

# содержание

I Международный симпозиум «Клиника и лабораторный анализ» .....5

## ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП

Неотложная помощь при внезапной остановке сердца

*Л.В. Усенко, А.В. Царев* .....6

## СТАЦИОНАР

Лечение язвенной болезни

*Т.Б. Кендзерская* .....9

Нестероидные противовоспалительные препараты в качестве обезболивающих при ревматических болезнях

*Н.М. Шуба, А.Г. Дубкова, Т.Д. Воронова* .....18

Антибиотикопрофилактика та антибіотикотерапія у постраждалих із поєднаною травмою

*Г.Г. Роцін, В.О. Крилюк* .....22

Інтоксикації карбаматами

*В.С. Ткачишин* .....26

Опыт применения кавинтона у больных с лакунарным инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии

*Н.Н. Спирин, Н.В. Пизова, В.А. Шадрин, В.Ф. Филатов, М.В. Бакучева* .....30

Анестезиологическое обеспечение у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы

*Ф.С. Глумчер* .....33

Абдоминальний біль: першочергові діагностично-лікувальні заходи

*Г.Г. Роцін, Н.І. Іскра, В.Ю. Кузьмін, В.М. Падалка, В.О. Крилюк* .....40

Рекombинантные цитокины как средства профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: клиническая эффективность

*В.К. Козлов* .....44

Случай поздней диагностики болезни Энгеля—Реклингхаузена, обусловленной аденомой парашитовидной железы

*М.А. Игнатенко, В.Н. Зеленый, Е.В. Пискун, В.И. Лавский, А.Т. Биляч* .....49

Медицина неотложных состояний: обзор исследований 2007 года .....52

## РЕАБИЛИТАЦИЯ

Бемипарин: низкомолекулярный гепарин второго поколения для лечения и профилактики венозной тромбозной болезни

*J. Martínez-González, L. Vila, C. Rodríguez* .....56

Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции

*Н.А. Шнайдер* .....64

Физические факторы в лечении болевых синдромов у больных после перенесенного инсульта

*И.З. Самосюк, Н.И. Самосюк* .....69

## ДАЙДЖЕСТ

Комбинирование амиодарона и эналаприла препятствует структурному ремоделированию .....29

Прогноз при желудочковых аритмиях, провоцируемых нагрузочным тестом, зависит от морфологии комплекса QRS .....32

Медицинскому  
специализированному  
изданию

«Острые и неотложные  
состояния в практике врача»  
**требуется медицинский редактор**  
на частичную занятость.

### ТРЕБОВАНИЯ К КАНДИДАТУ:

- Высшее медицинское образование.
- Знание английского языка (чтение и перевод для мониторинга информации).
- Желателен опыт работы на аналогичной должности (газеты, журналы, интернет-издания).
- Уверенный пользователь ПК, работа с поисковыми системами.
- Коммуникабельность, ответственность, организованность, умение работать на результат.

### ОБЯЗАННОСТИ:

- Подготовка блоков новостей, обзоров.
- Мониторинг и анализ информации в профилирующих специализированных изданиях.

Зарплата по результатам  
собеседования.

### Резюме присылайте по адресу:

[a.kortcigin@health-ua.com](mailto:a.kortcigin@health-ua.com)

### Контактные телефоны:

8 044 495 87 66, 8 044 587 50 42 –

**Корцыгин Александр**

## НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

**Зозуля Иван Саввич**

Д. м. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Викторов Алексей Павлович**

Д. м. н., профессор, заведующий отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины, заведующий курсом клинической фармакологии с лабораторной диагностикой НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Бабак О.Я.**

Д. м. н., профессор, директор Института терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

**Березняков И.Г.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии ХМАПО, г. Харьков

**Боброва В.И.**

Д. м. н., профессор кафедры медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Бутылин В.Ю.**

К. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

**Верткин А.М.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней Российского государственного медицинского стоматологического университета, г. Москва

**Вершигора А.В.**

Главный врач Киевской городской станции скорой медицинской помощи и медицины катастроф, главный внештатный специалист МЗ Украины, г. Киев

**Глумчер Ф.С.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

**Денисюк В.И.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №3 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

**Дзяк Г.В.**

Академик АМН Украины, д. м. н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии

**Заболотный Д.И.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института отоларингологии имени А.И. Коломийченко АМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

**Иванов Д.Д.**

Д. м. н., профессор кафедры нефрологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

**Евтушенко С.К.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Донецкого медицинского университета

**Калюжная Л.Д.**

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Кузнецов В.Н.**

Профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Маньковский Б.Н.**

Д. м. н., профессор, заместитель директора и руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

**Мищенко Т.С.**

Д. м. н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

**Мостовой Ю.М.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого медицинского университета имени Н.И. Пирогова

**Пархоменко А.Н.**

Д. м. н., профессор, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

**Перцева Т.А.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой терапии №2 Днепропетровской государственной медицинской академии

**Поворознюк В.В.**

Д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, г. Киев

**Радченко В.А.**

Д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

**Рошин Г.Г.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Снисарь В.И.**

Д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии

**Тронько Н.Д.**

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко АМН Украины, г. Киев

**Хилобок-Яковенко Е.В.**

Заведующая отделением реанимации новорожденных Негосударственной акушерско-гинекологической клиники ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

**Шлапак И.П.**

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Шуба Н.М.**

Д. м. н., профессор кафедры ревматологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

**Шунько Е.Е.**

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

**Яворская В.А.**

Д. м. н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии ХМАПО, г. Харьков

Учредитель  
Иванченко И.Д.

Генеральный директор  
Игорь Иванченко

Медицинский консультант  
Валерий Кидонь

Издатель  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Директор  
Галина Липелис  
lipelis@health-ua.com

Шеф-редактор  
Александр Корцыгин  
kortcigin@health-ua.com

Начальник редакционного отдела  
Валентина Пригожая

Корректор  
Наталья Атрохина

Дизайн/верстка  
Вера Длужевская

Менеджер по рекламе  
Галина Соломанья  
Solomyanaya@id-zu.com

Начальник производственного отдела  
Ивалин Крайчев

Отдел распространения  
(044) 391-54-76  
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство  
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс  
95403

Подписано в печать 08. 12. 2008  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Аванпост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 12 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой \*\*\* публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются. Защищено авторским правом.

Адрес редакции:  
03035, г. Киев,  
ул. Урицкого, 45, офис 810  
Тел.: (044) 587-50-42, 587-50-43

# I Международный симпозиум «Клиника и лабораторный анализ»

**М**едицинская лаборатория «ДИЛА» — частное учреждение, лидер в сфере лабораторной диагностики в Украине. Это единственная лаборатория в стране, сертифицированная в соответствии с требованиями международного стандарта для медицинских лабораторий ISO 15189:2003. Со времени основания в 1998 году она приобрела успешный опыт работы с практикующими врачами, крупными украинскими и зарубежными медицинскими и страховыми компаниями, министерствами, посольствами. Сформирована широкая сеть манипуляционных кабинетов МЛ «ДИЛА»: 26 в Киеве и области и 25 — в 21 населенном пункте Украины. Сегодня в лаборатории работает более 400 специалистов, проводится около 350 видов лабораторных исследований. Ежедневно кабинеты МЛ «ДИЛА» посещают около 1 500 пациентов.

Осенью нынешнего года МЛ «ДИЛА» впервые в Украине провела открытый международный симпозиум «Клиника и лабораторный анализ». На симпозиум, который проходил 23–24 октября в Киеве, были приглашены ведущие украинские и зарубежные клиницисты и ученые-медики, собрался широкий круг практикующих врачей. Работа симпозиума включала проведение пленарных заседаний, посвященных актуальным вопросам взаимодействия врача-клинициста и клинической лаборатории, обеспечения качества лабораторного процесса с точки зрения практической медицины, оптимизации преаналитического и постаналитического этапов. На секционных заседаниях были обсуждены наиболее актуальные частные темы: лабораторное тестирование в практике эндокринолога — диагностика заболеваний щитовидной железы, нарушений минерального обмена, сахарного диабета, заболеваний центральных эндокринных органов; лабораторные методы в работе акушера-гинеколога — диагностика заболеваний шейки матки, половых желез, пренатальная диагностика и

медицинская генетика; значение лабораторных методов в работе врача-интерниста, в частности кардиоревматолога и гастроэнтеролога; место лабораторных тестов в профилактической медицине.

Первый международный симпозиум «Клиника и лабораторный анализ» — это просветительский инструмент для улучшения взаимодействия врача и медицинской лаборатории.

Бабич Алексей Владимирович, директор МЛ «ДИЛА», отмечает, что основная цель этого мероприятия — предоставление врачам современной информации о значении лабораторной диагностики в решении клинических вопросов, а также о путях достижения европейского уровня постановки диагноза и контроля проводимого лечения. Он указал на необходимость централизации лаборатории: экономически эффективно одновременно проводить большое количество анализов одного вида, что обеспечивает оперативность, гарантирует соблюдение сроков пригодности используемых реактивов и снижение себестоимости проводимого лабораторного исследования. В будущем, по словам директора, МЛ «ДИЛА» планирует увеличение количества производимых анализов на имеющемся оборудовании, внедрение новых тестов в соответствии с запросами рынка, а также полное покрытие спектра проводимой лабораторной диагностики за счет развития медико-генетического и патогистологического направлений.

Как заверил Алексей Владимирович, проведение симпозиумов «Клиника и лабораторный анализ» станет регулярным, что будет одним из шагов к повышению уровня квалификации каждого практикующего медика в сфере лабораторной диагностики.

Подготовил  
Александр Корцыгин

*Довіряйте лідеру!*





Л.В. Усенко, А.В. Царев,  
Днепропетровская государственная медицинская академия

## Неотложная помощь при внезапной остановке сердца

Современное общество характеризуется высокими темпами развития производства, увеличением скоростей передвижения, напряженности жизни, существенными нарушениями экологии, что ведет к росту количества транспортных аварий, техногенных катастроф, стихийных бедствий и других экстремальных ситуаций, при которых увеличивается риск внезапной смерти людей. Только в США ежегодно в неотложной помощи в таких случаях нуждаются более 400 тыс. человек.

Клиническая смерть — это обратимое состояние, продолжающееся с момента прекращения витальных функций (кровообращения, дыхания) до наступления необратимых изменений в коре большого мозга. Это тот период, когда сохраняется жизнеспособность нейронов головного мозга в условиях аноксии. Поэтому определяющим критерием успешности сердечно-легочной реанимации является восстановление полноценной функции мозга.

Длительность периода клинической смерти зависит от температуры тела пострадавшего: при ее повышении он сокращается до 1–2 минут за счет увеличения потребления кислорода тканями вследствие преобладания процессов диссоциации оксигемоглобина над его образованием; при понижении (в условиях гипотермии) — удлиняется до 12 минут за счет снижения потребления кислорода тканями. В исключительных случаях (утопление в ледяной воде) время клинической смерти может составлять 30–60 минут и более.

В условиях нормотермии период клинической смерти составляет 3–5 минут, выступая лимитирующим фактором реанимации: если сердечно-легочная реанимация начата в течение 5 минут с момента остановки кровообращения и закончилась восстановлением самостоятельного кровообращения и дыхания, имеются все шансы на восстановление полноценного мышления без неврологического дефицита.



Рис. 1. Основные признаки клинической смерти:  
1 – отсутствие пульса на сонных артериях; 2 – отсутствие дыхания; 3 – расширение зрачков

Социальная смерть — частично обратимое состояние, характеризующееся невосстановимой потерей функций коры большого мозга (декортикация) при сохранении вегетативных функций (синоним: вегетативное состояние).

Биологическая смерть характеризуется необратимым состоянием жизненно важных органов, когда оживление организма как целостной системы невозможно.

С развитием реаниматологии как науки и раздела медицины возникло понятие «смерть мозга» — полное и необратимое прекращение всех функций головного мозга, регистрируемое при работающем сердце на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ), инфузионной и медикаментозной терапии. В современном понимании смерть мозга рассматривается как юридический эквивалент смерти человека.

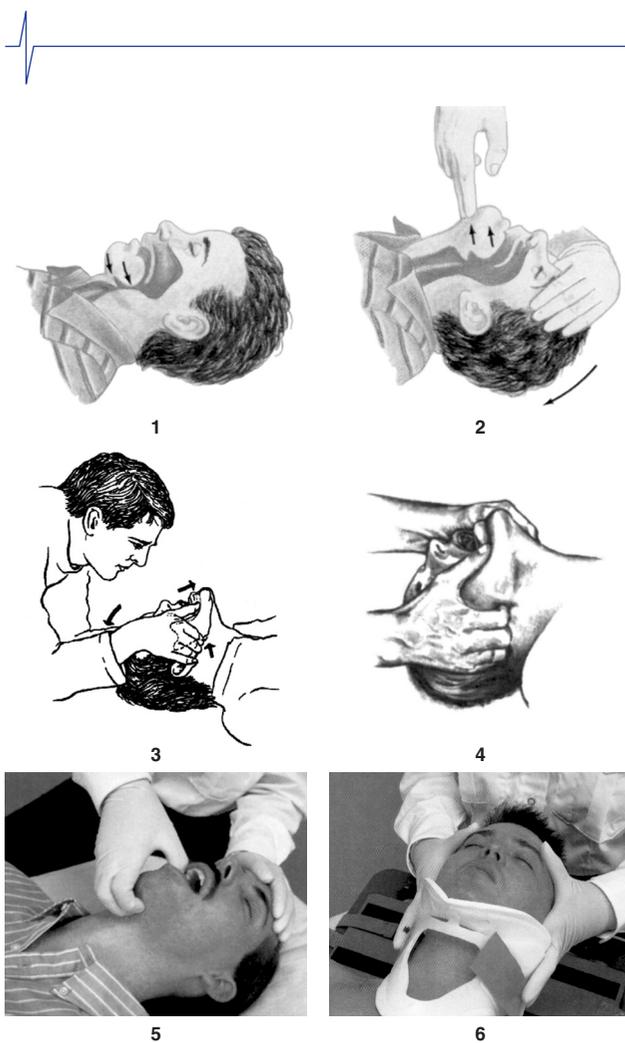
Сердечно-легочную реанимацию начинают при наличии признаков клинической смерти (рис. 1).

1. Основные признаки:
  - отсутствие пульса на сонной артерии;
  - отсутствие дыхания;
  - расширение зрачков, не реагирующих на свет.
2. Дополнительные признаки:
  - отсутствие сознания;
  - бледность (землисто-серый цвет), цианоз или мраморность кожи;
  - атония, адинамия, арефлексия.

Согласно последним рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Европейского совета по реанимации (2005), при внезапной остановке кровообращения проводится комплекс сердечно-легочной и церебральной реанимации (СЛЦР), разработанный П. Сафаром, который состоит из 3 последовательных стадий.

