньо-мозкового та субарахноїдального крововиливів [140, 165]. Результати досліджень щодо оптимального рівня АТ при різних формах ГПМК контроверсійні [53, 56, 86].

Систематичний огляді недавнє велике дослідження в Китаї показали, що систолічний АТ вище 140 – 150 мм рт.ст. протягом 12 годин після ВМК пов'язаний з більш ніж в два рази більшим ризиком наступної смерті або інвалідності [78]. У порівнянні з ішемічним інсультом, де U- або J-подібна залежність між АТ і поганим результатом були послідовно показані, тільки в одному дослідженні ВМК показано незадовільні результати при дуже низьких рівнях систолічного АТ (< 140 мм рт.ст.). Автори схиляються до думки про те, що дуже низькі рівні АТ виникають непропорційно в більш важких випадках, відтак, хоча низький рівень АТ може бути пов'язаний з високою летальністю, він не може сам по собі бути її причиною [120].

У нашому дослідженні за першу добу перебування у ВІТ максимальне значення АТс серед усіх пацієнтів становило 176,7±15,3 мм рт.ст., мінімальне значення АТс – 138,9±15,9 мм рт.ст. На сьому добу перебування у ВІТ порівняно з вихідним рівнем максимальне значення АТс було нижчим на 24,2±12,8 мм рт.ст, а мінімальне – на 16,5±16,3 мм рт.ст. (р<0,0001).

Максимальне значення АТд за першу добу серед усіх пацієнтів становило 103,0±8,0 мм рт.ст., мінімальне – 82,3±11,4 мм рт.ст. На сьому добу лікування ці показники знизились на 16,2±8,0 мм рт.ст. (р<0,0001), та 17,1±11,1 мм рт.ст. (р<0,0001), відповідно.

Максимальне значення АТсер за першу добу перебування у ВІТ серед усіх пацієнтів становило 127,5±9,7 мм рт.ст., мінімальне значення АТсер – 101,2±12,2 мм рт.ст. На сьому добу зниження цих показників склало для максимального значення АТсер – 18,8±8,3 мм рт.ст., а для мінімального значення – 16,9±11,6 мм рт.ст. (р<0,0001).

Максимальне значення ЧСС за першу добу перебування у ВІТ серед усіх пацієнтів становило 101,8±10,8 ударів/хв., мінімальне значення – 77,1±11,9 ударів/хв. На сьому добу ЧСС була нижчою за вихідний рівень для максимального значення на 12,1±9,3 ударів/хв., а для мінімального значення – на 12,8±8,6 ударів/хв. (р<0,0001).

У нашому дослідженні пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу які згодом померли, мали більш високий рівень артеріального тиску та частоти серцевих скорочень за перші три доби лікування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами, які виживають. АТс на першу добу перебування у ВІТ в групі пацієнтів які згодом померли, був вищим порівняно з групою виживших: максимальне значення – на 12,9 мм рт.ст. (р=0,000015), мінімальне значення – на 10,8 мм рт.ст (р=0,00062). На третю добу міжгрупова різниця АТс становила 8,0 мм рт.ст. як для максимального (р=0,00079), так і для мінімального його значення (р=0,00018). На п'яту добу та сьому добу різниця АТс між цими групами була незначущою, в межах до 2 мм рт.ст. як для максимального значення за добу, так і для мінімального значення (р>0,1).

АТд в групі пацієнтів, які згодом померли, за першу добу перебування у ВІТ був вищим, ніж в групі виживших пацієнтів: максимальне значення на 5 мм рт.ст. (р=0,002), мінімальне значення – на 6,8 на мм рт.ст. (р=0,0028). На третю добу ця різниця зменшилась, та становила для максимального значення АТд – 4,2 мм рт.ст. (р=0,0002), а для мінімального значення – 3,1 мм рт.ст. (р=0,07). На п'яту та сьому доби перебування у ВІТ міжгрупова різниця в значеннях АТд була незначною (р>0,1).

АТсер за першу добу перебування у ВІТ у пацієнтів які згодом померли, був вищим ніж в групі виживших: максимальне значення за добу – на 7,6 мм рт.ст. (р=0,00007), мінімальне – на 8,1 мм рт.ст. (р=0,0007). На третю добу ця різниця зменшилась та становила для максимального значення АТсер 5,5 мм рт.ст. (р=0,00003), а для мінімального значення – 4,8 мм рт.ст. (р=0,0044). На п'яту та сьому доби різниця в АТсер між цими двома групами була несуттєвою (р>0,15).

ЧСС в групі пацієнтів, які згодом померли, була вищою на 8,2 ударів/хв. (р=0,00011) максимальне значення за добу, та на 9,9 ударів/хв. (р=0,00002) мінімальне значення. На третю добу спостерігалась така сама тенденція в динаміці ЧСС, та різниця становила для максимального її значення за добу 5,7 ударів/хв. (р=0,000013) та для мінімального значення 7,2 ударів/хв (р=0,000025). На п'яту добу ЧСС в групі пацієнтів, які згодом померли, залишалась значно вищою, ніж в групі виживших пацієнтів, максимальне значення – на 6,4 ударів/хв. (р=0,000002), та мінімальне значення – на 5,6 ударів/хв. (р=0,0005). На сьому добу перебування у ВІТ міжгрупова різниця в ЧСС становила: для максимального значення – 2,5 ударів/хв. (р=0,07), а для мінімального – 3,8 ударів/хв. (р=0,002).

Доведено, що рівень систолічного АТ 120-128 мм рт.ст. та діастолічного АТ 65-70 мм рт.ст. у пацієнтів, які перенесли лакунарний інфаркт головного мозку, зменшує ризик повторних інсультів, тяжких судинних катастроф та смертності [39]. Нестабільність рівня АТ з частими піками протягом доби погіршує прогноз при інтракраніальних крововиливах [122]. Деякі автори рекомендують з самого початку лікування досягти рівня систолічного АТ не вище 140 мм рт.ст. [61]. За іншими даними при ішемічному інсульті раннє зниження систолічного АТ нижче 130 мм рт.ст. асоціюється з погіршенням прогнозу. Але при цьому достеменно не доведено, що погіршення прогнозу обумовлено саме рівнем артеріального тиску, а не впливом іншого фактору або тяжкістю ураження мозку [63].

За даними Liu C.H., et al., які порівнювали результати лікування у пацієнтів з геморагічним та ішемічним інсультом, як високий, так і низький рівень артеріального тиску на початку інсульту асоціюються з тяжкістю інсульту, погіршує неврологічні наслідки та підвищує вартість лікування. Результати були аналогічними для ішемічного та геморагічного інсульту [120].

За даними Ізраїльського національного реєстру пацієнтів з гострим інсультом та транзиторною ішемічною атакою систолічний АТ при надходженні до стаціонару у пацієнтів з гострим інсультом у 2004 році в середньому становив 161 ± 29 мм рт.ст, та у 2010 році 153 ± 28 мм рт.ст. Схожі тенденції отримані у пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою. У хворих з гострим інсультом, вищий рівень АТ при надходженні до стаціонару корелював з тяжкостю інсульту, з інвалідизацією при виписці та смертністю в стаціонарі. Підвищення систолічного АТ при надходженні до стаціонару на кожні 10 мм рт.ст. асоціювалось з підвищенням ризику виникнення інвалідності при виписці зі стаціонару або смерті в стаціонарі на 1,06. [196].

У першій фазі дослідження ATACH-1 (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage) [164], також було підтверджено доцільність і безпеку раннього швидкого зниження АТ при ВМК.Результати другої фази дослідження ATACH-2 виявили підвищену інцидентність гострого ниркового ушкодження протягом першого тижня у пацієнтів з ВМК (об'єм <60 см3), з оцінкою за ШКГ < 5 балів, при підтриманні цільового АТс на рівні 110-139 мм рт.ст. протягом 4.5 годин після початку захворювання, порівняно з контрольною групою, де цільовий рівень АТс становив 140-179 мм рт.ст. (9.0% vs. 4.0%, P = 0.002). Смертність та неврологічний прогноз не відрізнялись між групами [121].

Гострі шлунково-кишкові кровотечі найчастіше зустрічаються серед критично хворих пацієнтів, та призводять до летальності в 10% випадків. Найчастіше причиною цього стану є пептичні виразки, варикозне розширення вен стравоходу [141]. Не дивлячись на покращення діагностики та лікування, смертність від гострих шлунково-кишкових кровотеч за останні 50 років істотно не знижується [132, 160, 179]. Важливими факторами, які сприяють розвитку виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, є кислотність шлункового вмісту та інфікування Helicobacter pylori [130].

Helicobacter pylori відноситься до найбільш розповсюджених інфекцій людини: її виявляють у 80-90% населення бідних країн Азії та Африки, у 40-70% населення східної Європи, Південної Америки і у 25-30% населення розвинутих країн Європи та Північної Америки [28]. Відкриття австралійських дослідників Робіна Уорена і Барі Маршала змусило переглянути ряд положень з патології гастродуоденальної зони та виділити групу гелікобактер-асоційованих захворювань. Згідно сучасних уявлень інфекція H. Pylori вважається важливою етіопатогенетичною ланкою розвитку хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, МАLT-лімфоми і некардіального раку шлунка [2].

В Україні, де інфікованість гелікобактеріозом і ризик ускладнень захворювань гастродуоденальної зони залишаються високими, вивчення ролі цього патогенну в розвитку стресових гастродуоденальних виразок є актуальною [2]. З огляду на те, що нині боротьба з інфекцією H. Pylori визнана глобальною проблемою, вирішення якої дасть змогу запобігти розвитку ускладнень, пов’язаних з цією інфекцією, суперечливість наявних даних є приводом для аналізу передумов підвищення ефективності антигелікобактерної терапії.

Існує багато методів виявлення наявності в організмі Helicobacter pylori. Найбільш інформативним з них є ендоскопічна біопсія. Його застосування обмежене через інвазивність методу. До неінвазивних методів належать тести з визначенням титру антитіл в крові до антигенів Helicobacter pylori, визначення наявності антигенів в калі, а також уреазний дихальний тест, який полягає в тому, що пацієнт випиває розчин міченої 14C- або 13C-вуглецем сечовини, яку бактерія розщеплює з утворенням міченого 14C- або 13C- двоокису вуглецю, який потім може бути виявлений у видихуваному повітрі. Жоден з методів діагностики інфекції Helicobacter pylori не є повністю достовірним і захищеним від діагностичних помилок чи невдач. Зокрема, результативність біопсії в діагностиці гелікобактерної інфекції залежить від місця взяття біоптата, тому при ендоскопічному дослідженні обов'язкове взяття біоптатів з різних місць слизової оболонки шлунку. Тести на наявність антитіл до антигенів бактерії за даними літератури мають чутливість всього лише від 76 % до 84 %. Деякі ліки можуть впливати на активність уреази, що виділяється H. pylori, внаслідок чого при дослідженні уреазної активності за допомогою міченої сечовини можуть вийти помилково негативні результати [146]. Хілак тест, який ми використали в нашому дослідженні, виявляє антигени Helicobacter pylori в калі та згідно інструкції має чутливість – 94%, специфічність – 98%.

Носіями Helicobacter pilory в нашому дослідженні були 11% пацієнтів. Наша когорта пацієнтів не є відображенням усього населення. За сучасними даними носіями Helicobacter pylori є до 2/3 населення нашої планети. В більшості випадків (до 70%) виявляють безсимптомне носійство. Особливо розповсюджена ця інфекція в країнах «третього світу», до яких відносять і пострадянські країни [84]. В розвинених країнах інцідентність цього носійства набагато нижче (приблизно 25%), що пояснюють високим рівнем гігієни, результатом програм з діагностики та ерадикації цієї інфекції [79, 174]. Успішні програми з ерадикації Helicobacter pylori з застосуванням антибіотиків та препаратів, які знижують секрецію шлункового соку, призвели і до зниження частоти хвороб, асоційованих з цією інфекцією. Наприклад, в США кількість хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки скоротилося на 80 % з 1900 до 2000 року [176].

Helicobacter pylori категоризується як канцероген I групи Міжнародним агентством з дослідження раку (IARC). На сьогодні визнається етіологічна роль цього патогену в розвитку таких злоякісних пухлин, як рак некардіального відділу шлунку, неходжкинська MALT ( mucosa-associated lymphoid tissue)-лімфома, а також у розвитку незлоякісних уражень багатьох органів шлунково-кишкового тракту: виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит, дуоденит, панкреатит, холангит, холецистит, гепатит. Але з ерадикацією Helicobacter pylori пов'язують і збільшення частоти раку кардіального відділу шлунку, стравоходу [176].

Більшість досліджень з моніторингом інтрагастрольної рН проведені у хірургічних пацієнтів для розробки оптимальних методів профілактики аспіраційного синдрому [83]. Подібних досліджень у коматозних пацієнтів ми в доступній літературі не знайшли.

У нашому дослідженні у 11 пацієнтів хілак-тест, який виявляє антигени Helicobacter Pylori в калі, показав позитивний результат, та у 89 пацієнтів результат хілак-тесту був негативним. Динаміка інтрагастральної рН у коматозних пацієнтів на тлі гострого порушення мозкового кровообігу без виразкового анамнезу була аналогічною в групі з негативним та позитивним результатом тесту на Helicobacter pylori. Середнє добове значення інтрагастрального рН в групі з позитивним результатом хілак-тесту становило на першу добу 2,59±0,3, на третю добу підвищилося на 1,53, а на п'яту добу майже не відрізнялось від попереднього етапу. Середнє добове значення інтрагастрального рН в групі пацієнтів з негативним результатом хілак-тесту на першу добу становило 2,34±0,08, на третю добу підвищилося на 2,27, а на п'яту добу знизилося на 0,37.

У 56 пацієнтів було виявлено середнє добове значення інтрагастрального рН < 2.5 за першу добу. 18 пацієнтам з цієї когорти застосовували для профілактики стресових виразок блокатор Н-2-гістамінових рецепторів (група ГБ). Інші 38 пацієнтів отримували для профілактики стресових виразок блокатор протонної помпи (група БПП). Час введення препаратів корегували так, щоб максимальний ефект співпадав з періодом максимального зниження рівня рН відповідно до раніше проведеного моніторингу. Одночасно пацієнтам груп ГБ та БПП починали ентеральне харчування крізь шлунковий зонд. 44 пацієнта, у яких середнє добове значення рН шлункового вмісту за першу добу було > 2.5, отримували зондове харчування без призначення препаратів для профілактики виразкових уражень (група ЕХ).

На нашу думку, саме динаміка середньодобового рівня інтрагастрального рН яскраво демонструє ефект від методів профілактики стресових виразок. В групі ГБ цей показник на третю добу підвищився на 2,14 порівняно з першою добою, а на п'яту добу знизився на 0,69 порівняно з третьою добою, але залишався вищим на 1,45 за вихідний рівень. В групі БПП середнє добове значення рН шлункового вмісту на третю добу підвищилося на 4,24 порівняно з вихідним рівнем, на п'яту добу знизилося на 0,53 порівняно з третьою добою, і цей показник був вищим на 3,71 за вихідний рівень. У групі ЕХ середнє добове значення рН шлункового вмісту на третю добу підвищилося на 0,43 порівняно з вихідним рівнем, на п'яту майже не зазнало змін та було всього на 0,04 вищим за показник третьої доби, і на 0,47 вищим за вихідний рівень.

У багатьох рекомендаціях з профілактики аспіраційного синдрому цільовим показником рН шлункового вмісту є рівень вище 2.5. Ризик виникнення колонізації шлунку та глотки кишковою мікрофлорою виникає при рівні рН у шлунку вище 4.0. Ентеральне харчування забезпечувало підтримання рН шлункового вмісту на цьому безпечному рівні. З огляду на профіль інтрагастрального рН можна сказати, що блокатори Н-2-гістамінових рецепторів менше знижують кислотність шлункового вмісту, ніж блокатори протонної помпи. Обидві групи препаратів забезпечують рівень рН шлункового вмісту вище 2.5, але рівень рН нижче 4.0 неможливий при застосуванні блокаторів протонної помпи.

Ентеральне годування забезпечує профілактику септичних ускладнень у критично хворих пацієнтів через стабільність слизового бар'єру та запобігаючи ішемії стінки кишковика. Але ранній початок ентерального харчування може бути неможливим при наявності проблем з пасажем із шлунку.

Нами розроблений метод профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту у коматозних пацієнтів внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, який відрізняється індивідуалізованим підходом на ґрунті результатів інтрагастрального рН-моніторингу.

Летальність серед усіх пацієнтів становила 43%, в групі з позитивним результатом хілак-тесту – 63,6% (7 пацієнтів померли з 11), а в групі з негативним результатом хілак-тесту – 40,4% (померли 36 з 89 пацієнтів): OR=2.57; 95%СІ=0.7-9.4. Летальність в групах ГБ та БПП – 50%, а в групі ЕХ – 34%. Пацієнти в основному помирали внаслідок набряку головного мозку на тлі основної патології – гострого порушення мозкового кровообігу. Клінічних ознак стресових гастродуоденальних виразок та виразкових кровотеч не було у жодного пацієнта протягом лікування. Стресові гастродуоденальні ерозії виявлені у 4 (9.7%) випадках з 41, при патолого-анатомічному дослідженні. Метод профілактики не мав суттєвого впливу на інцидентність розвитку стресових ерозій: χ2 = 2.298; критичне значення χ2 при рівні значущості p<0.05 становить 3.841. Носійство Helicobacter pylori не було фактором ризику стресових уражень: χ2 = 0.913, χ2 з поправкою Йєтса = 0.065 (p>0,05), точний критерій Фішера двобічний = 1.0. Рівень інтрагастрального рН за першу добу суттєво не відрізнявся між померлими пацієнтами, в яких були виявлені стресові гастродуоденальні ураження, та тими, в яких їх не виявлено (р>0.05).