Решающее значение, исходя из вышеизложенного, приобретает оказание неотложной помощи на месте происшествия. Ее методами должны владеть не только медики, но и лица, которые ввиду своей профессии раньше всех оказываются возле пострадавшего (работники правопорядка, водители транспорта и др.).

Начальная стадия СЛЦР — это мероприятия по элементарному поддержанию жизни, главной целью которых является экстренная



**Рис. 2.** Методы восстановления проходимости дыхательных путей: 1 – obturация дыхательных путей корнем языка и надгортанником; 2 – запрокидывание головы; 3, 4 – тройной прием по П. Сафару; 5 – прием на дыхательных путях при полной релаксации нижней челюсти; 6 – прием на дыхательных путях при возможном повреждении позвоночника в шейном отделе

оксигенация. Она проводится в три последовательных этапа:

- контроль и восстановление проходимости дыхательных путей;
- искусственное поддержание дыхания;
- искусственное поддержание кровообращения.

Для восстановления проходимости дыхательных путей используется тройной прием П. Сафара, включающий запрокидывание головы, открывание рта и выдвигание нижней челюсти вперед (рис. 2).

Первое, что необходимо предпринять, — это убедиться в отсутствии у пострадавшего сознания: окликнуть его, громко спросить: «Что случилось?», сказать: «Откройте глаза!», похлопать по щекам, осторожно потрясти за плечи.

Основной проблемой, которая возникает у лиц без сознания, является obturация дыхательных путей корнем

языка и надгортанником в гортанно-глоточной области вследствие мышечной атонии. Эти явления возникают при любом положении пациента (даже на животе), а при наклоне головы (подбородок к груди) obturация дыхательных путей наступает практически в 100% случаев. Поэтому после того, как установлено, что пострадавший без сознания, необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей.

При проведении манипуляций на дыхательных путях нужно помнить о возможном повреждении позвоночника в шейном отделе. Наибольшая вероятность такой травмы может наблюдаться при:

- автодорожных травмах (человек сбит автомобилем или находился во время столкновения в автомашине);
- падении с высоты (в том числе у ныряльщиков).

Таким пострадавшим нельзя наклонять (сгибать шею вперед) и поворачивать голову в стороны. В этих случаях необходимо произвести ее умеренное вытяжение на себя с последующим удержанием головы, шеи и груди в одной плоскости, исключая при выполнении тройного приема переразгибания шеи, с обеспечением минимального запрокидывания головы и одновременного открывания рта и выдвигания нижней челюсти вперед. При оказании первой медицинской помощи показано применение фиксирующих область шеи «воротников».

ИВЛ осуществляется методом «изо рта в рот» (рис. 3).

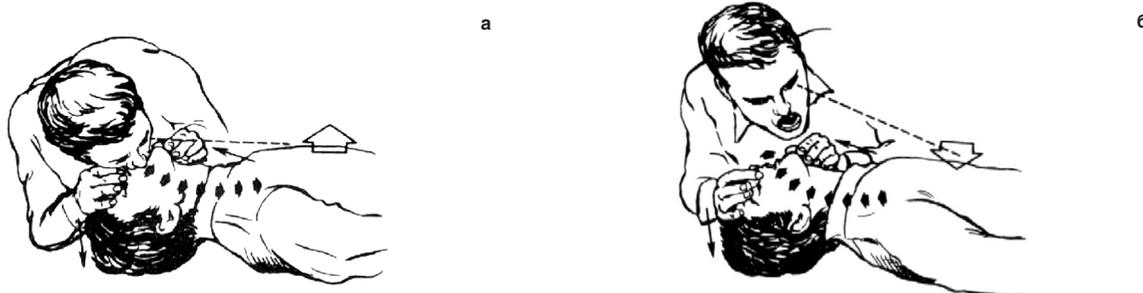
После проведения тройного приема на дыхательных путях одну руку располагают на лбу пострадавшего, обеспечивая запрокидывание головы. Зажав пальцами нос оживляемого и плотно прижав свои губы вокруг его рта, необходимо вдуть воздух, следя за экскурсией грудной клетки пациента (рис. 3а). При ее поднятии необходимо отпустить рот пострадавшего, давая ему возможность сделать полный пассивный выдох (рис. 3б). Дыхательный объем должен составлять 500–600 мл (6–7 мл/кг), частота дыхания — 10 в минуту в целях недопущения гипервентиляции.

#### Ошибки при проведении ИВЛ

- Не обеспечена свободная проходимость дыхательных путей
- Не обеспечена герметичность при вдувании воздуха
- Недооценка (позднее начало) или переоценка (начало СЛЦР с интубации) значения ИВЛ
- Отсутствие контроля экскурсий грудной клетки
- Отсутствие контроля попадания воздуха в желудок
- Попытки и медикаментозной стимуляции дыхания

Для обеспечения искусственного поддержания кровообращения применяют алгоритм проведения компрессии грудной клетки (непрямого массажа сердца).

1. Правильно уложить больного на ровную твердую поверхность. Определить точки компрессии — пальпация



**Рис. 3.** Техника проведения искусственного дыхания методом «изо рта в рот»

## ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП

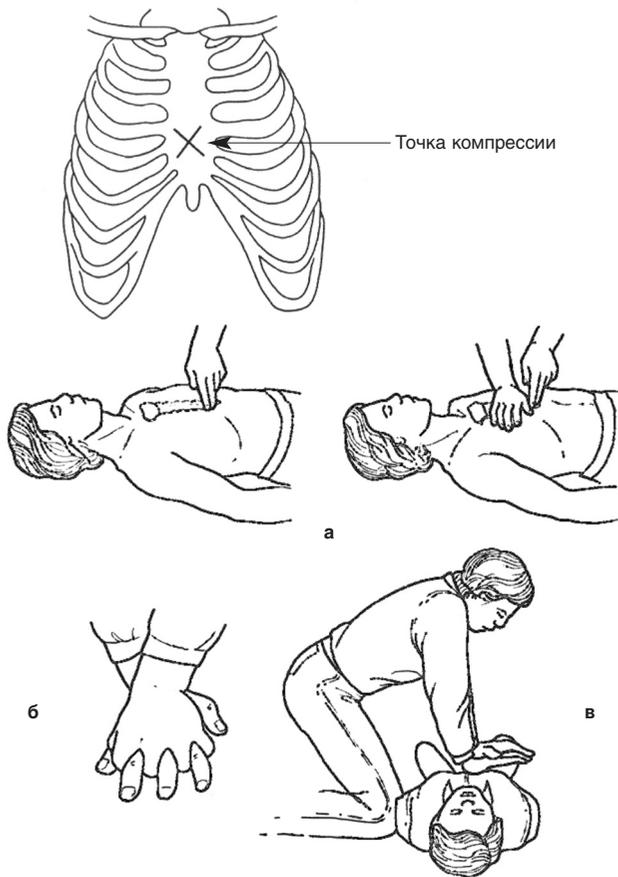


Рис. 4. Компрессия грудной клетки

мечевидного отростка и отступление на два поперечных пальца вверх. Руку расположить ладонной поверхностью на границе средней и нижней трети грудины, пальцы параллельно ребрам, а на нее — другую руку (рис. 4а).

2. Вариант расположения ладоней «замком» представлен на рисунке 4б.

3. Правильное проведение компрессии: толчки выполняются выпрямленными в локтевых суставах руками с переносом на них части веса своего тела (рис. 4в).

Соотношение числа компрессий и числа искусственных вдохов как для одного, так и для двух реаниматоров должно составлять 30:2 (рис. 5). Компрессию грудной клетки проводят с частотой 100 нажатий в минуту, глубиной 4–5 см, делая паузу для осуществления вдохов (у неинтубированных больных недопустимо дуть воздух в момент компрессии грудной клетки — опасность попадания воздуха в желудок).

Признаками правильности и эффективности проведения компрессии является наличие пульсовой волны

### Критерии прекращения реанимации

1. Появление пульса на магистральных артериях (прекращают компрессию грудной клетки) и/или дыхания (прекращают ИВЛ) является признаком восстановления самостоятельного кровообращения

2. Неэффективность реанимации в течение 30 минут. Исключение составляют состояния, при которых необходимо пролонгировать реанимацию:

- переохлаждение (гипотермия);
- утопление в ледяной воде;
- передозировка лекарственных препаратов или наркотиков;
- электротравма, поражение молнией.

на магистральных и периферических артериях.

Для обнаружения возможного восстановления самостоятельного кровообращения у пострадавшего через каждые 2 минуты цикла вентиляция-компрессия делают паузу (на 5 секунд) для определения наличия пульса на сонных артериях.

Явные признаки биологической смерти: максимальное расширение зрачков с появлением так называемого сухого селедочного блеска (за счет подсыхания роговицы и прекращения слезоотделения); появление позиционного цианоза, когда синюшное окрашивание выявляется по заднему краю ушных раковин и задней поверхности шеи, на спине; ригидность мышц конечностей, не достигающая выраженности трупного окоченения.

В заключение необходимо отметить, что наиболее существенным фактором, влияющим на исход внезапной остановки сердца, является улучшение организации оказания помощи при данном состоянии. Поэтому Американская кардиологическая ассоциация предложила алгоритм организации оказания первой медицинской помощи, названный «цепочка выживания» (рис. 6). Он позволит спасти жизни многих пострадавших.



Рис. 5. Соотношение числа компрессий и числа искусственных вдохов



Рис. 6. «Цепочка выживания»

1. Ранняя активация службы скорой медицинской помощи.
2. Раннее начало элементарного поддержания жизни (этапы а-б-в).
3. Ранняя дефибрилляция с использованием автоматических наружных дефибрилляторов (Automated external defibrillators — AED).
4. Раннее начало стадии дальнейшего поддержания жизни, включая интубацию и использование лекарственных препаратов.

### Литература

1. Усенко Л.В. Царев А.В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация с позиций доказательной медицины // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2004. — № 1. — С. 50–68.
2. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация: новые рекомендации Европейского Совета по реанимации 2005 г. и нерешенные проблемы реаниматологии на Украине // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4. — С. 17–22.
3. Nolan J.P., Deakin C.P., Soar J., Bottiger B.W., Smith G. Adult advanced life support // In: Nolan J.P., Baskett P. (Ed.) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. — Elsevier, 2005. — P. 39–86.
4. Deakin C.D., Nolan J.P. Electrical therapies: Automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion and pacing // In: Nolan J.P., Baskett P. (Ed.) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. — Elsevier, 2005. — P. 25–37.

Т.Б. Кендзерская,  
Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

## Лечение язвенной болезни

Открытие *H. pylori* австралийскими учеными Б. Маршаллом и Р. Уорреном, а также разработка методов эффективной его эрадикации нашли свое отражение в значительном и принципиальном изменении порядка диагностики и лечения гастроинтестинальных заболеваний верхних отделов пищевого канала. Появилась возможность полного излечения *H. pylori*-позитивных пептических язв с помощью антибиотикотерапии. Доказано, что эрадикация *H. pylori* способствует заживлению 83% язв желудка и 96% язв двенадцатиперстной кишки (ДПК). При этом частота рецидивирования болезни в течение года снижается соответственно с 49 до 9% и с 56 до 12% [53]. Применение антихеликобактерной терапии (АХТ) способствовало значительному уменьшению количества случаев язвенной болезни (ЯБ), многократному снижению числа ее осложненных форм, в первую очередь перфораций и кровотечений, с тенденцией к неуклонному снижению смертности от рака желудка.

АХТ является целесообразной и эффективной только при условии правильного ее проведения, в противном случае быстро развивается устойчивость *H. pylori* к целому ряду компонентов [17]. В связи с этим пациенту необходимо подробно рассказать о предстоящем лечении и заручиться его согласием на сотрудничество с врачом. Важно также оценить материальные возможности больного. Он должен знать, что благодаря однократному дорогостоящему лечению удастся добиться

Таблица 1. Ошибки при лечении *H. pylori*-инфекции (Ивашкин В.Т., 2002)

Ошибки при выборе пациента	Ошибки в схемах лечения
Не проводится в период ремиссии ЯБ	Двойные схемы: блокатор $H_2$ -гистаминовых рецепторов + метронидазол
Не проводится при осложнениях	Отказ от назначения антибиотиков
Не проводится после резекции желудка по поводу рака	Назначение одного антибактериального препарата, чаще метронидазола
Не проводится ближайшим родственникам больных раком желудка	Редко применяются ингибиторы протонного насоса

стойкой ремиссии при ЯБ ДПК в 70–80%, а при ЯБ желудка — в 50–60% случаев, что в конечном счете экономически выгодно [13].

На сегодняшний день рассматривают ряд ошибок при лечении *H. pylori*-инфекции (табл. 1).

### Основные стратегии лечения при *H. pylori*-инфекции

За последние 10 лет методы лечения больных с *H. pylori*-инфекцией существенно не изменились, и только недавно предложены альтернативные варианты [20]. Различные лечебные режимы, которые используют для эрадикации *H. pylori*, по эффективности отличаются друг от друга и зависят от резистентности штаммов возбудителя к тем или иным антибиотикам.

#### Основные принципы терапии при язвенной болезни [11, 12]:

- воздействие на факторы агрессии и/или защиты;
- этиологическая терапия;
- коррекция медикаментозного лечения с учетом сопутствующих заболеваний;
- учет индивидуальных особенностей больного (возраст, масса тела, переносимость используемых медикаментов, активность, т. е. возможность себя обслуживать);
- финансовые возможности больного.

#### Основные направления в лечении язвенной болезни в период ее обострения:

- этиологическое лечение;
- лечебный режим;
- лечебное питание;
- медикаментозное лечение;
- фитотерапия;

- применение минеральных лечебных вод;
- физиотерапевтическое лечение;
- местное лечение длительно не заживающих язв.

#### Выбор варианта терапии язвенной болезни зависит от:

- размеров и локализации язв, длительности течения заболевания;
- индивидуальной чувствительности больных к лечению теми или иными препаратами;
- переносимости больными тех или иных препаратов;
- наличия или отсутствия препаратов в аптеках конкретных стационаров или по месту жительства больных.

#### Основные требования к АХТ [13]:

- высокая устойчивая эффективность с частотой излечения не менее 80%;
- хорошая переносимость с частотой побочных эффектов менее 5%.

**Основные положения руководства Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ/OMGE), касающиеся проведения АХТ [18]**

- Как четырехкомпонентная, так и трехкомпонентная АХТ обеспечивает очень высокую степень излечения.
- Четырехкомпонентная АХТ (ингибиторы протонной помпы [ИПП], антибиотики, препарат висмута) может быть более дешевой, чем трехкомпонентная.
- Резистентность к метронидазолу и кларитромицину уменьшает эффективность эрадикации.
- Выделение времени для объяснения пациенту режима терапии позволяет добиться большей его исполнительности при проведении лечения.

Рекомендованным лечением первой линии остаются схемы трехкомпонентной (тройной) терапии, включающие ИПП, кларитромицин и амоксициллин [47] при условии, что в регионе первичная стойкость к кларитромицину не превышает 20% (по данным В.Г. Передерия и соавторов (2003), в Украине первичная стойкость к кларитромицину не превышает 6%). Согласно материалам III Маастрихтского консенсуса 2005 года замена амоксициллина метронидазолом имеет некоторые преимущества и целесообразна в регионах, где стойкость к метронидазолу встречается реже, чем в 40% случаев. Однако резистентность к метронидазолу в Украине превышает 40% барьер по одним данным [3, 6] и 29% — по другим [15], что делает очень проблематичным его использование в схемах эрадикации.

Также достигнуто соглашение, что 14-дневная терапия предпочтительнее 7-дневной, однако в большинстве стран она нецелесообразна по критерию «стоимость/эффективность». Другим вариантом адаптации терапии первой линии к условиям разных регионов является изменение дозирования.

Четырехкомпонентная (четвертная) терапия на основе препаратов висмута остается наилучшим выбором как лечение второй линии [47]. Если нельзя назначать препараты висмута, рекомендуют тройную терапию, которая включает ИПП, амоксициллин (или тетрациклин) и метронидазол.

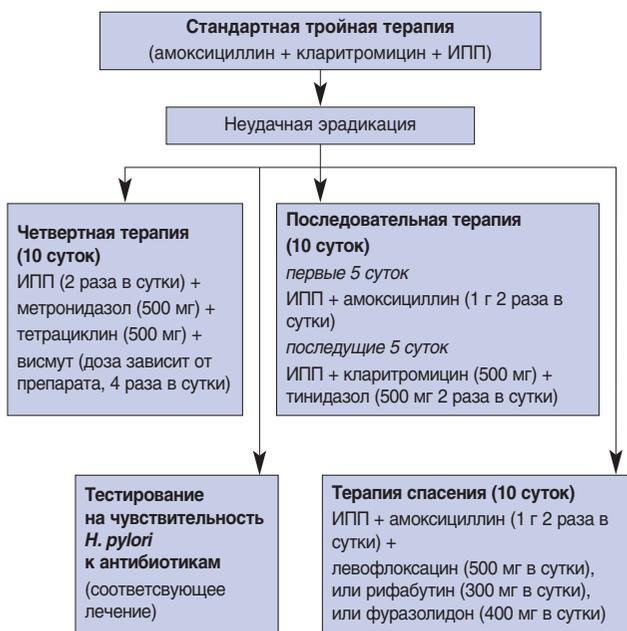


Рис. 1. Варианты лечения пациентов с неудачной эрадикацией *H. pylori* (Vakil N., 2006)

Альтернативой тройной терапии являются четвертная терапия, последовательная и тройная с использованием других антибиотиков, таких как левофлоксацин, рифабутин и фуразолидон (рис. 1).

Как предлагалось раньше, лечение после неудачных двух курсов терапии должно основываться на определении чувствительности к антибиотикам.

Остановимся на лечении более подробно.

**Тройная терапия на основе ИПП**

Комбинация ИПП с амоксициллином и кларитромицином — наиболее широко используемая схема в западных странах [60, 62]. При высокой резистентности к кларитромицину его можно заменить метронидазолом [44]. По мере увеличения резистентности к наиболее часто применяемым антибиотикам уровень эрадикации *H. pylori* падает. Хотя Маастрихтская группа и рассматривает различные альтернативные схемы, однако констатирует, что тройная терапия на основе ИПП по-прежнему остается стратегией выбора при первичном лечении инфицированных *H. pylori* больных [10, 47]. Продолжаются дебаты по поводу длительности тройной терапии. Согласно масштабным контролируемым исследованиям, проведенным в США, эффективность тройной терапии в течение 7 суток колебалась в пределах 57–73%, а десятидневной — 67–79% [61]. При увеличении продолжительности терапии до 14 суток уровень эрадикации возрос еще на 12% [62]. В связи с этим в США тройную терапию рекомендуют проводить не менее 10 дней [45]. Следует отметить, однако, что в Европе уровни эрадикации выше, а недавно проведенные контролируемые исследования не показали достоверных различий между эффективностью 7- и 10-дневной эрадикационной терапии [34]. Поэтому в Европе основной по-прежнему остается 7-дневная тройная терапия [47].

**Комбинированные препараты**

Для улучшения переносимости лечения были разработаны комбинированные препараты. Рассмотрим некоторые из них.

Препарат пилобакт нео содержит 7 комбинированных блистеров, рассчитанных на семидневный курс лечения. В каждом блистере имеется 2 капсулы омепразола (20 мг), 2 таблетки кларитромицина (500 мг) и 2 таблетки амоксициллина (1000 мг). Для удобства препараты расположены в блистере рядом, а на покрывающей их фольге есть маркировка «утро» и «вечер». Курс лечения предусматривает прием трех препаратов 2 раза в сутки в течение 7 дней. Стоимость курса лечения пилобактом нео существенно ниже, чем тремя отдельными препаратами разных фирм.

Препарат β-клатинол содержит пантопразол (40 мг), кларитромицин (500 мг), амоксициллин (1000 мг). Таблетки принимают 2 раза в сутки. Препарат удобен в применении, имеет хорошую переносимость, что обеспечивает вероятность высокого комплаенса. Кроме того, приобретение трех медикаментов в одной упаковке гарантирует экономию денежных средств пациента [24].

**Тройная/четвертная терапия на основе висмута**

Тройная (висмут, метронидазол, тетрациклин в течение 14 дней) или четвертная (висмут, метронидазол, тетрациклин, ИПП в течение 7–10 дней) терапия на основе висмута эффективна в тех областях, где резистентность к

метронидазолу низкая, к кларитромицину — высокая, а стоимость лечения играет первостепенную роль [62]. Принципиальными недостатками этого режима являются необходимость приема большого количества таблеток/капсул, сложность и продолжительность. Для улучшения комплаенса разработаны специальные блистеры, содержащие все необходимые компоненты. Преимуществами такого лечения являются его дешевизна и доступность для большинства населения, а также эффективность в областях с высокой резистентностью к кларитромицину [43]. Уровень эрадикации при тройной терапии на основе ИПП и четвертной — на основе висмута — примерно одинаков (соответственно 78 и 82%) и существенно превышает таковой при проведении 14-суточной тройной терапии на основе висмута (69%). В последнем случае также значительно выше частота низкого комплаенса (15%) и побочных эффектов (45%) [43]. У пациентов с резистентностью к кларитромицину четвертная терапия на основе висмута дает значительно лучшие результаты и поэтому является альтернативной схемой выбора при неудачных результатах кларитромицин-содержащей тройной терапии на основе ИПП, особенно в регионах, где резистентность к кларитромицину высока. Она также является альтернативой стандартной тройной терапии на основе ИПП у пациентов с аллергией на пенициллины [38, 62].

#### Последовательная эрадикация *H. pylori*

Этот вид лечения является главной инновацией в данной области. Он заключается в последовательном комбинированном применении в течение 10 суток сначала двойной, а затем — тройной терапии: первые 5 суток пациент принимает ИПП и амоксициллин — по 1 г 2 раза в сутки, а в последующие 5 суток — ИПП, кларитромицин (500 мг), тинидазол (500 мг) — по 2 раза в сутки. Точные механизмы эффективности последовательной терапии пока не известны. Предполагают, что первичное применение амоксициллина (к которому резистентность крайне низка) снижает плотность обсеменения *H. pylori* в желудке, повышая эффективность применяемых в дальнейшем кларитромицина и тинидазола [65]. Недавно проведенные сравнительные исследования эффективности 10-дневной последовательной и стандартной тройной терапии показали значительно более высокий уровень эрадикации у первой схемы (91 против 78%). Отдельно отмечено, что последовательная терапия была эффективна у больных с резистентностью к кларитромицину (89% уровень эрадикации по сравнению с 29% при стандартной тройной терапии) [30]. Пока последовательную терапию рассматривают как резервную линию лечения, однако не исключено, что вскоре ее будут воспринимать в качестве инициальной терапевтической стратегии, особенно в странах с высокой резистентностью к кларитромицину [33].

#### Основные причины неудачной эрадикации

Основными причинами отсутствия эрадикации после первичного курса лечения являются [45, 61]:

- антибиотикорезистентность: к кларитромицину (5–25%), метронидазолу (50–80% в развивающихся странах), тетрациклину (0–5%), амоксициллину (0–1%);
- плохая приверженность пациента к лечению (несоблюдение полной программы лечения);
- другие факторы: генетические различия в метаболизме медикаментов, курение [59], характер ассоциированного с *H. pylori* заболевания, злоупотребление алкоголем [29, 48].

#### Приверженность к терапии

«Приверженность к терапии» — сравнительно новый термин, который заменил термин «комплаенс» (согласие, податливость). Он означает, что у пациента есть выбор назначаемых медикаментов. Исследования показали, что частое дозирование (3 или 4 раза в сутки) ассоциируется со снижением приверженности к лечению. Побочные эффекты также играют негативную роль: диарея — при приеме амоксициллина, изменение вкуса — у кларитромицина, металлический привкус во рту — у метронидазола. Доходчивая беседа врача с пациентом о возможных побочных эффектах позволяет избежать прерывания лечения, улучшить приверженность к лечению и повысить эффективность терапии [65].

Установлено, что для достижения положительного результата пациент должен принять не менее 90% назначенных на курс таблеток. Результат лечения может в значительной степени зависеть от того количества времени, которое врач затрачивает на общение с пациентом и объяснение ему характера намечаемого лечения.

Существует достаточно много различий в уровне эрадикации *H. pylori* в разных популяциях. Нередко это связано с генетическими особенностями метаболизма лекарств, в первую очередь ИПП, которые являются важнейшей составляющей стратегий эрадикации *H. pylori*. Ослабление метаболической активности ИПП генетически детерминировано и выражается в высокой концентрации препарата в плазме и удлинении эффекта [52].

#### Антибиотикорезистентность

Для обсуждения проблемы антибиотикорезистентности необходимо рассмотреть некоторые моменты фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков, используемых для эрадикации *H. pylori*.

Большинство антибиотиков подготавливаются к доставке к *H. pylori* в тонкой кишке, где происходит их абсорбция. Успех АХТ во многом зависит от продолжительности сохранения антимикробной концентрации препарата в желудке. Для понимания антихеликобактерного действия различных лекарственных комбинаций важно знать факторы, которые могут влиять на доставку антибиотиков к *H. pylori* [40].

- I. Факторы, связанные с приемом антибиотиков:
  - частота (дозирование);
  - доза;
  - побочные эффекты.
- II. Внутрижелудочные (пристеночные) факторы:
  - лекарственная форма препарата;
  - объем желудочного сока;
  - пристеночная деградация в желудочном соке.
- III. Системное освобождение антибиотиков:
  - концентрация в сыворотке;
  - пути всасывания;
  - метаболизм в печени.
- IV. Физиология желудка:
  - скорость опорожнения желудка;
  - толщина слизистого слоя.

Прием антибиотиков зависит от их побочных эффектов и сложности применения. Тошнота и рвота могут ограничивать прием препаратов так же, как и усложнять их применение. Так, четырехкратный прием (четвертная терапия) чаще создает проблемы, связанные с нарушением программы лечения (комплаенса), чем двукратный [36]. Имеется мало информации о том, насколько лекарственная

форма антибиотика влияет на эффективность его действия, однако исследования с амоксициллином показали, что жидкие его формы лучше доставляются ко всем частям желудка, чем капсулы [40].

**Пристеночные внутрижелудочные факторы.** Антибиотики имеют различную стабильность в кислом внутрижелудочном содержимом. Метронидазол стабилен в желудочном соке в диапазоне pH 2–7 с периодом полужизни более 800 часов. Амоксициллин нестабилен при низком pH, однако все же продолжительность его полужизни при pH 2 составляет около 15 часов. Кларитромицин, наоборот, очень чувствителен к кислоте, и период его полужизни при pH 2 составляет менее 1 часа [32]. Поэтому присутствие ИПП во всех антимикробных режимах, содержащих кларитромицин, является обязательным.

**Желудочная физиология.** Желудочный слой слизи выступает как барьер, ограничивающий доставку антибиотиков к *H. pylori*. Пока мало информации о воздействиях, меняющих качество или толщину слизистого слоя при АХТ. В экспериментах на животных проназа, которая разрушает слизистый слой, повышала доставку амоксициллина в желудок [56]. ИПП способны уменьшать вязкость желудочной слизи, увеличивая доставку всех антибиотиков [41, 42].

**Системная доставка антибиотиков в желудок.** Антибиотики поступают внутрь клетки путем липидной диффузии. Они растворяются в липидах клеточных мембран, а затем пассивно перемещаются под влиянием градиента концентрации. Важную роль также играет ионизация препарата: он проникает через мембрану легко, в отличие от полярных молекул. Метронидазол ионизируется преимущественно в плазме крови и поэтому легко проникает в слизистую оболочку и желудочный сок при секреции кислоты [41]. Омепразол уменьшает интрагастральную концентрацию метронидазола путем снижения кислотной продукции, однако увеличивает содержание остальных антибиотиков благодаря уменьшению объема желудочного сока [41, 42].

Лидирующую позицию среди антибактериальных средств, применяемых при АХТ, занимает макролидный антибиотик кларитромицин. Преимуществами макролидов, в частности кларитромицина, при проведении эрадикационной терапии являются [13]:

- высокая биодоступность (50–55%);
- хорошая переносимость;
- хорошее проникновение в ткани;
- расширенный спектр активности в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий;
- избирательно высокая активность в отношении *H. pylori*;
- синергизм с ИПП у 91% изученных штаммов *H. pylori* во всех отделах желудка и в слизистом массиве.

Как уже говорилось, исследования, проведенные в Украине, показали наличие устойчивых к кларитромицину штаммов *H. pylori* в 6% случаев [15]. Это может быть связано с более поздним выходом макролидов на фармацевтический рынок Украины [27].

По данным некоторых исследователей [23], альтернативой кларитромицину может быть первый макролид из подгруппы азолитов — азитромицин. Азитромицин является антибиотиком широкого спектра действия, активным в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *H. pylori* [4]. Процент резистентных к препарату штаммов *H. pylori* в популяции составляет всего 3,7 [23]. Среди достоинств препарата —

длительный период полувыведения и медленное выделение из тканей, что дает возможность использовать его один раз в день. Эффективность схемы эрадикации, включающей препарат зомакс (азитромицин) по 1 г/сут в течение 3 дней, амоксициллин (амоксициллина тригидрат) по 1 г 2 раза в день в течение недели, омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение недели, составляла 87,5% [23].