Значення рН шлункового вмісту у наших пацієнтів протягом доби коливалося в широких межах. Після прийому антисекреторних засобів рН підвищувався протягом 4-х годин, після чого спостерігалося стрімке зниження показника рН. Після введення у шлунок ентеральної харчової суміші крізь зонд рН шлункового вмісту підвищувався та тримався на цьому рівні протягом 4-5 годин. Загалом тривалість періодів низької рН протягом доби складала до 4 годин, особливо вночі. На нашу думку, саме такі періоди критично низького значення рН на тлі порожнього шлунку можуть бути визначальними в розвитку ураження слизової шлунку внаслідок гіперсекреторного синдрому. Загальноприйнята практика профілактики стресових виразок не регламентує часи введення антисекреторних засобів [166, 178]. Але у більшості ВІТ ці препарати вводяться протягом першої половини дня. Ми запропонували вводити ці препарати таким чином, щоб максимум їх дії співпадав з періодом максимального зниження рН шлункового вмісту згідно з моніторингом, це в основному нічні години. Добовий моніторинг рН дозволяє ретельно контролювати та коригувати кислотність шлункового вмісту, що може бути корисним в розробці методів профілактики стресових виразок.

Коматозні пацієнти внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу мають підвищений ризик стресових гастродуоденальних уражень. Але в гайдлайнах щодо лікування таких пацієнтів не приділено увагу профілактиці стресових гастродуоденальних виразок [14, 15]. На нашу думку, таке спокійне відношення до цієї проблеми виникло на тлі адекватної профілактики цих ускладнень застосуванням препаратів з групи інгібіторів протонної помпи (ІПП) за останнє десятиріччя. Дійсно, на практиці лікарі сьогодні майже не зустрічають профузних кровотеч з шлунково-кишкового тракту у коматозних пацієнтів з ГПМК. За 1990-2000 роки інцидентність цього ускладнення складала до 30% та часто воно слугувало причиною смерті цих пацієнтів. Побічні ефекти ІПП, які пов'язують з підвищенням частоти нозокоміальних пневмоній на тлі транслокації кишкової мікрофлори внаслідок зниження кислотності шлункового вмісту, стали обґрунтуванням для відмови від профілактичного їх застосування. Натомість, на перший план у профілактиці виразкових стресових уражень вийшло ентеральне годування, яке можна забезпечити у коматозних пацієнтів крізь зонд. Але, не дивлячись на відсутність рекомендацій, профілактику стресових гастродуоденальних ускладнень отримують 75% пацієнтів відділень інтенсивної терапії [4, 5, 66]. В інструкції препаратів групи ІПП серед показань для застосування вказана і профілактика стресових виразок.

У вітчизняних гайдлайнах з ведення пацієнтів з ерозивними гастропатіями вказано: «Ризик виникнення так званої стресової виразки, що викликає гастроінтестінальну кровотечу, внаслідок таких важких захворювань, як респіраторний дистрес-синдром, шок з гіпотензією, сепсис, політравми, опіки, черепно-мозкові травми з нейрохірургічним втручанням, печінкова/ниркова недостатність або штучна вентиляція легенів протягом тривалого часу, може бути знижений шляхом призначення профілактичних доз інгібіторів протонної помпи. Менш ефективним засобом профілактики вважаються Н-2-блокатори, або сукральфат.» [20]. Отже, серед показів для профілактики стресових виразок діагноз ГПМК відсутній. Але пацієнти в коматозному стані потребують інтубації трахеї та проведення штучної вентиляції легенів (ШВЛ), що вже є показом для такої профілактики. З іншого боку, певна частка пацієнтів з ГПМК потребує нейрохірургічного втручання внаслідок інтракраніальних крововиливів, набряку мозку. Цю категорію пацієнтів можна розглядати на рівні з пацієнтами з черепно-мозковою травмою, у яких профілактика стресових виразок показана [4, 8, 16].

Не дивлячись на численні побічні ефекти кислотознижуючих препаратів, з метою профілактики стресових виразок їх призначають навіть у пацієнтів не в критичному стані. За останні 10 років проведено багато досліджень цієї проблеми в різних країнах. Ініційовані програми з обмеження необґрунтованого застосування цих препаратів: лекції, індивідуальні навчання, комп'ютерні програми з нагадуванням про обгрунтування показів для призначення. В деяких дослідженнях обраховано вартість такої непотрібної терапії. Усі ці зусилля призвели до значного зниження випадків необґрунтованого призначення кислотознижуючої терапії (від 70-75% до 30%), але не покращилися результати в плані своєчасної відміни такої терапії, і 30% пацієнтів продовжують її отримувати до виписки із стаціонару. Серед причин необґрунтованого призначення кислотознижуючих препаратів лікарі найчастіше називають страх виникнення стресових гастродуоденальних кровотеч. При цьому лікарі мало усвідомлюють загрозу таких побічних ефектів цих препаратів, як підвищення ризику нозокоміальної пневмонії, інфекції Clostridium deficille [114, 129, 138, 170, 178, 201]

У великому проспективному фармако-епідеміологічному дослідженні пацієнтів, які лікувалися стаціонарно не у ВІТ, Herzig S.J. et al. [41] продемонстрували, що кислотознижуюча терапія асоціюється з 30% збільшенням відношення шансів розвитку нозокоміальної пневмонії.

На думку Marik P.E. et al. профілактику стресових гастродуоденальних уражень потребують пацієнти на тривалій ШВЛ та з коагулопатією [180]. Ці автори вважають, що у пацієнтів на ШВЛ, яким можна забезпечити ентеральне годування, така профілактика повинна призначатись з ретельною оцінкою користі та ризиків.

Chu Y.F. et al. дослідивши 242 пацієнта на ШВЛ довше, ніж 48 годин, виявили інцидентність гастродуоденальних кровотеч у 46,7%, з яких у 3,3% випадків кровотеча була клінічно значною. Значущими факторами ризику були: тиск в дихальних шляхах на вдиху ≥30 см вод.ст., ниркова недостатність, печінкова недостатність, кількість тромбоцитів <50×109/л та збільшення АЧТЧ. Ентеральне годування мало протективний ефект від стресових гастродуоденальних кровотеч [115]. Ентеральні нутрієнти нейтралізують кислоту шлункового соку, та можуть слугувати прямим джерелом енергії для клітин слизової оболонки шлунку, стимулювати секрецію цитопротективних простагландинів та слизу, покращити кровообіг в слизовій оболонці. Місцевий імунітет слизової оболонки шлунку може покращуватись шляхом стимуляції лімфоїдної тканини шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Додатково, стрес викликає стимуляцію вагальної інервації шлунку через центральну нервову систему (ЦНС), цей механізм може бути пригнічений дією ентерального харчування.

Аналіз клінічних гайдлайнів з профілактики стресових виразок виявив багато недоліків цих документів: різняться препарати, покази для призначення кислотознижуючої терапії, невідповідна доказова база, невизначений конфлікт інтересів авторів та інші [72]. В багатьох гайдлайнах не вказана тривалість та умови відміни такої профілактики. Загалом вважається, що усунення факторів ризику протягом лікування дозволяє відмінити кислотознижуючі препарати для профілактики стресових виразок. Інші автори вважають, що їх можна відмінити з початком адекватного ентерального годування пацієнта [136].

Стосовно ролі ентерального годування в профілактиці стресових гастродуоденальних виразок результати досліджень досить контроверсійні. З одного боку у пацієнтів, які отримують ентеральне годування, призначення кислотознижуючих препаратів не зменшує ризик виникнення стресових виразкових кровотеч із шлунку. З іншого боку, у пацієнтів, які отримують кислотознижуючі препарати, ентеральне годування підвищує ризик розвитку пневмонії та смертність. Аналіз літературних даних за 25 років проведений Marik P.E. et al. дозволив авторам констатувати, що профілактика стресових виразок не може бути індикатором якості лікування пацієнтів у ВІТ, і з початком адекватного ентерального годування необхідно відмінити кислотознижуючу терапію [180].

Кислото-знижувальна терапія має свої загрози у вигляді нозокоміальної пневмонії та клостридіального коліту. Тому, призначаючи таку терапію, лікар має проаналізувати користь та ризики від неї.

Клінічних ознак стресових гастродуоденальних виразок та виразкових кровотеч не було у жодного пацієнта протягом лікування. В групі пацієнтів, які померли протягом лікування у ВІТ (n=43), в 41 випадку був проведений розтин та патолого-анатомічне дослідження. У 4 (9.7%) випадках ми знайшли стресові ерозивні ураження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки. Стресові гастродуоденальні ерозії виявлені в групі ЕХ у 1 з 15 пацієнтів, в групі ГБ – у 1 з 8 пацієнтів, в групі ІПП – у 2 з 18 пацієнтів. Метод профілактики не мав суттєвого впливу на інцидентність розвитку стресових ерозій. Носійство Helicobacter pylori не було фактором ризику стресових уражень. Рівень інтрагастральної рН за першу добу суттєво не відрізнявся між групами пацієнтів,у яких виявлені стресові гастродуоденальна ерозії та тими,в яких їх не виявлено. Пацієнти зі стресовими ерозіями мали дещо вищий рівень кортизолемії, нижчий рівень пролактинемії, порівняно з групою пацієнтів без ерозій. Рівень стресової гіперглікемії не відрізнявся між цими групами. Пацієнти з ерозіями проводили у ВІТ на 2 ліжка-дня більше, ніж пацієнти без ерозій.