**Резистентность *H. pylori* к антибиотикам** формируется за счет негенетически детерминированных механизмов (трансформация, трансдукция, конъюгация), а в большей мере — за счет мутаций. Чувствительность *H. pylori* к антибиотикам, как и любых других бактерий, может быть протестирована с помощью фенотипических методов — дисковой диффузии (стандартная антибиотикограмма), Е-теста (количественный вариант дисковой диффузии), метода диффузии в агаре и др. Все эти методы позволяют установить минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика для каждого изолята. Метод диффузии в агаре официально рекомендован для определения чувствительности к кларитромицину. Для других антибиотиков официальных рекомендаций нет, можно применять любой метод. Однако для метронидазола характерны плохие воспроизводимость результатов тестирования и корреляция с клиническими данными [50]. В связи с этим согласно материалам III Маастрихтского консенсуса не рекомендуется определять чувствительность к метронидазолу в качестве рутинной процедуры [47].

Небольшая длительность лечения с использованием антибиотиков (до 2 недель) обеспечивает минимальную вероятность возникновения первичной и вторичной резистентности (резистентность к метронидазолу первичная в 30% и при повторном его курсе — в 100%).

### Терапевтические стратегии при отсутствии эрадикации *H. pylori*

Первым логическим шагом в случае неудачной первичной эрадикации является определение чувствительности *H. pylori* к антибиотикам. Если такая возможность имеется, тестирование на чувствительность, безусловно, следует проводить. Для практических врачей необходим простой эмпирический алгоритм, позволяющий модифицировать вторую линию лечения в зависимости от того, какие препараты пациент получал на первом этапе. Если применяли режим с назначением кларитромицина, его во вторую линию включать не следует, за исключением случаев последовательной терапии [60]. Если нет чувствительности к кларитромицин- и метронидазол-содержащим режимам, следует применять один из вариантов «терапии спасения» [48]. Амоксициллин можно включать во все резервные режимы, поскольку резистентность к нему крайне низкая [49]. Контролируемые исследования эффективности эрадикации в случаях неудачного результата применения стандартной тройной терапии показали примерно одинаковый ее уровень как при эмпирическом назначении омепразола, амоксициллина и метронидазола, так и при режимах, основанных на определении чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [62]. Таким образом, для пациента с неудачной эрадикацией возможны 4 стратегии лечения (рис. 1):

- тестирование на чувствительность *H. pylori* к антибиотикам и соответствующее лечение;
- четвертная терапия;
- последовательная терапия;
- «терапия спасения».

«Терапия спасения» с включением левофлоксацина, рифабутина или фуразолидона. Три режима «терапии спасения» (левофлоксацин, рифабутин или фуразолидон) показали эрадикационную эффективность в европейских и азиатских контролируемых исследованиях при их применении в качестве второй или третьей линии лечения. В рандомизированном сравнительном исследовании результатов тройной терапии с включением левофлоксацина и рифабутина первый из них оказался значительно более эффективным (85 и 45% соответственно). Побочные эффекты одинаково часто отмечались при обоих режимах: лейкопения — при применении рифабутина у 25% больных, миалгия — при назначении левофлоксацина у 30% пациентов [39]. Средний уровень эрадикации при использовании фуразолидона составил 52% [64]. Хотя этот вид лечения менее изучен и по эффективности уступает тройной терапии с левофлоксацином или рифабутином, ввиду низкой стоимости он перспективен для использования в развивающихся странах и странах с низким уровнем жизни. Таким образом, из трех вариантов «терапии спасения» тройная с включением левофлоксацина наиболее эффективна и является предпочтительной [20].

### Побочные эффекты эрадикационной терапии

Наиболее частые побочные эффекты эрадикационной терапии [34, 51] представлены на рисунке 2.

Также существует теория, что длительная терапия ИПП (больше 30 дней) может способствовать повышению риска возникновения внегоспитальной пневмонии [55].

Обсуждение с пациентом возможных нежелательных побочных эффектов может быть важным для улучшения приверженности его к лечению и повышения эффективности терапии.

Если при проведении лечения возникают осложнения, его можно ограничить одной неделей.

### Подтверждение эрадикации *H. pylori*

В прошлом, когда уровень эрадикации *H. pylori* был очень высок, рутинное тестирование для ее подтверждения рекомендовали проводить только у пациентов с высоким риском (например, после язвенных кровотечений). В настоящее время ввиду снижения эффективности эрадикационной терапии необходимость в контроле за полной эрадикацией *H. pylori* увеличивается. Оба неинвазивных теста — и 13С-мочевинный дыхательный, и фекальный антигенный — имеют высокую точность в подтверждении эрадикации [63]. Какому тесту отдать предпочтение, зависит от пожелания пациента и стоимости тестирования.

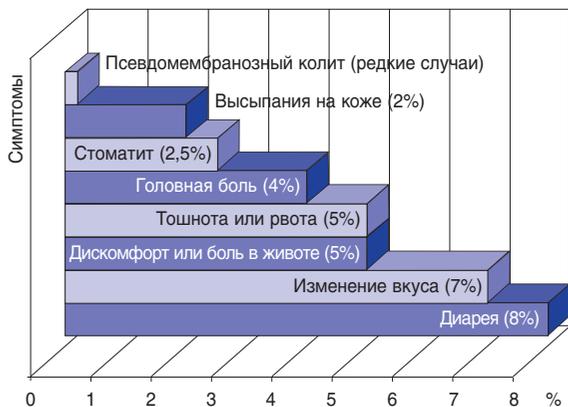


Рис. 2. Основные побочные эффекты эрадикационной терапии

### Экономическая эффективность эрадикации *H. pylori*

Экономическую эффективность эрадикации *H. pylori* изучали в достаточно большом количестве исследований. Различные модели продемонстрировали высокую экономическую эффективность у пациентов с кишечными и желудочными язвами (экономия — 547–835 долларов США в год на одного пациента) [35]. При кровоточащих пептических язвах экономически выгодными были не только тестирование на *H. pylori* и последующая эрадикация, но и ее подтверждение при помощи 13С-дыхательного теста [63]. Эрадикация экономически обоснована и выгодна у молодых пациентов (до 50 лет) с неисследованной диспепсией, если нет тревожных симптомов (позволяет сэкономить на 1 пациенте 337–389 долларов в год) [51]. Эрадикация также может быть экономически эффективной для профилактики рака желудка, особенно в популяциях с высоким риском [47].

### Рецидив *H. pylori*-инфекции после успешной эрадикации

В развитых странах случаи рецидивов *H. pylori*-инфекции после успешной эрадикации весьма редки, не превышают 3% в год и не связаны с реинфицированием [37].

Расценивать случаи рецидивирования язвы после, казалось бы, успешной эрадикации можно как:

- рецидив инфекции, результаты неадекватного лечения которой остались без контроля;
- истинную реинфекцию, т.е. повторное заражение иным штаммом *H. pylori*.

Большинство случаев так называемой реинфекции на самом деле является рецидивом недолеченной инфекции. Реинфекция характерна для детей и подростков развивающихся стран с низким санитарно-гигиеническим уровнем. Реинфицирование среди взрослого населения развитых стран после эрадикации встречается с частотой менее 2% в год.

Принято считать, что рецидив язвы, развившейся через 6 месяцев после лечения, следует расценивать как рецидив инфекции и назначать схемы 2-го ряда. При рецидиве язвы через год после лечения можно думать об истинной реинфекции, диагностировать которую можно бактериологическим методом. Лечение больных с верифицированным диагнозом реинфекции назначается с учетом результатов определения чувствительности нового штамма бактерий к антибиотикам. Крайне редко наблюдаются случаи рецидивирования язвы при отсутствии рецидивирования или реинфекции *H. pylori* после первичного лечения. Такие больные должны быть более подробно и тщательно обследованы на предмет обнаружения других причин развития язвы: прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гастриннома, болезнь Крона и др.

### Альтернативные виды терапии

Хотя пробиотики неэффективны для достижения эрадикации *H. pylori*, в некоторых исследованиях при их применении показано уменьшение выраженности гастрита и плотности бактериального обсеменения в желудке, а также снижение частоты побочных эффектов [13, 46].

Каждый отдел пищевого канала характеризуется различным составом микробной флоры, обнаруживаемой в его просвете [8]. В желудке микроорганизмов практически нет, чему способствуют, прежде всего, низкие значения рН

внутри его просвета, обеспечиваемые секрецией соляной кислоты париетальными клетками слизистой оболочки. Тем не менее, в просвете желудка обнаруживают *H. pylori*, стафилококки, стрептококки, молочнокислые бактерии, грибы. В проксимальных отделах тонкого кишечника микроорганизмы практически отсутствуют за счет функционирования «кислотного барьера», который им необходимо преодолеть, а также за счет бактерицидных свойств желчи и микробного антагонизма ацидофильной флоры илеоцекального отдела к бактериям толстого кишечника. При снижении желудочной кислотопродукции (медикаментозное и оперативное ее подавление, гипоацидный и анацидный гастрит и т.д.) наблюдается колонизация микрофлорой проксимальных отделов тонкого кишечника [2].

**Основные причины нарушения микробиоценоза пищевого канала при проведении эрадикационной терапии:**

- одновременное применение двух и более антибактериальных препаратов для эрадикации *H. pylori*;
- антибиотикорезистентность, в том числе у представителей условно-патогенной микрофлоры, избыточный рост которой можно ожидать после курсового применения антибактериальных препаратов [8];
- длительное применение препаратов, снижающих кислотопродукцию в желудке ( $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ИПП) [57];
- неполное всасывание препаратов [28].

В исследовании, посвященном сравнению влияния различных эрадикационных схем на микрофлору, было показано, что схема, включавшая кларитромицин, оказалась более эффективной, однако наименьшим изменениям подверглась микрофлора различных отделов пищевого канала у больных, принимавших амоксициллин [28]. Все выявленные изменения исчезли через 4 недели после окончания исследования. Согласно же другим данным высокорезистентные энтерококки, обнаруживаемые после применения наиболее распространенной комбинации препаратов для эрадикации *H. pylori* (омепразол, кларитромицин и метронидазол), персистируют не менее 3 лет [58].

Наиболее актуальной проблемой, связанной с применением антибактериальных препаратов, является ассоциированная с ними диарея [14]. Об этом виде нежелательного эффекта антибиотикотерапии может идти речь, если на фоне приема антибактериальных препаратов имеют место не менее трех эпизодов неоформленного стула в течение двух последовательных дней и более. По разным данным антибиотикоассоциированная диарея наблюдается у 20–30% пациентов, принимавших клиндамицин, у 10–25% пациентов, получавших комбинированное лечение амоксициллином и клавулановой кислотой, у 5–10% больных, леченных ампициллином, и у 2–5% — после терапии макролидами (эритромицин, кларитромицин) и тетрациклинами. Антибиотикоассоциированная диарея может протекать в нескольких клинических формах. Наиболее легкой и распространенной формой является mild illness (умеренное недомогание) — комплекс любых симптомов диареи, которые не укладываются в классическое определение ассоциированной с антибиотиком диареи. Основным ее признаком является диарейный синдром при отсутствии боли, интоксикации и дегидратации. Наиболее тяжелыми формами патологии являются антибиотикоассоциированный колит,

сегментарный геморрагический колит и псевдомембранозный колит [13].

Выделяют три основных направления коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника:

- селективную деконтаминацию;
- заместительную терапию;
- стимуляцию роста нормальной микрофлоры.

**Селективная деконтаминация**

Селективную деконтаминацию, направленную на уничтожение патогенной и условно-патогенной флоры, защиту организма хозяина от заражения экзогенными бактериями, проводят с помощью средств, обладающих селективной антибактериальной активностью: специфических бактериофагов (стафилококковый бактериофаг, колипротейный бактериофаг, пиобактериофаг поливалентный, бактериофаг клебсиелл поливалентный), пробиотиков, содержащих активные антагонисты патогенной и условно-патогенной микрофлоры [13].

**Коррекция дисбиоза кишечника**

Для коррекции дисбиоза кишечника применяют препараты на основе микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры человека, так называемые пробиотики (эубиотики). Пробиотики содержат культуры живых микроорганизмов, способных восстанавливать нормальный микробиоценоз, угнетать патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и создавать благоприятные условия для развития нормальной микрофлоры. В присутствии пробиотиков происходит индукция антител (Ig A), активизация фагоцитарной функции лейкоцитов. Важным преимуществом таких биопрепаратов является то, что микроорганизмы, входящие в их состав, непатогенны и нетоксичны.

В настоящее время в схему терапии ЯБ рекомендуется включать пробиотики в целях коррекции возможных дисбиотических явлений [13]. Одним из препаратов, который предлагается использовать для восстановления кишечной микробиоты у пациентов с ЯБ, является линекс, он обладает следующими конкурентными преимуществами [13]:

- высокая функциональная активность и способность к адгезии используемых штаммов;
- устойчивость микроорганизмов к действию кислотно-пептической среды желудка;
- возможность благодаря антибиотикорезистентным штаммам применять одновременно с антибактериальными препаратами.

Несмотря на создание все новых комбинаций препаратов для эрадикационной терапии при ЯБ, проблема резистентных язв стоит по-прежнему остро. В повседневной практике «резистентной», или «длительно нерубцующейся», или «длительно незаживающей» язвы принято считать при отсутствии положительной динамики или рубцевания ее по данным эндоскопии в течение 4–8 недель адекватной терапии.

Было доказано преимущество местного лечения ЯБ желудка и ДПК с использованием эйконола (концентрата полиненасыщенных жирных кислот класса ω-3) в сравнении с ранее применяемыми препаратами (даларгин, солкосерил). Эйконол в виде эмульсии в количестве 5–7 мл через тefлоновый катетер, проведенный по биопсийному каналу эндоскопа, наносили на поверхность язвенного дефекта без предварительной его обработки. Препарат обладает противовоспалительным эффектом за счет противовоспалительного (влияние на местный иммунитет) и



репаративного действия и может с успехом применяться при местном лечении гастродуоденальных язв.

Выраженным цитопротекторным действием обладает препарат ребамипид (мукоген), который повышает эндогенное содержание простагландинов E2 и I2 (PG E2 и PG I2) в желудочном соке, а также уровень простагландина E2 (PG E2) в слизистой оболочке желудка, что способствует защите ее от повреждающих факторов. Ребамипид улучшает кровообращение в слизистой оболочке желудка, стимулирует пролиферацию клеток и синтез муцина. Благодаря ускорению активности ферментов, которые стимулируют биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, препарат увеличивает количество поверхностной желудочной слизи, не влияя на базальную и стимулированную желудочную секрецию. При ЯБ желудка и ДПК ребамипид рекомендуется принимать по 100 мг 3 раза в сутки в течение 2–8 недель.

### Особенности течения и лечения язвенной болезни в зависимости от сопутствующих состояний

#### Ишемическая болезнь сердца

По данным разных авторов, язвы желудка и ДПК встречаются у 8–16% больных, умерших от инфаркта миокарда, особенно часто — при его абдоминальной форме, тяжелом и осложненном течении. Среди язв, развивающихся на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), следует выделить язвенные поражения желудка и ДПК у больных с распространенным атеросклерозом, которые характеризуются большими (и даже гигантскими) размерами. Основными механизмами образования язвы у данной категории больных являются расстройства гемодинамики (нарушение микроциркуляции в артериолах стенки желудка и ДПК), парез гладких мышц, выброс гормонов коркового вещества надпочечников, запускающих порочные круги [19]. Атеросклеротические гастродуоденальные язвы, особенно при поражении брюшной части аорты, развиваются вследствие ишемии слизистой оболочки. Эта точка зрения считается общепринятой. Но с учетом выяснения этиологических причин, способствующих развитию атеросклероза, одной из которых являются инфекционные агенты, трудно определить их роль в процессе ульцерогенеза.

Применение различных лекарственных препаратов в терапии прединфарктных состояний, часть из которых обладает ульцерогенным действием, также позволяет связать возможность возникновения пептических язв с фактом длительного применения лекарственных средств.

Особенности течения и коррекции ЯБ у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС):

- чаще наблюдаются язвы желудка (56%), чем язвы ДПК [19];
- чаще поражаются малая кривизна и пилорический отдел желудка [19];
- у мужчин язвы встречаются в 3,5 раза чаще, чем у женщин [19];
- тенденция к безболезненному течению ЯБ, отсутствию сезонности обострений [19];
- желудочные кровотечения часто бывают первым проявлением заболевания [19];
- характерны частые рецидивы и длительные обострения, совпадающие с обострениями ИБС;
- возможны обострения ЯБ в первые 10 дней после перенесенного инфаркта миокарда или аортокоронарного шунтирования [19];

- клинико-лабораторные особенности: болевой синдром с монотонной, умеренно выраженной интенсивностью (50%); диспепсический синдром (34%) в виде метеоризма, поноса (27%) или запора (42%); повышение секреторной и кислотообразующей функций желудка (17,1%);

- нарушение функционального состояния ССС при обострении ЯБ: тахикардия, умеренное повышение артериального давления (АД), депрессия сегмента ST [25];

- роль *H. pylori* как разрешающего фактора в возникновении ЯБ выявлена, по данным разных авторов [19, 25], у 26 и 50% больных;

- основную роль в возникновении обострения ЯБ играют микроциркуляторные нарушения, снижение скорости кровотока в слизистой оболочке желудка или ДПК, синдром гипокоагуляции, дислипидемия;

- в биоптатах желудка и ДПК выражены дистрофические изменения в слизистой оболочке, ее соединительнотканной основе, кровеносных сосудах при нерезко выраженной воспалительной реакции в области язвы;

- при пептической язве, коморбидной с ИБС, комплексная терапия, включающая применение клацида, амоксициллина, париета в сочетании с актовегином, способствует повышению лечебного эффекта [25].

#### Особенности диагностики и лечения язвенной болезни у больных пожилого возраста

Особенности возникновения, прогрессирования и лечения ЯБ у больных пожилого и старческого возраста [5]:

- возрастание уровня обсемененности слизистой оболочки желудка *H. pylori* с возрастом;

- наличие обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка может не являться причиной возникновения и прогрессирования ЯБ;

- повышение вероятности появления атрофии слизистой оболочки желудка;

- тесная связь с нарушением трофики желудка, появлением склеротических изменений в сосудах его стенки, что способствует ухудшению кровоснабжения и появлению тканевой гипоксии;

- язвы желудка чаще локализуются в субкардиальном отделе, нередко имеют относительно большие размеры, по внешнему виду напоминают изъязвленный рак желудка, что оправдывает необходимость проведения множественных прицельных биопсий с последующим гистологическим исследованием биоптатов;

- наличие трудностей при выяснении жалоб и анамнеза заболевания в связи с ухудшением памяти у части больных. В подобных случаях целесообразно выяснить эти сведения у родственников пациентов;

- наличие сопутствующих заболеваний у значительной части больных;

- необходимость проведения электрокардиографии для выявления возможных противопоказаний к эндоскопическому исследованию;

- возрастные особенности ферментативной активности и атрофические процессы в слизистой оболочке пищевого канала изменяют скорость биотрансформации лекарственных веществ, нарушают их всасывание и биодоступность, что оказывает существенное влияние на фармакокинетику противоязвенных препаратов и их взаимодействие;

- при ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, в эрадикационных схемах лечения можно использовать меньшие дозы антибактериальных препаратов.

Для улучшения обменных процессов в тканях при лечении больных пожилого и старческого возраста (особенно при больших язвах желудка) с успехом используют висмута трикалия дицитрат по 240 мг 2 раза в день, который улучшает микроциркуляцию в стенке желудка. Назначают также сукральфат по 1 г 3 раза в день (в сочетании с ранитидином или фамотидином). Для заживления язв желудка и ДПК у данного контингента пациентов часто не требуется значительного подавления кислотообразования, поэтому можно применять цитопротективные препараты в качестве альтернативной терапии.

Предлагаемые дозировки лекарственных препаратов рассчитаны на больного среднего возраста. Согласно классификации ВОЗ к пожилым относятся люди в возрасте 60–74 лет. Однако это достаточно условный критерий. Состояние больных пожилого возраста, как показывают наши наблюдения, часто неоднозначно. Часть пациентов, особенно ближе к 60 годам, вне периода обострения ЯБ желудка и ДПК, сохраняют работоспособность и активность, имеют удовлетворительное состояние внутренних органов. В этой группе целесообразно придерживаться доз, используемых при лечении больных среднего возраста, т.е. стандартных.

#### Хронический алкоголизм

Среди проявлений алкогольной висцеропатии ЯБ желудка и ДПК занимает одно из ведущих мест. В морфогенезе поражения гастродуоденальной слизистой оболочки при хроническом алкоголизме существенную роль играет повышение секреции соляной кислоты и пепсина, приводящее к обратной диффузии ионов  $H^+$ , что сопровождается вазопаралитическим эффектом, нарушением процессов регенерации и общим иммуносупрессивным влиянием. Существует две противоположные точки зрения, согласно одной из которых употребление алкоголя не оказывает заметного влияния на течение *H. pylori*-инфекции; согласно другой — систематическое употребление алкоголя повышает колонизационные способности *H. pylori*. Несмотря на различные мнения, большинство авторов сходятся в том, что при сочетании ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, с хроническим алкоголизмом необходимо проведение АХТ. Такая тактика оправдана еще и потому, что рецидивы ЯБ, возникающие в 100% случаев в течение двух лет при персистенции *H. pylori*, могут сопровождаться язвенными кровотечениями, которые у больных хроническим алкоголизмом нередко приводят к летальному исходу.

У пациентов с хроническим алкоголизмом можно ожидать изменений во взаимодействии противоязвенных препаратов на уровне печеночной биотрансформации, что обусловлено как алкогольным поражением печени, так и высоким уровнем пресистемной элиминации ранитидина и омепразола. Это, в свою очередь, может влиять на эффективность антихеликобактерной терапии.

#### Язвенная болезнь, не ассоциированная с *H. pylori*

В последние годы в научных публикациях все чаще появляются сообщения о диагностике *H. pylori*-негативных язв желудка и ДПК, представляющих собой весьма актуальную и в то же время недостаточно изученную проблему [19]. ЯБ следует рассматривать как хроническое полиэтиологическое, генетически и патогенетически неоднородное заболевание, склонное к прогрессированию и рецидивированию, основным проявлением которого является формирование

язвенного дефекта в желудке и/или ДПК. Среди неблагоприятных преморбидных факторов, которые повышают риск развития ЯБ, важное место занимает наследственность.

Отсутствие в биоптате слизистой оболочки антрального отдела желудка *H. pylori* является основанием предположить другие причины изъязвлений. На смену гипотезе, предложенной в 1989 году D.Graham, «нет *H. pylori* — нет и язвенной болезни» G.N.Tytgat в 1995 году предложил другую гипотезу — «нет *H. pylori* — нет и *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни», т.е. возникновение ЯБ и появление ее рецидивов возможно и при отсутствии *H. pylori*. Ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки желудка, особенно часто наблюдаемое у больных пожилого и старческого возраста, наряду с появлением и прогрессированием ее атрофии способствует развитию тканевой гипоксии, являющейся одной из причин образования язв.

Язвенная болезнь рассматривается многими авторами как заболевание целостного организма, что подразумевает системность реагирования на воздействие этиологического фактора с преимущественным поражением слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [1]. Подобная системность проявляется разнообразными функциональными и морфологическими изменениями не только в органах-мишенях — желудке и ДПК, но и в сопряженных органах, а также в различных тесно связанных друг с другом регулирующих системах. Доказательством этому служат часто сопутствующие ЯБ функциональные и хронические заболевания органов пищеварения. Например, ЯБ часто сопутствуют функциональные и органические нарушения: гепатобилиарной системы (реактивный гепатит, дискинезии желчевыводящих путей, холецистит), поджелудочной железы (панкреатическая дисфункция, панкреатит), пищевода (дуоденогастроэзофагеальный и гастроэзофагеальный рефлюксы), кишечника (синдром раздраженного кишечника и кишечный дисбиоз) [16]. Однако в последние годы стали говорить о *H. pylori*-негативных язвах, не связанных с приемом НПВП и другими этиологическими факторами, т.е. о так называемой идиопатической *H. pylori*-негативной язвенной болезни [54]. Механизмы патогенеза идиопатической *H. pylori*-негативной ЯБ пока остаются не раскрытыми. Немногочисленные исследования показали, что ее течение отличается от течения *H. pylori*-ассоциированной ЯБ.

#### Отличия *H. pylori*-негативных язв [22]:

- развиваются в молодом возрасте (до 40 лет);
- короткий период предъязвенного состояния (в среднем около полугода);
- редкое рецидивирование (не чаще 1 раза в 2 года);
- частые осложнения (в 3 раза чаще, чем при *H. pylori*-ассоциированных язвах);
- более выраженные и стойкие абдоминально-болевой и диспептический синдромы;
- большая площадь и глубина изъязвлений;
- воспалительный инфильтрат слизистой оболочки содержит достоверно меньшее количество нейтрофильных гранулоцитов при более выраженных микроциркуляторных нарушениях [7];
- необходимость более длительного лечения до заживления язв;
- целесообразно придерживаться тех же схем, которые предложены для лечения больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, но без применения антибиотиков.

За последние несколько лет отмечен рост частоты *H. pylori*-негативных язв. Так, по данным А. Juhasz (2001), в 1995 году на их долю приходилось 13%, а на долю *H. pylori*-позитивных — 87%. В 2000 году это соотношение составило соответственно 33 и 67%, т. е. количество *H. pylori*-негативных язв возросло почти в 3 раза. При этом количество язв, связанных с приемом НПВП, за это время уменьшилось почти вдвое — с 31 до 17%. Возрастание количества случаев *H. pylori*-негативных язв пока не объяснено.

В отношении терапии идиопатической ЯБ подобных рекомендаций пока нет. Вместе с тем такие пациенты нуждаются в эффективной помощи.

#### Медикаментозная терапия язвенной болезни, не ассоциированной с *H. pylori*

Для заживления язвенного дефекта рекомендуют назначать коллоидный висмут [22]. Среди висмутсодержащих средств выгодно отличается препарат трикалия дицитрат висмута — де-нол. Коллоидная форма де-нола определяет его высокую растворимость в слизи желудка при широком диапазоне pH — от 3,5 до 6,0. Благодаря этому препарат пенетрирует в желудочную слизь, проникает вглубь и может захватываться эпителиоцитами. Непосредственный контакт де-нола с желудочным эпителием приводит к стимуляции выработки некоторых факторов местной защиты. Так, де-нол способствует повышению уровня эндогенных простагландинов и стимулирует слизеобразование, усиливая защитные свойства поврежденной слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Благодаря де-нолу в переульцерозной зоне улучшается микроциркуляция и тормозится эпидермальный фактор роста от распада в краях язвы, что способствует более оптимальному заживлению язв [21]. Наконец, де-нол непосредственно оказывает местный защитный эффект, образуя белково-висмутую пленку, которая покрывает язву и абсорбирует пепсин, предохраняя слизистую оболочку в зоне язвы от агрессии желудочного содержимого [21]. Де-нол следует принимать по 2 капсулы 2 раза в сутки за 30 минут до еды. Длительность лечения должна составлять не менее 2 недель. В зависимости от особенностей клинической картины заболевания наряду с де-нолом можно назначать антисекреторные препараты, прокинетики, спазмолитики, психокорректоры.

#### Нерешенные проблемы

В данном обзоре представлено состояние проблемы лечения ЯБ, как ассоциированной с *H. pylori*, так и *H. pylori*-негативной.

Несмотря на высокий уровень исследований, посвященных лечению ЯБ, эта проблема пока еще далека от полного решения.

До настоящего времени идут дискуссии и в отношении продолжительности терапии.

Кроме того, значительная часть хирургов, несмотря ни на что, продолжает придерживаться хирургического принципа лечения ЯБ.

При рассмотрении ЯБ как заболевания целостного организма подразумевается системность реагирования на воздействие этиологического (причинного) фактора с преимущественным поражением слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, что требует дополнительных исследований для выявления других этиологических факторов, тщательного изучения механизмов патогенеза и углубленного всестороннего анализа путей коррекции регуляторных систем организма.

#### Литература

1. Адаптационно-компенсаторные процессы: на примере мембранного гидролиза и транспорта / Под ред. А.М. Уголева. — Л.: Наука, 1991. — 288 с.
2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала. Пособие для врачей. М., 2004.
3. Бабак О.Я. Частота рецидивов дуоденальных язв, ассоциированных с резистентными штаммами *H. pylori* после эрадикационной терапии // Врач. практик., 2002. — № 3. — С. 7–10.
4. Буторов И.В., Осояну Ю.П., Буторов С.И. Клиническая эффективность антихеликобактерной терапии язвенной болезни азитромицином и амоксицилином в условиях дневного стационара // Сучасна гастроентерол., 2005. — № 4 (24). — С. 58–62.
5. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь у больных пожилого возраста: диагностика и лечение // Справочник поликлинического врача, 2006. — Т. 4, № 9.
6. Вдовиченко В.И., Демидова А.Л. Динамика резистентности штамм *Helicobacter pylori* до антибиотиков та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерол., 2006. — № 4 (30). — С. 55–59.
7. Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж., Щербина Н.Н. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori* // Тер. арх., 2002. — № 2. — С. 24–27.
8. Добровольский О.В., Сереброва С.Ю. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта // Русский медицинский журнал, 2007. — Т. 15, № 16/ [http://www.rmj.ru/numbers\\_361.htm](http://www.rmj.ru/numbers_361.htm)
9. Ивашкин В.Т. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно — кишечного тракта. — М.: «МЕДпресс-информ», 2002. — 127 с.
10. Исаков В.А. Маастрихт III-2005: Флорентийская мозаика противоречий и компромиссов // Экспер. и клин. гастроэнтерол., 2006. — № 1. — С. 78–83.
11. Калинин А.В. Язвенная болезнь: от патогенеза к лечению // Фарматека, 2002. — № 9(60). — С. 64–73.
12. Маев И.В. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Лечащий Врач, 2003. — № 05 <http://www.osp.ru/doctore/2003/05/004.htm>
13. Маев И.В., Самсонов А.А. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum, 2006. — Т.8, №1.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Антибиотикоассоциированная диарея // Гастроэнтерология (Приложение к журналу Consilium Medicum), 2007. — №1. — С. 45–49.
15. Передерий В.Г., Володичев Ю.А., Ткач С.М. Оценка эффективности лечения инфекции *H. pylori* разными производными имидазола с учетом чувствительности in vivo // Матер. междунар. науч. практ. конф. «Клиническая фармацея: 10 лет в Украине», Харьков, 2003. — С. 43.
16. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее и будущее. — К. — 2002. — 256 с.
17. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит, и язвенная болезнь — Н. Новгород, 2000. — 376 с.
18. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ/OMGE) *Helicobacter Pylori* в развивающихся странах / R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud, R. Leon-Barua, F. Bazzoli, S. van der Merwe, and other/[http://www.omge.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g\\_data15\\_ru.pdf](http://www.omge.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_data15_ru.pdf)
19. Соломенцева Т.А. *Helicobacter pylori*-позитивная, *Helicobacter pylori*-негативная язвенная болезнь: особенности патогенеза, диагностика, лечение // Мистецтво лікування, 2005. — №3 (19) <http://m-l.com.ua/?aid=464>
20. Ткач С.М., Николаева А.П. Эрадикация инфекции *helicobacter pylori*: современное состояние проблемы с точки зрения доказательной медицины / Сучасна гастроентерологія, 2008. — № 1 (39). — С.55–61.
21. Ткаченко Е.И., Еремина Е.Ю. Некоторые комментарии к современному состоянию проблемы язвенной болезни // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2002. — № 1. — С. 2–5.