ВИСНОВКИ

1. Гостре порушення мозкового кровообігу залишається однією з основних причин смертності та інвалідізації. Пацієнти у стані коми є однією з категорій високого ризику виникнення стресових виразок, тому потребують профілактики цього ускладнення. Незважаючи на суперечливі дані щодо ефективності та безпеки препаратів для профілактики стресових виразок, їх отримують приблизно 75% пацієнтів в критичному стані. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуальної задачі інтенсивної терапії,що полягає в оптимізації профілактики стресових гастродуоденальних виразок у хворих у стані коми шляхом застосування інтрагастрального рН-моніторингу.
2. Пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу демонструють виражену стрес-реакцію з порушенням циркадного ритму пролактину та кортизолу. Рівень стресових гормональних порушень більш виражений у пацієнтів, які згодом померли,порівняно з тими,хто вижив. Статистично значуща різниця виявлена у ранковому рівні пролактинемії між вижившими та померлими (284.1±14.3 та 219.2±15.7 мМО/л відповідно; р=0.04). Середній рівень кортизолу становив в групі виживших 787.2±30.8 нмоль/л вранці та 709.9±34.7 нмоль/л ввечері, а в групі померлих 1533.0±25.2 та 1422.1±29.8 нмоль/л відповідно (р<0.000001 між групами). Глибина коми при надходженні до стаціонару має зворотну кореляцію з рівнем кортизолемії (вранці: r = – 0.52, p<0.00001; ввечері: r = – 0.46, p<0.00001). Рівень стресової гіперглікемії вище у пацієнтів, які згодом померли,порівняно з тими, що виживають, різниця середньодобової глікемії між групами становила на першу добу – 3.0 ммоль/л (р=0.03), на третю добу – 1.8 ммоль/л (р=0.002), та на п'яту добу – 1,7 ммоль/л (р<0.00001).
3. Пацієнти в коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу які згодом померли,мають більш високий рівень артеріального тиску та частоти серцевих скорочень за перші три доби лікування у відділенні інтенсивної терапії, порівняно з пацієнтами, які виживають. АТсер. за першу добу перебування у ВІТ у пацієнтів , які згодом померли, був вищим ніж в групі тих, хто вижив: максимальне значення за добу – на 7,6 мм рт.ст. (р=0,00007),мінімальне– на 8,1 мм рт.ст. (р=0,0007). На третю добу ця різниця зменшилась та становила для максимального значення АТсер 5,5 мм рт.ст. (р=0,00003), а для мінімального значення – 4,8 мм рт.ст. (р=0,0044). На п'яту та сьому доби різниця в АТсер між цими двома групами була несуттєвою (р>0,15). ЧСС у групі пацієнтів, які згодом померли, була вищою на 8,2 ударів/хв. (р=0,00011) максимальне значення за добу, та на 9,9 ударів/хв. (р=0,00002) мінімальне значення. На третю добу спостерігалась така сама тенденція в динаміці ЧСС, та різниця становила для максимального її значення за добу 5,7 ударів/хв. (р=0,000013) та для мінімального значення 7,2 ударів/хв (р=0,000025).
4. Динаміка інтрагастральної рН у пацієнтів у коматозному стані на тлі гострого порушення мозкового кровообігу без виразкового анамнезу є аналогічною в групі з негативним та позитивним результатом тесту на Helicobacter pylori. Середньодобові значення рН шлункового вмісту (M±m) в групі з позитивним результатом хілак-тесту становили на 1 добу 2.59±0,3, на 3 добу – 4.12±0.44, на 5 добу – 4.09±0.47. В групі з негативним результатом хілак-тесту цей показник був на 1 добу 2.34±0.08, на 3 добу – 4.61±0.17, на 5 добу – 4.24±0.14. Міжгрупова різниця максимального, мінімального та середньодобового значення інтрагастральної рН була статистично незначущою на всіх етапах дослідження (р≥0.3).
5. При вихідному рівні середньодобового значення інтрагастральної рН>2.5 пацієнти не потребують застосування медикаментозної профілактики стресових виразок, та раннє ентеральне годування забезпечує безпечний рівень інтрагастральної рН від 3.0 до 4.0. У пацієнтів з вихідним рівнем середньодобового інтрагастрального рН<2.5, блокатори Н-2-гістамінових рецепторів забезпечують середньодобовий рН шлункового вмісту на рівні 4.54-3.85, а блокатори протонної помпи – 5.90-5.37.
6. Клінічно незначні прояви стресових гастродуоденальних ерозій виникають у 9.7% пацієнтів у стані коми на тлі мозкового інсульту з летальним прогнозом незалежно від методу профілактики, носійства Helicobacter pylori, рівня інтрагастральної рН.
7. Розроблено метод профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту у пацієнтів у коматозному стані внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу, який відрізняється індивідуалізованим підходом на ґрунті результатів інтрагастрального рН-моніторингу,що дало змогу не призначати лікарських засобів для профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту у 44% пацієнтів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Інтрагастральний рН-моніторинг рекомендовано для оцінки ефективності методів профілактики стресових виразок у пацієнтів у коматозному стані.
2. У пацієнтів у коматозному стані з середньодобовим рівнем інтрагастрального рН>2.5 медикаментозну профілактику стресових виразок можна не призначати, рекомендовано проводити ентеральне зондове харчування, яке забезпечує безпечний рівень рН 2.5 – 4.0.
3. У пацієнтів у коматозному стані з середньодобовим рівнем інтрагастрального рН<2.5 рекомендовано призначати медикаментозну профілактику стресових виразок паралельно з ентеральним зондовим харчуванням. Обираючи препарат потрібно брати до уваги, що блокатори протонної помпи більше пригнічують кислотність шлункового вмісту, ніж блокатори Н-2-гістамінових рецепторів.
4. Час введення препаратів для профілактики стресових виразок у коматозних пацієнтів рекомендовано корегувати так, щоб максимум дії співпадав з періодами максимального зниження інтрагастрального рН.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От теории к практике / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 4 (78). — С. 38 — 44
2. Глобальна епідеміологія інфекції Helicobacter pylori на сучасному етапі/ C.М. Ткач, А.Р. Левченко, Ю.В. Чичула, Л.О. Онищук // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №3 (83). – C. 92-96.
3. Гриднев А.Е. Особенности суточной рН-метрии пищевода при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни / А.Е. Гриднев // Cучасна гастроентерологія. – 2015. – №5(85). – C. 7-13.
4. Дубров С.О. Профілактика та лікування шлунково-кишкових кровотеч у хворих з тяжкою поєднаною травмою / С.О. Дубров // Матеріали V Симпозіуму «Проблемні питання медицини невідкладних станів». Київ, 5-6 квітня 2007 р. С. 46-48.
5. Дубров С.О. Сучасний погляд на застосування Н-2-блокаторів у критичних хворих / С.О. Дубров, А.С. Болгова, Ю.Л. Кучин // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – №3 – С. 49-53.
6. Журавлева Л.В. Лечение кислотозависимых заболеваний у пациентов с метаболическими нарушениями / Л.В. Журавлева, О.В. Лахно, О.И. Цивенко // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 3. — С. 66 — 69.
7. Закон України «Про екстрену медичну допомогу», від 5 липня 2012 року № 5081-VI.
8. Интенсивная терапия ангиоспазма и ишемии при разрыве аневризм головного мозга у пациентов разных возрастных групп / С.А.Дубров, М.Ю. Мамонова, Ф.С. Глумчер, В.И. Щеглов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – №2(д). – С. 194-196.
9. Как повысить эффективность эрадикационной терапии? Международные рекомендации и собственный опыт / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, А.Е. Дорофеев, А.В. Сибилев // Сучасні препарати та технології. — 2012. — № 7 (93). — С. 43 — 48.
10. Катастрофы спланхнического кровотока (новые аспекты в изучении хронических заболеваний органов пищеварения) / Под ред. Л. А. Фаустова. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.
11. Коротько Г.Ф. Возвратное торможение панкреатической секреции / Г.Ф. Коротько // Вестн. клуба панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 5 — 13.
12. Крылов В.В. Аневризмы сосудов головного мозга / В.В. Крылов, А.В. Природов // Журн. Неврология. – 2008. – №1. – С. 11-15.
13. Ксенчин О.О. Добовий езофаго-рН-моніторинг та езофаго-імпеданс-рН-моніторинг: використання динамічного математичного аналізу/ О.О. Ксенчин // Cучасна гастроентерологія. – 2015. – №1(81). – C. 103-107.
14. Наказ Міністерства охорони здоров’я від 03.08.2012 № 602 Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 139 с.
15. Наказ Міністерства охорони здоров’я України 17.04.2014 № 275 Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив).
16. Наказ МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 р. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба».
17. Некоторые аспекты стрессового панкреатита / Н.Б. Губергриц, А.Д. Зубов, П.Г. Фоменко, А.Е. Клочков // Сучасна гастроентерологія – 2015.– №1 (81). – С. 81-84.
18. Осёдло Г.В. Стресс-индуцированные заболевания эзофагогастродуоденальной зоны: подходы к профилактике и терапии / Г.В. Осёдло // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №5 (85). – С. 71-78.
19. Особливості патогенезу та лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на хронічний панкреатит / Н.Б. Губергріц, П.Г. Фоменко, Н.В. Бєляєва, А.С. Панчішко // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №1 (81). – C. 55-65.
20. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014. 55 с.
21. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт-4: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистент-ности H. pylori / В.В. Рафальский // Вестн. практ. врача. № 1. — 2012. — С. 27 — 39.
22. Сорокина Е.Ю. Стресс-индуцированная гипергликемия при критических состояниях: концепция метаболической терапии / Е.Ю. Сорокина // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2015. – № 3. – С. 9-23.
23. Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии / А.С. Свинцицкий, Г.А. Соловьева, Е.Г. Курик, И.В. Корендович // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №2 (82). – С. 8-14