Полный список литературы, включающий 65 пунктов, находится в редакции.

# Нестероидные противовоспалительные препараты в качестве обезболивающих при ревматических болезнях

**О**стрый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, миалгиях и т.д. — наиболее частые причины обращения больных за медицинской помощью во всем мире.

В настоящее время согласно международной классификации (1994) острое течение болевого синдрома диагностируется при его продолжительности до 12 недель, хроническое — более 12 недель. В 30% случаев временная нетрудоспособность и в 10% — инвалидизация больных связаны с ревматическими заболеваниями.

Болезни опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая второе место по дням и третье — по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней. Наиболее универсальные патологические механизмы, лежащие в основе ревматических болезней, — это боль и воспаление. Воспаление инициирует высвобождение ряда медиаторов боли (аллогенов): калия и водорода, серотонина, брадикинина, тромбосанов, лейкотриенов, простагландинов и гистамина (рис. 1) [1]. В формировании боли участвуют два основных механизма:

- повышение чувствительности периферических ноцицепторов в результате воздействия медиаторов, высвобождаемых вследствие повреждения тканей;
- изменения внутри самого спинного мозга, вызывающие повышение чувствительности ноцицептивных нейронов задних рогов [2, 3].

Условно выделяют два основных типа боли:

- ноцицептивную, которая возникает при стимуляции ноцицепторов (послепс — вредный) — болевых рецепторов свободных неинкапсулированных нервных окончаний;
- нейропатическую, которая возникает при повреждении или дисфункции чувствительных нервных волокон.

Соответственно типам боли различают соматогенные и нейрогенные болевые синдромы.

Соматогенные болевые синдромы формируются под влиянием непосредственного повреждения тканей (воспаление, травма, ишемия). К ним относят артриты и миофасциальные синдромы.

В результате воздействия различных химических веществ или аллогенов, выделяющихся в месте повреждения, активируются ноцицепторы, которые передают сигналы через специфические болевые проводники. Простагландины

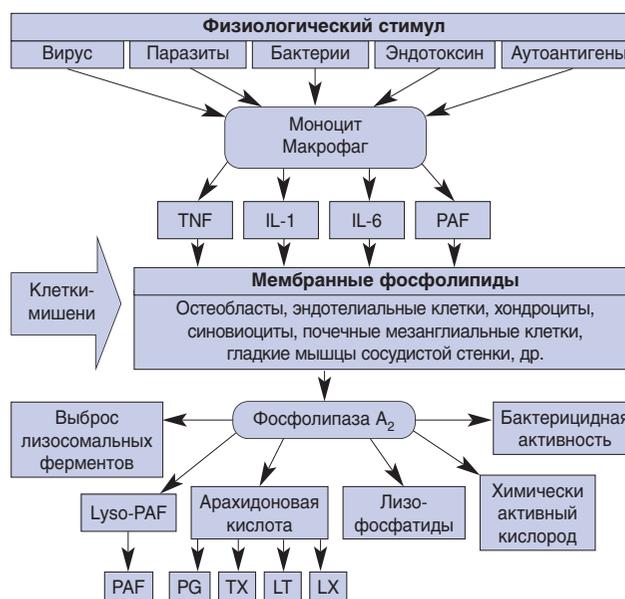


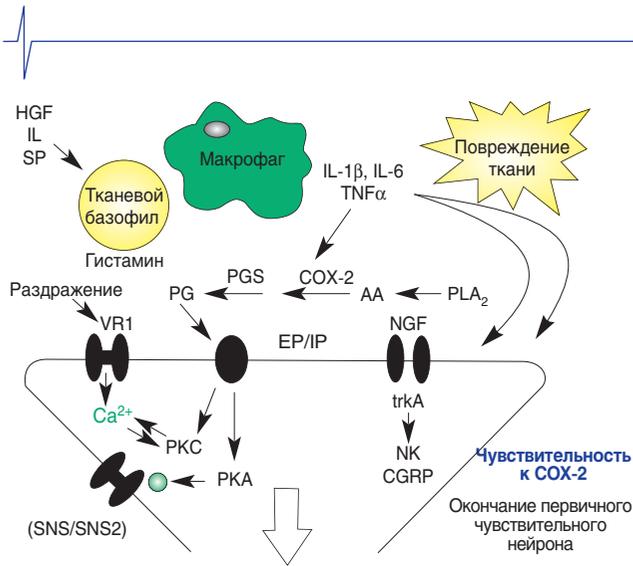
Рис. 1. Патогенез воспалительного процесса

сами не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам.

По данным ряда исследований ингибиторы ЦОГ-2 могут проявлять достаточный противоболевой эффект, так как они воздействуют на несколько медиаторов, которые вовлечены в механизмы острой и хронической боли. Цитокин IL-1 $\beta$  влияет на образование ЦОГ-2 в нейронах головного и спинного мозга и стимулирует высвобождение субстанции P (sP) из клеток ганглия дорсального корешка, повышая гиперчувствительность к боли (рис. 2). В то же время PG E<sub>2</sub> активирует синтез цитокина IL-1 $\beta$  микроглией.

Более существенного уменьшения болевого синдрома можно достичь, если затормозить активацию ЦОГ-2 в периферической и центральной нервной системе (ЦНС). Интраспинальное введение ингибитора ЦОГ-2 уменьшает уровень PG E<sub>2</sub> в цереброспинальной жидкости и механическую гипералгезию.

Роль IL-1 $\beta$  в индуцировании ЦОГ-2 была продемонстрирована в другом исследовании, в котором IL-1 $\beta$  вводили крысам внутривенно: в цереброспинальной жидкости наблюдалось повышение уровней ЦОГ-2 и PG E<sub>2</sub>.



**Рис. 2. Механизм активации болевой рецептора.**  
В периферической нервной системе активация медиаторов и болевых рецепторов приводит к синтезу ЦОГ-2. Затем простагландины активируют специфические подрецепторы, что ведет к вхождению потока PKA в периферические терминалы первичных сенсорных нейронов

*Примечание:* HGF — фактор роста нервной ткани, IL — интерлейкин, SP — субстанция P, TNF $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ , PG — простагландин, COX-2 — циклооксигеназа-2, PLA — фосфолипаза A<sub>2</sub>, AA — тканевый белок AA, IP — рецептор к простагландину, EP — рецептор к простагландину, VR — ванилоидный рецептор, PK — протеинкиназа, trkA — тирозин-киназный рецептор A, NK — нейрокинин, CGRP — кодируемый геном кальцитонина пептид, SNS — специфический чувствительный канал нейрона.

Ингибиторы ЦОГ-2 являются оптимальными средствами, купирующими болевой синдром, потому что они нарушают передачу информации, которая индуцируется простагландинами, а также тормозят определенные медиаторы, на которые не влияют простагландины. Соответственно, если затормозится синтез ЦОГ-2 в периферической и центральной нервной системе, то противоболевой эффект будет более выраженным. На экспериментальных моделях было также показано, что экспрессия ЦОГ-2 происходит за пределами гематоэнцефалического барьера. Если удастся ингибировать ЦОГ-2 внутри головного мозга и за его пределами, то боль купируется более эффективно.

### Купирование боли

1. Устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей.

2. Воздействие на периферические компоненты боли. Наиболее отчетливый эффект при этом имеют препараты, влияющие на синтез простагландинов: ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Одной из основных групп лекарственных средств, влияющих как на процессы воспаления, так и на механизмы боли, в ревматологии являются НПВП. Определенное значение придается влиянию их на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокировка PG E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> в ЦНС), которое приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре большого мозга.

Важную роль в функционировании антиноцицептивной системы играют опиаты.

Баланс эффективности и безопасности НПВП с учетом механизма их действия:

- синтез селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- синтез нитро-НПВП (nitrofenac, NO-naproxen, NO-flurbiprofen, NO-acetylsalicylic acid);
- синтез стереоселективных НПВП.

Гипотезы Вейна о различной роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в физиологических и патологических процессах способствовали

созданию новых противовоспалительных средств и полной переоценке уже существующих НПВП.

Исследования фармакодинамики НПВП выявили отличия в их способности ингибировать две формы циклооксигеназы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (рис. 3).

### Классификация селективных ингибиторов ЦОГ-2

Первое поколение — нимесулид, мелоксикам.

Второе поколение — целекоксиб, рофекоксиб.

Третье поколение — эторикоксиб, вальдекоксиб, люмиракоксиб.

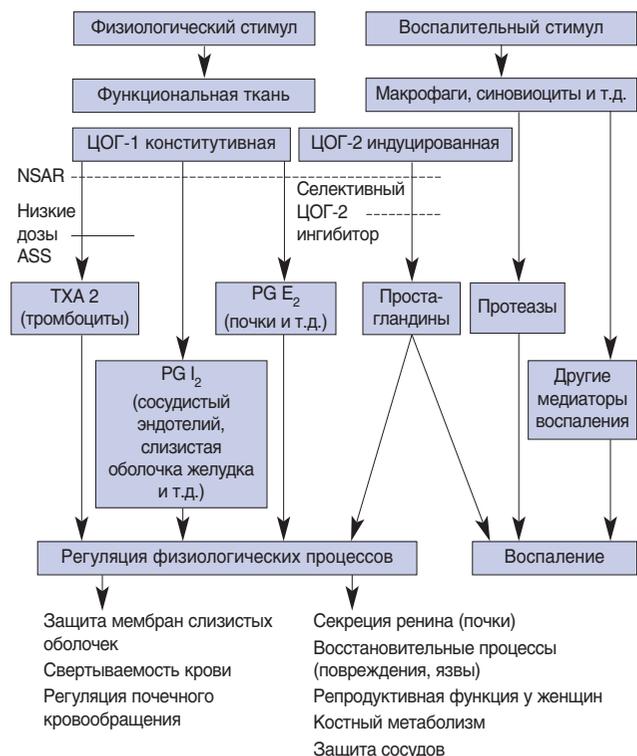
Селективность ингибиторов ЦОГ-2 второго и третьего поколений выше, чем соответствующих ингибиторов первого поколения. Клиническая значимость этого фармакологического свойства требует дальнейшего изучения.

Использование более новых НПВС — коксибов с недавних пор вызывает беспокойство у врачей в связи с учащением случаев побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Возникли дополнительные вопросы относительно профиля безопасности целого класса этих препаратов.

Известно, что некоторые НПВП обладают ЦОГ-независимым действием.

1. Важной является способность НПВП блокировать взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, обеспечивающая восстановление нарушенной микроциркуляции, уменьшение перерастяжения капилляров, снижение выхода из сосудистого русла жидкой части плазмы, ее белков, провоспалительных факторов и форменных элементов, что опосредованно влияет на развитие других фаз воспалительного процесса.

2. НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты — индометацин, диклофенак, фенилбутазон — действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим



**Рис.3. Различия фармакодинамики противовоспалительных препаратов**

склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу.

3. НПВП на болевые рецепторы не действуют, но, блокируя экссудацию, стабилизируя мембраны лизосом, они опосредовано снижают число чувствительных к химическим раздражителям рецепторов.

Подразделение, которое обеспечивает выполнение наблюдения за безопасностью недавно выпущенных на рынок лекарственных средств в Англии (The Drug Safety Research Unit, DSRU), провело исследование по сравнению частоты случаев тромбозомболических явлений, зарегистрированных у пациентов, принимавших рофекоксиб и мелоксикам (1-е исследование), а также целекоксиб и мелоксикам (2-е исследование). Результаты исследований (DSRU), проводимых на протяжении 9 месяцев от начала лечения, показали большую безопасность мелоксикама в отношении тромбозомболических осложнений (таблица).

Результаты исследований (DSRU), проведенных на протяжении 9 месяцев от начала лечения в отношении гастроинтестинальных осложнений, показали их идентичность: мелоксикам — 7,2%, рофекоксиб — 7,4%, целекоксиб — 6%.

Мелоксикам, несмотря на достаточно выраженную ЦОГ-1-ингибицию, угнетает продукцию тромбоксана (рис. 4), что может уменьшать риск тромбозомболических осложнений и что подтверждено в исследовании. Кроме того, пилотное слепое исследование с участием 120 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показало эффективность мелоксикама в предупреждении острого коронарного синдрома (рис. 5, 6).

Дизайн исследования:

1-я группа: мелоксикам, ацетилсалициловая кислота и гепарин против терапии ацетилсалициловой кислотой и гепарином на период госпитализации и в течение 30 дней после выписки из стационара;

2-я группа: мелоксикам — 15 мг внутривенно при поступлении и затем — 15 мг/сутки (1 таблетка).

Проведенные нами исследования по применению мелоксикама для купирования боли в суставах при ревматоидном артрите, остеоартрозе, боли в спине (как парентерально, так и ректально и перорально в дозе 15 мг) показали его высокую эффективность.

Нимесулид также безопасен, как рофекоксиб и целекоксиб, но его активность в отношении купирования боли статистически достоверно выше.

Нитро-НПВП находятся на стадии клинических испытаний.

Из группы стереоселективных (ахиральных) НПВП только S(+)-энантиомер (эутомер) способен эффективно взаимодействовать с ЦОГ, в то время как R(-)-энантиомер (дистомер) является абсолютно неэффективным.