24. Стан неврологічної служби України в 2011 році / М.К. Хобзей, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков, Т.С. Міщенко. – Харків. – 2012. – 25 с.
25. Степанов Ю.М. Кислотосупрессивная терапия в вопросах и ответах. Мнения специалистов/ Ю.М. Степанов, С.М. Ткач // Укр. мед. журнал. — 2012. — № 5 (91). — Режим доступу: http://www.umj.com.ua/article/41440/kislotosupressivnaya-terapiya-v-voprosax-i-otvetax-mnenie-specialistov
26. Ткач С.М. Інфекція Helicobacter pylori і позашлункові захворювання / С.М. Ткач, А.Р. Левченко, Л.О. Онищук // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №6 (86). – с. 89-95.
27. Ткач С.М. Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность эзомепразола при лечении кислотозависимой патологи / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №1 (81). – С. 44-52.
28. Ткач С.М. Предпочтительные стратегии эрадикации инфекции Helicobacter pylori в Украине в свете современных международных рекомендаций / С.М. Ткач // Новости медицины и фармации . – 2013. – №468. – C. 7-12.
29. Трухманов А.С. рН-Импедансометрия пищевода: Пособие для врачей / А.С. Трухманов, В.О. Кайбышева. Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Медпрактика, 2013. — 18 с.
30. Фадеенко Г. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность / Г.Д. Фадеенко, А. Е. Гриднев. Под ред. А. Н. Беловола. — К., 2014. — 376 с.
31. Фадєєнко Г.Д. Ерадикація Helicobacter pylori: як досягти підвищення ефективності терапії? / Г.Д. Фадєєнко, О.В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №2 (82). – С. 66-72.
32. Фадеенко Г.Д. Место висмута субцитрата в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с Нelicobacter pylori / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №1 (81). – С. 37-43.
33. Фадеенко Г.Д. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori в условиях растущей антибиотикорезистентности / Г.Д. Фадеенко, К.А. Сытник // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №4 (84). – С.86-89.
34. Чернобровий В.М. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: функціональна діагностика, вибір інгібіторів протонної помпи та оцінка ефективності їх кислотосупресивної дії / В.М. Чернобровий, С.Г. Мелащенко, О.О. Ксенчин. // Cучасна гастроентерологія. – 2015. – №3(83). – C. 50-58.
35. Чернобровий В.М. Пептична стравохідно-шлунково-дуоденальна патологія: кислотоінгібувальна ефективність стандартної пероральної дози препарату «Золопент» (пантопразол) у динаміці спостереження за даними експрес-гастро-рН-моніторингу / В.М. Чернобровий, Н.М. Кізлова // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 6 (68). — С. 68 — 75.
36. Чернобровий В.М. Порівняльні особливості кислотосупресивного ефекту першої дози езомепразолу за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу (фармакопроби) / В.М. Чернобровий, С.Г. Мелащенко, О.О. Ксенчин // Cучасна гастроентерологія. – 2015. – №5(85). – C. 57-62.
37. Чернобровий В.М. Стартовий кислотоблокувальний ефект «Золопенту» (пантопразол) за даними багатогодинного гастро-рН-моніторингу у хворих із пептичною стравохідно-шлунково-дуоденальною патологією / В.М. Чернобровий, Н.М. Кізлова // Сучасна гастроентерол. — 2012. — № 1 (63). — С. 94 — 101.
38. Щербинина М.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / М.Б. Щербинина // К.: Медкнига, 2013. — 116 с.
39. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial / M.C. [Odden](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Odden%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26553236), L.A. [McClure](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McClure%20LA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26553236), B.P. [Sawaya](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sawaya%20BP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26553236) [ et al.] // [Hypertension.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26553236) – 2016. – Vol. 67, N 1. – P. 63-69.
40. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents / D.L. Bhatt, J. Scheiman, N.S. Abraham [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 52. – P. 1502–1517.
41. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia / S.J. Herzig, M.D. Howell, L.H. Ngo [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2120 –2128.
42. Acute blood pressure reduction in patients with intracerebral hemorrhage does not result in borderzone region hypoperfusion / B. Gould, R. McCourt, L.C. Gioia [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 2894–2899.
43. Acute poststroke blood pressure relative to premorbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: a population-based study / U. Fischer, M.T. Cooney, L.M. Bull [et al.] // Lancet Neurol. – 2014. – Vol. 13. – P. 374–384.
44. Acute upper gastrointestinal bleeding in over 16s: management. NICE Clinical guideline Published: 13 June 2012. Режим доступу: nice.org.uk/guidance/cg141
45. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study / R. Fogelholm, K. Murros, A. Rissanen, S. Avikainen // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. – P. 349–353.
46. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial / A. Bruno, S.R. Levine, M.R. Frankel [et al.] // Neurology. – 2002. – Vol. 59. – P. 669–674.
47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2010 // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, suppl 1. – P. S11–S61.
48. American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W.J. Powers, C.P. Derdeyn, J. Biller [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 3020–3035.
49. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study / T. Ingall, K. Asplund, M. Mahonen, R. Bonita // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1054–1061.
50. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients / K.C. Cha, J.H. Kim, H.I. Kang [et al.] // J Korean Neurosurg Soc. – 2010. – Vol. 47. – P. 119–123.
51. Antibodies to common infectious agents in coronary artery disease patients with and without rheumatic conditions / C. Grub, C. Brunborg, V. Hasseltvedt [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2012. — Vol. 51. — P. 679 — 685.
52. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn / N. De Bortoli, I. Martinucci, E. Savarino [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2015. — Vol. 13 (6). — P. 1082 — 1088.
53. Autoregulation of cerebral blood flow is preserved in primary intracerebral hemorrhage / B. Gould, R. McCourt, N. Asdaghi [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 1726–1728.
54. Badjatia N. Participants of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring nutrition and glucose in acute brain injury / N. Badjatia, P. Vespa // Neurocrit Care. – 2014. – Vol. 21, (Suppl 2). – P. S159–S167.
55. Blaser A.R. Gastrointestinal failure in the ICU / A.R. Blaser, S.M. Jakob, J. Starkopf // Curr Opin Crit Care. – 2016. – Vol. 22. – P. 128–141.
56. Blood-brain barrier compromise does not predict perihematoma edema growth in intracerebral hemorrhage / R. [McCourt](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McCourt%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25700288), B. [Gould](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gould%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25700288), M. [Kate](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kate%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25700288) [et al.] // [Stroke.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700288?dopt=Abstract) – 2015. – Vol. 46, N 4. – P. 954-960.
57. Blood pressure-lowering treatment with candesartan in patients with acute hemorrhagic stroke / M. Jusufovic, E.C. Sandset, P.M.W. Bath, E. Berge // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 3440–3442.
58. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: current evidence and ongoing controversies / L.C. Gioia, M. Kate, D. Dowlatshahi [et al.] // Curr Opin Crit Care. -2015. – Vol. 21. – P. 99–106.
59. Blood pressure reduction, decreased diffusion on MRI, and outcomes after intracerebral hemorrhage / R.K. Garg, S.M. Liebling, M.B. Maas [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 67–71.
60. Blood pressure reduction does not reduce perihematoma oxygenation: a CT perfusion study / M.P. Kate, M.B. Hansen, K. Mouridsen [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. – 2014. – Vol. 34. – P. 81–86.
61. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial / L. Manning, Y. Hirakawa, H. Arima [ et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 13, N 4. – P. 364-373.
62. Bouzat P. Lactate and the injured brain: friend or foe? / P. Bouzat, M. Oddo // Curr Opin Crit Care. – 2014. – Vol. 20. – P. 133–140.
63. Carcel C. Timing of blood pressure lowering in acute ischemic stroke. / C. Carcel, C.S. Anderson // Curr Atheroscler Rep. – 2015. – Vol. 17, N 8. – P. 42.
64. Carlberg B. Stroke and blood-pressure variation: new permutations on an old theme / B. Carlberg, L.H. Lindholm // The Lancet. – 2010. – Vol. 375, N 9718. – P. 867-869.
65. Cerebral perfusion and blood pressure do not affect perihematoma edema growth in acute intracerebral hemorrhage / R. McCourt, B. Gould, L. Gioia [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 1292–1298.
66. Chanpura T. Weighing risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients / T. Chanpura, S. Yende // Critical Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 322.
67. Chen Y. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study/ Y. Chen, S. Segers, M. J. Blaser // Gut. — 2013. – Vol. 62. – P. 1262–1269.
68. Clinical review: consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults / S. Finfer, J. Wernerman, J.C. Preiser [et al.] //Crit Care. – 2013. – Vol. 17 (3). – P. 229. Режим доступу: doi: 10.1186/cc12537.
69. Comparison of the Eradication Rate between 1st and 2nd Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for Helicobacter pylori Eradication / J.H. Yoon, G.H. Baik, Y.S. Kim [et al.] // Gut Liver. — 2012. — Vol. 6 (4). — P. 434 — 439.
70. Comparison of Helicobacter pylori genotypes obtained from the oropharynx and stomach of the same individuals — a pilot study / P. Lukes, E. Pavlik, B. Potuznikova [et al.] // Prague Med Rep. — 2012. — Vol. 113. — P. 231 — 239.
71. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study / J. Kazmierski, A. Banys, J. Latek [et al.] // Crit. Care. – 2013. – 17:R38.
72. Critical Appraisal of the Quality of Clinical Practice Guidelines for Stress Ulcer Prophylaxis / Z.K. Ye, Y. Liu, X.L. Cui, L.H. Liu // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, №5. – e0155020. Режим доступу: doi:10.1371/journal.pone.0155020.
73. Day-by-Day Blood Pressure Variability and Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke: Fukuoka Stroke Registry / K. Fukuda, H. Kai, M. Kamouchi [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46, N 7. – P. 1832-1839.
74. Designing and Conducting Survey Research: A Comprehensive Guide. Fourth edition. [Louis M. Rea](https://www.google.com.ua/search?hl=uk&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Louis+M.+Rea%22), [Richard A. Parker](https://www.google.com.ua/search?hl=uk&tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Richard+A.+Parker%22). – San Francisco. John Wiley & Sons, 2014. – 360 p.
75. Dienel G.A. A dogma-breaking concept: glutamate oxidation inastrocytes is the source of lactate during aerobic glycolysis in resting subjects / G.A. Dienel, M.C. McKenna // J Neurochem. – 2014. – Vol. 131. – P. 395–398.
76. Early cerebral metabolic crisis after TBI influences outcome despite adequate hemodynamic resuscitation / N.R. Stein, D.L. McArthur, M. Etchepare, P.M. Vespa // Neurocrit Care. – 2012. – Vol. 17. – P. 49–57.
77. Early effects of oral administration of esomeprazole and omeprazole on the intragastric pH / H. Iida, M. Inamori, K. Okuno, Y. Sekino [et al.] // Hepatogastroenterol. — 2015. — Vol. 62 (138). — Р. 493 — 496.
78. Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage. The Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT) / C.S. Anderson, Y. Huang, J.G. Wang [et al.]. // Stroke. – 2010. – Vol. – 41. – P. 307-312.
79. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people / A.C. Ford, K.S. Gurusamy, B. Delaney [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 19. N4. CD003840. Режим доступу: doi: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
80. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn / A. Kandulski, J. Weigt, C. Caro [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. – Vol. 13(6). – P. 1075-1081.
81. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage / T. Steiner, R. Al-Shahi Salman, R. Beer [et al.] // Int J Stroke. – 2014. – Vol. 9. – P. 840–855.
82. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage / T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2013. – Vol. 35. – P. 93–112.
83. Evaluating ranitidine, pantoprazole and placebo on gastric pH in elective surgery / [T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bhattacharyya%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21655020). Bhattacharyya, [D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarbapalli%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21655020). Sarbapalli, [R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pal%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21655020). Pal [et al.] // [Saudi J Anaesth](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101757/). – 2011. Vol. 5(1). – P. 67–72.
84. Extremely High Prevalence of Metronidazole-Resistant Helicobacter pylori Strains in Mountain People (Karen and Hmong) in Thailand / R.K. Vilaichone, T. Ratanachu-Ek, P. Gamnarai [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 717-720.
85. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). / S. Ankolekar, M. Fuller, I. Cross [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 3120–3128.
86. Flower O. The acute management of intracerebral hemorrhage / O. Flower, M. Smith // Current Opinion in Critical Care. – 2011. – Vol. 17. – P. 106-114.
87. Gastrointestinal sensitivity and gastrointestinal reflux disease / A. Altomare, M. Guarino, M. Cicala [et. al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2013. — Vol. 1300. — P. 80 — 95.
88. Georgopoulos S. D. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy / S.D. Georgopoulos, V. Papastergiou, S. Karatapanis // Gastroenterol. Res. Pract. — 2012. — P. 757 — 926.
89. Ge R. The actions of bismuth in the treatment of Helicobacter pylori infections: an update / R. Ge, Z. Chen, Q. Zhou // Metallomics. — 2012. — N 4 (3). — P. 239 — 243.
90. Godoy D.A. Glucose control in acute brain injury: does it matter? / D.A. Godoy, R. Behrouz, M. Di Napoli // Curr Opin Crit Care. - 2016. – Vol. 22. – P. 120–127.
91. Godoy D.A. Treating hyperglycemia in neuro-critical patients: benefits and perils / D.A. Godoy, M. Di Napoli, A. Rabinstein // Neurocrit Care. – 2010. – Vol. 13. – P. 425–438.
92. Gomez-Sanchez C.E. Adrenal dysfunction in critically ill patients / C.E. Gomez-Sanchez // N. Engl. J. Med. – 2013. – V. 368. – P. 1547–1549.
93. Gorelick P.B. Reducing blood pressure variability to prevent stroke? / P.B.Gorelick // The Lancet Neurology. – 2010. – Vol. 9, N 5. – P. 448-449.
94. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P.Jr. Adams [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 870-947.
95. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.S.Jr. Connolly, A.A. Rabinstein, J.R. Carhuapoma [et al.] // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 1711–1737.
96. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / J.C. Hemphill, S.M. Greenberg, C.S. Anderson [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 2032–2060.
97. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. P. 46-215.
98. Helicobacter pylori I and extragastric Disease / F. Franceschi, A. Tortora, G. Gasbarrini, A. Gasbarrini // Helicobacter. — 2014. — Vol. 19 (suppl. 1). — P. 52 — 58.
99. Helicobacter pylori infection and Parkinson’s disease: apoptosis as an underlying common contributor / J. Kountouras, C. Zavos, S.A. Polyzos [et al.] // Eur. J. Neurol. — 2012. — Vol. 19. — P. e56.
100. Helicobacter pylori infection of the larynx may be an emerging risk factor for laryngeal squamous cell carcinoma / H. Gong, Y. Shi, L. Zhou [et al.] // Clin. Transl. Oncol. — 2012. — Vol. 14. — P. 905 — 910.
101. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62 (1). — P. 34 — 42.
102. Helicobacter pylori therapy: Present and future / V. De Francesco, E. Ierardi, C. Hassan, A. Zullo // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2012. — N 3 (4). — P. 68 — 73.
103. Helicobacter species in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease / M. Izadi, M. Fazel, S.H. Sharubandi [et al.] // Cardiovasc. Pathol. — 2012. — Vol. 21. — P. 307 — 311.
104. Herbella F.A.M. Critical analysis of esophageal multichannel intraluminal impedance monitoring 20 years later / F.A.M. Herbella // ISRN Gastroenterol. — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 903240, 9 pages. doi:10.5402/2012/903240
105. High Blood Pressure After Acute Ischemic Stroke Is Associated With Poor Clinical Outcomes. Fukuoka Stroke Registry / K. Ishitsuka, M. Kamouchi, J. Hata [et al.] // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 54-60.
106. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage / K. Kimura, Y. Iguchi, T. Inoue [et al.] // J Neurol Sci. – 2007. – Vol. 255. – P. 90 –94.
107. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function / J.J. Pasternak, D.G. McGregor, D.R. Schroeder [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83. – P. 406–417.
108. Hyperglycemia, insulin and acute ischemic stroke / R. Garg, A. Chaudhuri, F. Munschauer, P. Dandona // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 267–273.
109. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients / NICE-SUGAR Study Investigators. S. Finfer, B. Liu, D.R. Chittock [et al.] // N Eng J Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 1108–1118.
110. Hypotension in anaesthetized patients during aneurysm clipping: not as bad as expected? / R.G. Hoff, G.W. Van Dijk, S. Mettes [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. – 2008. – Vol. 52. – P. 1006–1011.
111. Impact of night-time blood pressure on cerebral white matter hyperintensity in elderly hypertensive patients /M. [Kokubo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kokubo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26671159), A. [Shimizu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shimizu%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26671159), T. [Mitsui [et al.] //](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitsui%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26671159) [Geriatr. Gerontol. Int.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671159) – 2015. – Vol.15, Suppl 1. – P. 59-65.
112. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study / M. Oddo, J.M. Schmidt, E. Carrera [et al.] // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 3233–3238.
113. Improvement of neuroenergetics by hypertonic lactate therapy in patients with traumatic brain injury is dependent on baseline cerebral lactate/pyruvate ratio / H. Quintard, C. Patet, J.B. Zerlauth [et al.] // J Neurotrauma. - 2016. – Vol. 33, N 7. – P. 681-687.