Появившийся в Украине в течение последних 2 лет новый стереоселективный правовращающийся изомер кетопрофена — декскетопрофен как анальгетическое средство получил широкое применение для купирования острого болевого синдрома при различной патологии, особенно в ревматологии.

Таблица. Тромбозомболические осложнения

Тромбозомболические осложнения	Мелоксикам (n = 19 087)		Рофекоксиб (n = 15 268)		Целекоксиб (n = 17 458)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые	19	0,10	21	0,14	28	0,16
Цереброваскулярные	52	0,27	74	0,48	68	0,39
Периферических вен	20	0,10	6	0,05	17	0,10

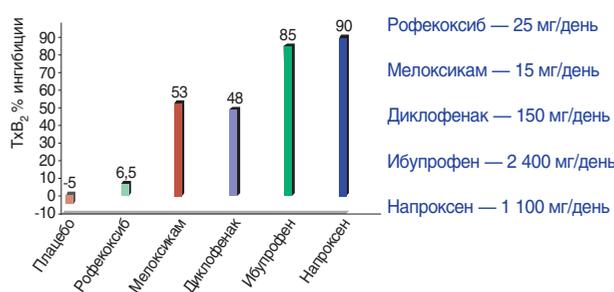


Рис. 4. Влияние НПВП на продукцию тромбоксана

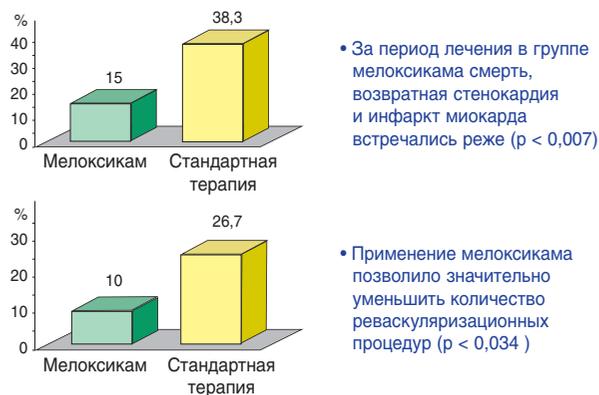


Рис. 5. Результаты исследования применения мелоксикама у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

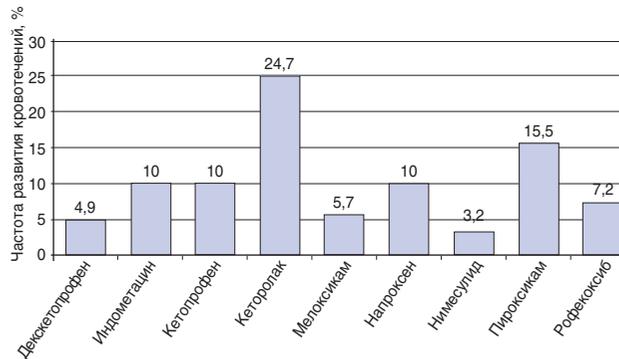


Рис. 6. Частота развития кровотечений при применении различных НПВП

Декскетопрофена трометамол (dexketoprofen trometamol) имеет два механизма действия:

- центральный — блокировка болевого импульса;
- периферический — подавление раздражения нервных окончаний.

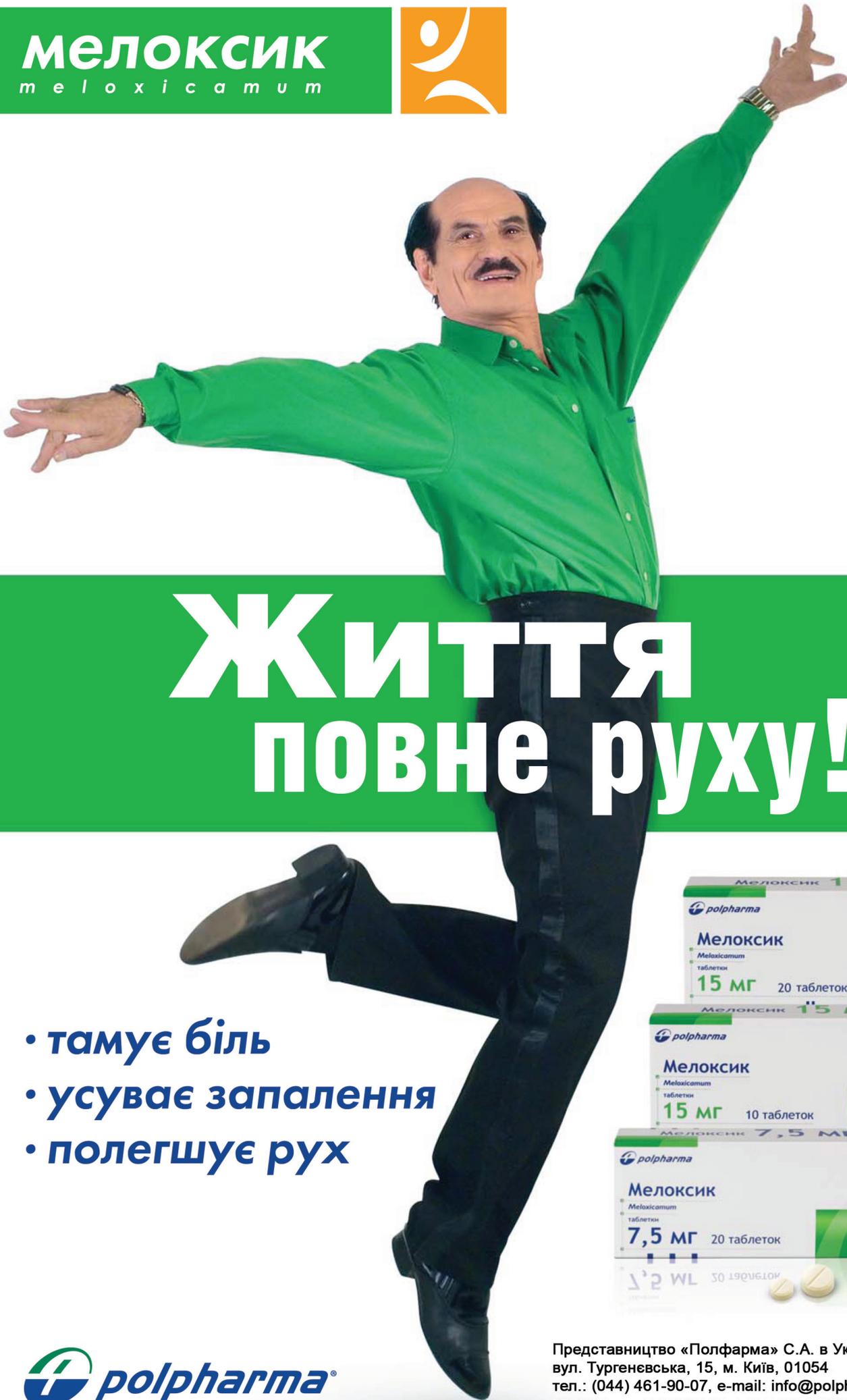
Достоинства препарата:

- высокая липофильность обеспечивает проникновение через гематоэнцефалический барьер;
- способен оказывать центральное действие на уровне задних столбов спинного мозга — деполаризация нейронов;
- способен селективно блокировать рецепторы NMDA (N-метил-D-аспартат), которые участвуют в модуляции болевого импульса — ингибирует образование кинуреновой кислоты — антагониста NMDA;
- прямое и быстрое действие на трансмиссию боли.

На сегодняшний день в арсенале врача имеется достаточно количество НПВП с выраженным анальгетическим действием как неселективных (наиболее применяемый — диклофенак), так и селективных с быстро наступающим эффектом (мелоксикам, нимесулид). В последнее время для купирования острой послеоперационной боли и острой боли в нижней части спины используют парекоксиб.

Список литературы находится в редакции.

**МЕЛОКСИК**  
m e l o x i c a m u m



# ЖИТТЯ повне руху!

- **тамує біль**
- **усуває запалення**
- **полегшує рух**



Представництво «Полфарма» С.А. в Україні:  
вул. Тургенєвська, 15, м. Київ, 01054  
тел.: (044) 461-90-07, e-mail: [info@polpharma.kiev.ua](mailto:info@polpharma.kiev.ua)  
Р.П. МОЗ України: №UA/5336/01/01 від 03.11.2006, №UA/5336/01/02 від 03.11.2006



Г.Г. Роцін, В.О. Крилюк,  
Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## Антибіотикопрофілактика та антибіотикотерапія у постраждалих із поєднаною травмою

**В** останні десятиліття спостерігається суттєве збільшення числа тяжких множинних і поєднаних травм із високим рівнем летальності, яка може становити від 15 до 50%. Значна частина постраждалих потребує проведення оперативного втручання на різних анатомічних ділянках. При цьому тактика лікування такого контингенту повинна бути спрямована на максимальне зменшення післяопераційних ускладнень, зокрема інфекційних. Одним з важливих методів попередження розвитку інфекційних ускладнень є антибіотикопрофілактика (АП) [1, 3].

Хірургічна АП — це попередження інфекцій, що виникають внаслідок хірургічних або інших інвазивних втручань або мають прямий зв'язок з ними, а не лікування фонової інфекції, на усунення якої спрямоване втручання. Суть АП полягає в досягненні необхідних концентрацій антибіотиків у тканинах до моменту їх можливої мікробної контамінації та підтримка цього рівня протягом проведення оперативного втручання і перших 3–4 годин після нього.

Доведено, що профілактичне призначення антибіотиків знижує частоту післяопераційних ускладнень з 40–20% до 5–1,5% [2]. При цьому мають значення:

- ступінь бактеріальної контамінації рани, вірулентність і токсичність збудника;
- стан рани (наявність сторонніх предметів, дренажів, згустків крові й омертвілих тканин, недостатнє кровопостачання);
- стан хворого (цукровий діабет, лікування стероїдами, імундепресія, ожиріння, пухлинна кахексія, вік);
- технічні фактори (передопераційна підготовка, оперативна техніка, тривалість операції, якість асептики).

Вирішальними для розвитку інфекції є перші 3–6 годин з моменту потрапляння бактерій у рану, протягом яких відбувається їхнє розмноження й адгезія на компетентних клітинах хазяїна, що є пусковим механізмом для початку інфекційно-запального процесу в рані. Застосування антибіотиків після закінчення цього терміну є запізнілим, а продовження їхнього введення після закінчення операції у більшості випадків є зайвим і не приводить до подальшого зниження відсотка інфікування рани, оскільки профілактична роль цих засобів полягає в основному у зменшенні граничної концентрації бактерій у рані і перешкоді їхній адгезії.

При проведенні АП використовують класифікацію хірургічних ран за ступенем інтраопераційної мікробної контамінації [1]:

клас I — чисті, неінфіковані операційні рани, в ділянці яких немає запалення, без проникнення в грудну, черевну порожнину, без контакту із сечостатевиими шляхами; такі рани закриваються первинним натягом і, у разі необхідності, дрениуються закритим дренажем; до них можна віднести операційні розрізи з приводу непроникаючої травми, якщо дотримано вищевказаних умов;

клас II — умовно чисті рани; операційні рани з певним доступом до дихальної, травної та сечостатевої систем без значної контамінації (операції на жовчовивідних шляхах, піхві, ротоглотці, якщо не було ознак інфекції й порушень правил асептики під час операційного втручання);

клас III — контаміновані рани; відкриті свіжі травматичні рани; крім того, у цю категорію входять операційні розтини із серйозними порушеннями правил асептики в ході операції (наприклад, відкритий масаж серця) або значним витоком вмісту із травного каналу, а також розрізи, при яких виявляються ознаки гострого негнійного запалення;

клас IV — брудні, інфіковані рани; старі травматичні рани із нежиттєздатними тканинами, а також післяопераційні рани, в ділянці яких уже була інфекція або відбулася перфорація кишки.

Таблиця. Найпоширеніші збудники післяопераційних ранових інфекцій

Мікроорганізм	Частота інфекцій, %
<i>S.aureus</i>	17
Ентерококки	13
<i>E. coli</i>	10
<i>P. aeruginosa</i>	8
<i>Enterobacter spp.</i>	8
<i>P. mirabilis</i>	4
<i>K. pneumoniae</i>	3
<i>Streptococcus spp.</i>	3
<i>C. albicans</i>	2
<i>Citrobacter spp.</i>	2
<i>S. marcescens</i>	1
<i>Candida spp.</i>	<1

У таблиці наведені мікроорганізми, які найчастіше висіваються з рани [5].

З огляду на можливість негативного впливу антибіотиків на організм їхнє профілактичне застосування має обмежуватися лише такими ситуаціями, при яких є обґрунтований ризик виникнення ранової інфекції. При чистих (асептичних) ранах на післяопераційні ускладнення доводиться не більше 1–4% випадків, тому антибіотики призначають тільки тоді, коли розвиток інфекції може звести нанівець ефект складного оперативного втручання або являти загрозу для життя і здоров'я хворого. До таких втручань, зокрема, належать [5]:

- великі ортопедичні операції;
- реконструктивні операції на кістках із використанням металлоконструкцій;
- відновлювальні операції на судинах кисті, стопи;
- будь-які чисті операції тривалістю понад 3 години.

Як показує аналіз, при ретельному дотриманні асептики вже на першій хвилині після розрізу у 8% випадків чиста рана може стати контамінована мікробами; до кінця першої години операції цей показник досягає 18%, під час першої перев'язки майже у половини (47,8%) хворих із поверхні рани висівають бактерії.

При умовно чистих ранах, пов'язаних із плановими операціями на органах черевної, грудної порожнини і малого тазу, частота післяопераційних ускладнень досягає 7–9%, що є показанням до проведення АП.

Усі травматичні рани належать до бактеріально забруднених — частота ранвової інфекції досягає 25% і більше. Введення антибіотиків при травмі слід починати якомога раніше, а тривалість їх застосування обмежена 48–72 годинами, якщо перебіг захворювання не вимагає продовження антибіотикотерапії. При цьому рекомендується контролювати ступінь контамінації рани шляхом кількісного визначення вмісту в ній мікробних тіл (критичним вважається рівень бактеріального забруднення 100 тис. мікробних клітин на 1 г тканини).

Слід пам'ятати, що профілактичне застосування антибіотиків без хірургічної обробки травматичної рани не гарантує виліковування від ранової інфекції, а видалення некротизованих тканин у перші 6 годин після травми навіть без АП знижує частоту нагноєнь із 40 до 14,7% [3].

При травмах із ушкодженням різних органів доведена доцільність коротких (3–4 дні) профілактичних курсів лише у разі:

- проникаючої травми живота, якщо встановлено або передбачається ушкодження порожнистих органів, особливо товстої кишки;
- відкритих переломів великих кісток.

Профілактична ефективність антибіотиків не встановлена при травмах головного мозку, щелепно-лицьової ділянки, органів грудної клітки (у тому числі ускладнених пневмо- і гемотораксом), невеликих травмах кисті, при травматичному шоці.