114. Improving Appropriateness of Acid-Suppressive Medication Use Via Computerized Clinical Decision Support / S.J. Herzig, J.R. Guess, D.B. Feinbloom [et al.] // J Hosp Med. – 2015. – Vol. 10, N 1. – P. 41–45.
115. Incidence and risk factors of gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients / Y.F. Chu, Y. Jiang, M. Meng [et al.] //  World J Emerg Med. – 2010. – Vol. 1. – P. 32-36.
116. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry / S. Sacco, C. Marini, D. Toni [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 394-399.
117. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis / C.J. Van Asch, M.J. Luitse, G.L. Rinkel [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 167-176.
118. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends / N.K. de Rooij, F.H. Linn, J.A. van der Plas [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2007. – Vol. 78. – P. 1365–1372.
119. Infections of Helicobacter spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis / D. Zhou, J.D. Wang, M.Z. Weng [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25. — P. 447 — 454.
120. Initial blood pressure is associated with stroke severity and is predictive of admission cost and one-year outcome in different stroke subtypes: a SRICHS registry study / C.H. Liu, Y.C. Wei, J.R. Lin [et al.] // BMC Neurology. – 2016. – Vol. 16, N 27. – P. 1-8.
121. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage /A.I. Qureshi, Y.Y. Palesch, W.G. Barsan [et al] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – Р. 1033-1043.
122. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis / G. Tsivgoulis, A.H. Katsanos, K.S. Butcher [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 83. – P. 1523–1529.
123. Intensive insulin therapy in the critically ill patients / G. van den Berghe, P. Wouters, F. Weekers [et al.] // N Engl J Med.- 2001. – Vol. 345. – P. 1359 –1367.
124. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury / P. Vespa, R. Boonyaputthikul, D.L. McArthur [et al.] // Crit Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 850–856.
125. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / S. Finfer, D.R. Chittock, S.Y. Su [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1283–1297.
126. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial / A. Molyneux, R. Kerr, I. Stratton, [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1267-1274.
127. Islami F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: A meta-analysis / F. Islami, F. Kamangar // Cancer Prevention Research. – 2008. – Vol. 1, N 5. – P. 329–338.
128. Iwanczak F. Treatment of Helicobacter pylori infection in the aspect of increasing antibiotic resistance / F. Iwanczak, B. Iwanczak // Adv. Clin. Exp. Med. — 2012. — Vol. 21 (5). — P. 671 — 680.
129. Jain G. Efforts to Reduce Stress Ulcer Prophylaxis Use in Non-Critically Ill Hospitalized Patients by Internal Medicine Residents: A Single-Institution Experience / G. Jain, S.A. Jabeen, S. Vallurupalli // JCOM. – 2013. – Vol. 20, №1. – P. 13-19.
130. Kamangar F. Helicobacter pylori and its effects on human health and disease / F. Kamangar, P. Sheikhattari, M. Mohebtash // Archives of Iranian Medicine. – 2011. – Vol. 14, N 3. – P. 192-199.
131. Kavanagh B.P. Glycemic control in the ICU / B.P. Kavanagh, K.C. McCowen // N Eng J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 2540–2546.
132. Krag M. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit / M. Krag, A. Perner, M.H. Moller // Curr Opin Crit Care. – 2016. – Vol. 22. – P. 186–190.
133. Krenitsky J. Glucose control in the intensive care unit: a nutrition support perspective / J. Krenitsky // Nutr Clin Pract. – 2011. – Vol. 26. – P. 31–43.
134. Krinsley J.S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients / J.S. Krinsley // Mayo Clin Proc. – 2004. – Vol. 79. – P. 992–1000.
135. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients / J.S. Krinsley // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 3008–3013.
136. Laine L. American College of Gastroenterology. NGC:009266 AHRQ (USA) – Agency for Healthcare Research and Quality, 2012 Management of Patients With Ulcer Bleeding / L. Laine, D.M. Jensen // Am J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107, N 3. – P. 345-360.
137. Le Roux P. Physiological monitoring of the severe traumatic brain injury patient in the intensive care unit / P. Le Roux // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2013. – Vol. 13. – P. 331.
138. Liberman J.D. Brief report: reducing inappropriate usage of stress ulcer prophylaxis among internal medicine residents. A practice-based educational intervention / J.D. Liberman, C.T.Whelan // J Gen Intern Med. – 2006. – Vol. 21. – P. 498 –500.
139. Lin D. Dual ambulatory pH monitoring in patients with gastroesophageal reflux rendered asymptomatic with proton pump inhibitor therapy / D. Lin, G. Triadafilopoulos // Dig. Dis. Sci. — 2015. — Vol. 60 (5). — P. 1343 — 1349.
140. Magnitude of acute blood pressure decrease does not predict the presence of diffusion-restricted lesions in patients with intracerebral hemorrhage / L.C. Gioia, V. Choi, M. Kate [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, Suppl 1. – AW258.
141. Management of patients with ulcer bleeding. American College of Gastroenterology. NGC:009266 AHRQ (US) – Agency for Healthcare Research and Quality , 2012.
142. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV. Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O’Morain [et al.] // Gut. — 2012. — Vol. 61 (7). — P. 646 — 664.
143. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED)/ M. Dinis-Ribeiro, M. Areia, A.C. de Vries [et al.] // Endoscopy. — 2012. — N 44. — P. 74 — 94.
144. Marik P.E. Stress hyperglycemia: an essential survival response! / P.E. Marik, R. Bellomo // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17. – P. 305. Режим доступу: doi: 10.1186/cc12514.
145. Metabolic crisis in severely head-injured patients: is ischemia just the tip of the iceberg? / E. Carre, M. Ogier, H. Boret [et al.] // Front Neurol. – 2013. – Vol. 4. – P. 146. Режим доступу: doi: 103389/fneur201300146.
146. Miftahussurur M. Diagnostic Methods of Helicobacter pylori Infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation / M. Miftahussurur , Y. Yamaoka // Biomed. Res. Int. – 2016, Article ID 4819423, 14 pages. Режим доступу: http://dx.doi.org/10.1155/2016/4819423
147. Multichannel intraluminal impedance-pH testing is clinically useful in the management of patients with gastroesophageal reflux symptoms / D. Jodorkovsky, J.C. Price, B. Kim [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2014. — Vol. 59, N 8. — P. 1817 — 1822.
148. New ischemic lesions coexisting with acute intracerebral hemorrhage / D.W. Kang, M.K. Han, H.J. Kim [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79. – P. 848–855.
149. Oluwole F.S. Helicobacter pylori: a pathogenic threat to the gastric mucosal barrier / F.S. Oluwole // Afr. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 44, N 4. – P. 289-296.
150. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity / F. Kamangar, S.M. Dawsey, M.J. Blaser [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, N 20. – P. 1445–1452.
151. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice / S.Tu, G. Bhagat, G. Cui [et al.] // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 14, N 5. – P. 408–419.
152. Passero S. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage / S. Passero, G. Ciacci, M. Ulivelli // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1351–1356.
153. Patel A. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease / A. Patel, G.S. Sayuk, C. P. Gyawali // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 109, N 6. — P. 836 — 844.
154. Patterns of use of prophylaxis for stress-related mucosal disease in patients admitted to the intensive care unit / W. Frandah, J. Colmer-Hamood, K. Nugent [et al.] // J Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 29. – P. 96–103.
155. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric Helicobacter pylori infection / Q. [Ren](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ren%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26852297), X. [Yan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yan%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26852297), Y. [Zhou](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26852297), W.X. [Li //](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20WX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26852297) [Cochrane Database Syst. Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26852297) – 2016. – Issue 2. Art. No.: CD009477. Режим доступу: DOI: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.
156. Perioperative glucose control in neurosurgical patients / D.A. Godoy, M. Di Napoli, A. Biestro, R. Lenhardt // Anesthesiol Res Pract. – 2012. – Article ID:690362. Режим доступу: doi: 101155/2012/690362.
157. pH-impedance findings and proton pump inhibitors-responsiveness in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms in a large single-center Italian series / C. Vailati, G. Mazzoleni, P.A. Testoni, S. Passaretti // J. Clin. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 48, N 7. — P. 613 — 619.
158. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage / A.M. Naidech, N. Janjua, K.T. Kreiter [et al.] // Arch Neurol. – 2005. – Vol. 62. – P. 410–416.
159. Predictors of highly prevalent brain ischemia in intracerebral hemorrhage / R.S. Menon, R.E. Burgess, J.J. Wing [et al.] // Ann Neurol. – 2012. – Vol. 71. – P. 199–205.
160. Prevalence and outcome of gastro-intestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients / M. Krag, A. Perner, J. Wetterslev [et al.] // Intensive Care Med. – 2015. – Vol. 41. – P. 833–845.
161. Prognostic role of Helicobacter pylori infection in acute coronary syndrome: a prospective cohort study / R. Eskandarian, R. Ghorbani, M. Shiyasi [et al.] // Cardiovasc. J. Afr. — 2012. — Vol. 23. — P. 131 — 135.
162. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study / M. Charlot, O. Ahlehoff, M.L. Norgaard [et al.] // Ann Intern Med. – 2010. – Vol. 153. – P. 378–386.
163. Quenot J.P. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? / J.P. Quenot, N. Thiery, S. Barbar // Curr Opin Crit Care. – 2009. – Vol. 15. – P. 139–143.
164. Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design / A.I. Qureshi // Neurocritical Care. – 2007. – Vol. 6. – P. 56–66.
165. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage / C.S. Anderson, E. Heeley, Y. Huang [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 2355–2365.
166. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E.F. Wijdicks, K.N. Sheth, B.S. Carter [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 1222-1238.
167. Relationship between Helicobacter pylori infection and serum interleukin-18 in patients with carotid atherosclerosis / B.F. Chen, X. Xu, Y. Deng [et al.] // Helicobacter. — 2013. — Vol. 18. — P. 124 — 128.
168. Relationship between systemic glucose and cerebral glucose is preserved in patients with severe traumatic brain injury, but glucose delivery to the brain may become limited when oxidative metabolism is impaired: implications for glycemic control / S. Magnoni, C. Tedesco, M. Carbonara [et al.] // Crit Care Med. – 2012. – Vol. 40. – P. 1785–1791.
169. Reduced cortisol metabolism during critical illness / E. Boonen, Y. Vervenne, P. Meersseman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – V. 368. – P. 1477–1488.
170. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome / P.M. Ho, T.M. Maddox, L. Wang [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 937–944.
171. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 3: Predicted probability and gradients of severity of idiopathic parkinsonism based on H. pylori antibody profile / C. Weller, A. Charlett, N.L. Oxlade [et al.] // Helicobacter. — 2005. — Vol. 10. — P. 288 — 297.
172. Rothwell P.M. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension / P.M. Rothwell // The Lancet. – 2010. – Vol. 375, N 9718. – P. 938-948.
173. Schlenk F. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome / F. Schlenk, P. Vajkoczy, A. Sarrafzadeh // Neurocrit Care. – 2009. – Vol. 11. – P. 56–63.
174. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication / O.P. [Nyssen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nyssen%20OP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27351542), A.G. [McNicholl](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McNicholl%20AG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27351542), F. [Megraud](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Megraud%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27351542) [et al.] // [Cochrane Database Syst. Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351542?tool=MedlinePlus&_ga=1.235033731.327726832.1479884438) – 2016. – Issue 6. Art. No.: CD009034. Режим доступу: doi: 10.1002/14651858.CD009034.pub2.
175. Sifrim D. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors / D. Sifrim, F. Zerbib // Gut. — 2012. — Vol. 61, N 9. — P. 1340 — 1354.
176. [Sitas F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sitas%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26922171). Twenty five years since the first prospective study by Forman et al. (1991) on Helicobacter pylori and stomach cancer risk / F. [Sitas //](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sitas%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26922171) [Cancer Epidemiol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922171) – 2016. – Vol. 41. – P. 159-164.
177. Steps to consider in the approach and management of critically ill patient with spontaneous intracerebral hemorrhage / D.A. Godoy, G.R. Pin˜ero, P. Koller [et al.] //World J Crit Care Med. – 2015. – Vol. 4. – P. 213–229.
178. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial / I. Kantorova, P. Svoboda, P. Scheer [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51. – P. 757–761.
179. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries / M. Krag, A. Perner, J. Wetterslev [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. – 2015. – Vol. 59. – P. 576–585.
180. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis / P.E. Marik, T. Vasu, A. Hirani, M. Pachinburavan // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38, N 11. – P. 1-7.
181. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. NICE Clinical guideline. Published: 23 July 2008. Режим доступу: nice.org.uk/guidance/cg68
182. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data / T. Truelsen, B. Piechowski-Jozwiak, R. Bonita [et al.] // Eur J Neurol. – 2006. – Vol. 13. – P. 581-598.
183. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function / P. Mergenthaler, U. Lindauer, G.A. Dienel, A. Meisel // Trends Neurosci. – 2013. – Vol. 36. – P. 587–597.
184. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage / R. Helbok, J.M. Schmidt, P. Kurtz [et al.] // Neurocrit Care. – 2010. – Vol. 12. – P. 317–323.
185. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / P.A. Testoni, A. Mariani, P.G. Arcidiacono — Turin: Edizioni Minerva Medica S. p. A., 2013. — 193 p.
186. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn / M. Frazzoni, R. Conigliaro, V.G. Mirante, G. Melotti // Neurogastroenterol. Motil. — 2012. — Vol. 24, N 2. — P. 141 — 146.
187. The field administration of stroke therapy – magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial: primary results / J.L. Saver, M. Eckstein, S. Stratton [et al.] //Stroke. – 2014. – Vol. 45, Suppl 1. – A214.
188. The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial / K.S. Butcher, T. Jeerakathil, M. Hill [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44. – P. 620–626.
189. The natural history of gastroesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study / A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. — 2013. — Vol. 37(3). — Р. 323 — 331.
190. The relation of timing and degree of blood pressure control with hematoma growth – secondary analysis of the INTERACT2 trial / C. Stapf, E. Heeley, C. Delcourt [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, Suppl 1. – A180.
191. The Significance of Blood Pressure Variability for the Development of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke / Y. Ko, J.H. Park, M.H. Yang [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 2512-2518.
192. Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: a randomized controlled within-subjects trial / P. Vespa, D.L. McArthur, N. Stein [et al.] // Crit Care Med. – 2012. – Vol. 40. – P. 1923–1929.
193. Tomlinson D.R. Glucose neurotoxicity / D.R. Tomlinson, N.J. Gardiner // Nature Rev Neurosci. – 2008. – Vol. 9. – P. 36–45.
194. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of Parkinson’s disease in Denmark / H.H. Nielsen, J. Qiu, S. Friis [et al.] // Eur. J. Neurol. — 2012. — Vol. 19. — P. 864 — 869.
195. Treatment of Helicobacter pylori infection / B. Tepes, A. O’Connor, J. Gisbert, C. O’Morain // Helicobacter. — 2012. — Vol. 17 (suppl. 1). — P. 36 — 42.
196. Trends in admission blood pressure and stroke outcome in patients with acute stroke and transient ischemic attack in a National Acute Stroke registry / S. [Koton](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Koton%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26867058), Y. [Eizenberg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eizenberg%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26867058), D. [Tanne](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tanne%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26867058), E. [Grossman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grossman%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26867058) //[J Hypertens.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867058) – 2016. – Vol. 34, N 2. – P. 316-322.
197. Vespa P.M. Intensive glycemic control in traumatic brain injury: what is the ideal glucose range? / P.M. Vespa // Crit Care. – 2008. – Vol. 12. – P. 175.
198. Wen S. Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis / S. Wen, S.F. Moss // Cancer Letters. – 2009. – Vol. 282, N 1. – P. 1–8. 10.
199. What is the utility of proton pump inhibitor testing in non-cardiac chest pain? / J.W. Huamin, V. Aliaga, G. Domenech [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 37, N 8. — P. 452 — 461.
200. WHO. Global Burden of Stroke. 2010. Режим доступу: http://www.who.int/ cardiovascular\_ diseases/en/cvd\_atlas\_15\_burden\_stroke.pdf
201. Why Do Physicians Prescribe Stress Ulcer Prophylaxis to General Medicine Patients? /S. Hussain, M. Stefan, P. Visintainer, M. Rothberg // Southern Medical Journal. – 2010. – Vol. 103, N 11. – P. 1103-1110.
202. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett [et al.] // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 355–369.
203. Wu W. Recent Insights into Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori Eradication / W. Wu, Y. Yang, G. Sun // Gastroenterol Res Pract. — 2012. — ID:723183. Режим доступу: doi: 10.1155/2012/723183.
204. Zha A.M. Recommendations for management of large hemispheric infarction / A.M. Zha, M. Sari, M.T. Torbey // Curr. Opin. Crit. Care. – 2015. – Vol. 21. – P. 91-98.