При операціях на інфікованих (брудних) ранах із вмістом гною, перфорованих органах або старих травматичних ранах (при яких частота післяопераційних ускладнень досягає 40%), необхідно є АП із призначенням препаратів перед хірургічним втручанням, під час його проведення та у післяопераційний період під бактеріологічним контролем стану рани.

З метою отримання максимального ефекту АП слід дотримуватися низки рекомендацій [1].

1. АП є необхідною для всіх операцій, при яких у клінічних дослідженнях доведено зниження частоти інфекційних ускладнень в результаті її застосування, а також для операцій, при яких виникнення ускладнень призведе до катастрофічних наслідків.

2. Для АП доцільно використовувати безпечні й недорогі препарати, що мають бактерицидну дію проти більшості найбільш імовірних для даної операції контамінуючих організмів.

3. Час введення початкової дози антимікробного засобу визначається так, щоб була забезпечена бактерицидна концентрація препарату в сироватці й тканинах до моменту розрізу шкіри.

4. Слід підтримувати терапевтичні рівні концентрації антимікробного препарату в сироватці й тканинах під час усієї операції та протягом декількох годин після того, як рана закрита в операційній; оскільки всі хірургічні рани містять зсілу кров, важливою є підтримка терапевтичної концентрації препарату не тільки в тканинах, але й у сироватці.

За тривалістю розрізняють 4 схеми АП [1]:

- профілактика однієї дози (під час премедикації; 2-гу дозу вводять тільки у разі, якщо операційне втручання триває більше 3 годин);
- надкоротка (під час премедикації, потім 2–3 дози препарату протягом доби);
- короткочасна (за 1,5–2 години до операції й протягом 48 годин після операції);
- тривала (за 12 годин і більше до операції й кілька днів після операції).

Численні клінічні й експериментальні спостереження показали перевагу профілактики за схемами однієї дози та надкороткої. Така тактика є цілком ефективною, знижує ймовірність побічних дій антибіотиків, обмежує можливість розвитку стійкості бактерій до хіміопрепаратів, забезпечує більш низьку вартість лікування. Це пояснюється тим, що профілактичне застосування антибіотика задовго до операції або більше 48 годин у післяопераційний період призводить до порушення біоценозу травного каналу і колонізації верхніх його відділів мікрофлорою товстої кишки з можливим розвитком ендогенної інфекції шляхом бактеріальної транслокації умовно-патогенної флори через лімфатичну систему відділів тонкої кишки. Крім того, зростає небезпека виникнення суперінфекції за рахунок селекції антибіотикорезистентних штамів. Тому антибіотик варто вводити хворому у відповідній дозі безпосередньо за 10–15 хвилин до початку операції (внутрішньовенно під час наркозу) або за 40–60 хвилин до втручання (внутрішньом'язово) з наступними повторними ін'єкціями за показаннями.

Результативність АП багато в чому залежить від правильного вибору антибіотика. Рекомендовано керуватися такими положеннями [4]:

- не застосовувати без особливих показань антибіотики широкого спектру дії, які використовуються для лікування хірургічної інфекції (цефалоспорины 4-го покоління, карбопеніми, фторхінолони, уреїдопеніциліни: азло-, мезло- і піперацилін);
- не використовувати препарати з бактериостатичною дією (тетрацикліни, хлорамфенікол, сульфаніаміди);
- не призначати токсичні антибіотики (аміноглікозиди, поліміксини);
- слід враховувати, що деякі антибіотики (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, уреїдопеніциліни) можуть

впливати на систему згортання крові й підсилювати кровотечу;

- недоцільно застосовувати антибіотики з коротким періодом напіввиведення (бензилпеніцилін, ампіцилін);
- небажано використовувати антибіотики, що сприяють швидкому розвитку резистентності бактерій (карбеніцилін, тикарцилін, піперацилін, азлоцилін);
- при тривалості операції, яка більше ніж удвічі перевищує період напіввиведення препарату, рекомендується повторне його введення; при тривалості операції більше 6–7 годин доцільно використовувати антибіотики із тривалим періодом напіввиведення (наприклад, цефтріаксон).

У червні 2004 року опубліковані рекомендації робочої групи з розробки керівництва щодо попередження хірургічної інфекції (surgical infection prevention guidelines writers workgroup), які ґрунтуються на аналізі всіх раніше опублікованих рекомендацій. Основними їх положеннями є [4]:

- інфузію антибактеріального препарату слід починати за 60 хвилин до операційного розрізу;
- АП не повинна тривати більше 24 годин після оперативного втручання;
- у разі використання цефалоспоринів необхідно виключити наявність алергічних реакцій на β-лактамі антибіотики в анамнезі. Однак при наявності алергії на β-лактами в анамнезі можуть бути використані шкірні проби та інші методи діагностики;

• дозу антибактеріального препарату визначають на підставі даних про масу тіла пацієнта або індекс маси тіла; повторну дозу вводять при тривалості операції, що удвічі перевищує період напіввиведення препарату;

- при алергії на β-лактами рекомендуються кліндаміцин з гентаміцином або ципрофлоксацин.

Препарати, що використовуються для профілактики ранової інфекції, повинні відповідати наступним критеріям:

- мати високу бактерицидність до мікрофлори, яка може бути у рані;
- доза, фармакокінетика і спосіб застосування повинні гарантувати високу концентрацію в оперованих тканинах;
- бути малотоксичними і давати мінімум побічних дій;
- мати активність проти стафілококів (найбільш часто зустрічаються в операційній рані).

Серед багатьох груп антибіотиків цефалоспорини найбільше відповідають переліченим вимогам, тому що мають широкий спектр бактерицидної дії, який включає пеніцилінназопродукуючі стафілококи, значний інтервал між терапевтичною й токсичною дозами. До числа основних їх недоліків відносяться [2, 4]:

- неефективність при ентерококовій інфекції;
- погане проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (за винятком деяких цефалоспоринів 3-го покоління);
- можливе збільшення нефротоксичності в комбінації з аміноглікозидами.

Для профілактики інфекційних ускладнень звичайно використовують цефалоспорини 1-го (цефазолін) і 2-го (цефуросим і цефамандол) поколінь, з яких цефуросим має переваги перед цефазоліном за спектром дії на грамнегативні бактерії (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*), а перед цефамандолом — за терміном циркулювання в організмі (період напіввиведення — 1,3 і 0,5 години

відповідно). Цефалоспорини 3-го покоління з цією метою застосовують рідко (за винятком цефтріаксона — препарату пролонгованої дії, який вводять одноразово у добовій дозі), тому що вони у 2–4 рази менш активні відносно стафілококів і у кілька разів дорожчі за препарати 1-го й 2-го поколінь. Однак ці цефалоспорини є незамінними в терапії при важких і змішаних інфекціях, зумовлених грамнегативною флорою.

Профілактику вважають неефективною, якщо в ділянці первинного розрізу відбувається розвиток інфекції, а також у разі невиправданого застосування антибіотиків протягом 4 тижнів після первинної операції. Інфекцію у віддалених ділянках (наприклад, пневмонію, інфекцію сечовивідних шляхів та інше) не розглядають як неефективність АП.

Слід зазначити, що:

- широке застосування антибіотиків із профілактичною метою неминуче призводить до селекції резистентних штамів і підвищує ймовірність виникнення суперінфекції в оперованих хворих; цей ризик можна звести до мінімуму, якщо антибіотик застосовується безпосередньо перед операцією, а не задовго до її початку, і використовується менше 24 годин у післяопераційний період; така тактика є виправданою і з економічних позицій;
- для профілактики ранової інфекції й антибіотикотерапії бажано уникати застосування тих самих антибіотиків.

АП не виключає необхідність дотримання правил асептики під час оперативного втручання.

Тактика раціональної антибактеріальної терапії передбачає [1]:

- правильний вибір препаратів з урахуванням природної та набутої стійкості виявлених або передбачуваних (до одержання результатів бактеріологічного дослідження) збудників;
- застосування оптимальних доз для досягнення терапевтичної концентрації у вогнищі інфекції;
- оптимальні способи і кратність введення препаратів;
- адекватну тривалість курсів лікування;
- обґрунтовану ритмічну зміну антибіотиків або призначення їх у припустимих комбінаціях, що підсилюють терапевтичний ефект.

Знання етіологічної структури ранової інфекції при різних формах перебігу й локалізації процесу та головних характеристик антибіотиків є основою для проведення емпіричної (у тому числі комбінованої) антимікробної терапії до виділення збудника. Наступна корекція лікування здійснюється з урахуванням характеру виділеної мікрофлори та її чутливості до антибіотиків. Якщо є вибір, перевагу віддають препаратам першого ряду, які при необхідності замінюють антибіотиками резерву або препаратами другого ряду за показаннями.

Так, наприклад, у разі відкритих переломів з ознаками нагноєння рани призначають комбіновану терапію до виділення збудника, виходячи з положення про провідну роль стафілококів і високу питому вагу мікробних асоціацій при післятравматичних інфекціях. У даному випадку використовують гентаміцин (4,5 мг/кг на добу) разом із оксациліном (4–6 г/добу), цефазоліном (3 г/добу) або лінкоміцином (1200–1800 мг/добу) — при високому ризику розвитку анаеробної інфекції.

При інфікуванні післяопераційних ран можливі різні варіанти емпіричної антибіотикотерапії залежно від тяжкості перебігу ранової інфекції й особливостей



формування резистентності бактерій до антибіотиків в умовах конкретного стаціонару. При інфекціях м'яких тканин без ознак сепсису препаратами вибору можуть бути цефазолін, ампіцилін з оксациліном, а препаратами резерву — макроліди, цiproфлоксацин окремо або у поєднанні з ампіциліном або лінкоміцином (так само як і комбінація останнього з аміноглікозидами). При сепсисі до виділення збудника частіше використовують комбіновану терапію: оксацилін + аміноглікозид (краще нетилміцин або амікацин, оскільки число резистентних до гентаміцину збудників ранової інфекції неухильно зростає); цiproфлоксацин + лінкоміцин (або кліндаміцин); або починають із монотерапії карбопенемами (меропенем або імпенем).

Для правильного трактування результатів бактеріологічного аналізу необхідно пам'ятати, що [4]:

- пеніциліназопродукуючі стафілококи (стійкі до бензилпеніциліну) резистентні до амінопеніцилінів (ампіциліну й амоксициліну), карбоксипеніцилінів (карбеніцилін і тикапцилін), уреїдопеніцилінів;
- стафілококи, стійкі до метациліну й оксациліну, резистентні до всіх  $\beta$ -лактамних антибіотиків (включаючи цефалоспорини) і, як правило, стійкі до аміноглікозидів і лінкозамінів;
- якщо стафілококи стійкі до кожного з аміноглікозидів, призначати ці препарати недоцільно, тому що швидко розвивається стійкість до всіх антибіотиків цієї групи;
- для грамнегативних бактерій стійкість до аміноглікозидів є частково перехресною: мікроби, стійкі до гентаміцину (тобраміцину), є чутливими до нетилміцину, амікацину, але не навпаки.

Таким чином, знання спектру антимікробної дії антибіотиків і здійснення моніторингу антибіотикорезистентності збудників ранової інфекції є основою правильного застосування антимікробних препаратів у клініці, а для прогнозування клінічного ефекту антибіотиків при проведенні етіотропної терапії необхідно враховувати їхню ймовірну концентрацію у вогнищі інфекції й накопичені дані про результати застосування препарату для лікування конкретних інфекцій.

### Література

1. Зубков М.Н. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия гнойных осложнений в травматологии и ортопедии // Ортопедия и травматология. — 2006. — № 6. — С. 12–18.
2. Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P. et al. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for Ureaplasma urealyticum to reduce post-caesarean delivery endometritis // Obstetrics and Gynecology. — 2003. — V. 101, № 6. — P. 1183–1189.
3. Bolon M.K., Morlote M., Weber S.G. et al. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis // Clin Infect Dis. — 2004. — V. 38, № 10. — P. 1357–1363.
4. Bratzler D.W., Houck P.M. For the Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup. Antimicrobial Prophylaxis for Surgery: An Advisory Statement from the National Surgical Infection Prevention Project // Clin Infect Dis. — 2004. — V. 38. — P. 1706–1715.
5. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee // Infect Control Hosp Epidemiol. — 1999. — V. 20, № 4. — P. 250–280.

**Министерство  
здравоохранения  
Украины**

**Академия  
Медицинских Наук  
Украины**



АНОНС

# II национальный конгресс "ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО—УКРАИНА"

Киев, 24-26 февраля 2009 г.  
Дом Кино (ул. Саксаганского, 6)

**ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Генеральный спонсор



Организатор:  
Компания (Ad) Vivo  
Тел: 8-044-499-70-11,  
e-mail: o.lubchenko@advivo.net



В.С. Ткачшин,  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

## Інтоксикації карбаматами

**Н**а сучасному етапі у сільському господарстві та в побуті карбамати широко застосовують в якості пестицидів. До карбаматів відносяться похідні карбамінової (ПКК), тіокарбамінової (ПТКК) і дитіокарбамінової (ПДТКК) кислот. Типові представники наведені в таблиці 1. Вони мають властивості інсектицидів, фунгіцидів, гербіцидів, бактерицидів, акарицидів. Застосовуються у вигляді дустів і змочувальних порошків.

Карбамати використовують для боротьби зі шкідниками виноградників, плодкових та бавовняних культур. Ними протравлюють насіння. Більшість карбаматів високотоксичні для комах і мало- або середньотоксичні (помірно токсичні) для людини. Мають слабо виражену здатність до матеріальної кумуляції. Вони порівняно швидко розкладаються в зовнішньому середовищі.

Карбамати діють на комах, які нечутливі до фосфорорганічних (ФОС) і хлорорганічних сполук, але паралельно зі впливом на шкідників вони також знищують корисних комах. Дуже токсичні для дощових черв'яків. Це порушує рівновагу екологічних систем і біогеоценозу.

Таблиця 1. Типові представники карбаматів

Група	Представники
ПКК	Севін, байгон, мезурол, цектран, асулам, дікрезил, аліпур, бетанал, карбін
ПТКК	Авадекс, диптал, роніт, ялан, тілам, ептам
ПДКК	Цирам, тетраметилтірамдисульфід, фербам, полікарбацін, купроцин, цинеб, манеб

Таблиця 2. Патологоанатомічні зміни при отруєнні карбаматами

Система	Патологоанатомічні зміни
Дихальна	Набряк легень, явища подразнення слизових оболонок
Серцево-судинна	Порушення мікроциркуляції
Травна	Жирова дистрофія та амілоїдоз печінки, явища подразнення слизових оболонок травного каналу
Кровотворна	Жирова дистрофія та амілоїдоз селезінки
Сечовидільна	Вогнищевий інтерстиціальний нефрит

Надходять в організм інгаляційним шляхом, через шкіру, травний канал. Виводяться з калом, сечею, потом.

Усі карбамати розглядаються як отрути паренхіматозної та нейротропної дії. Тому патологоанатомічна картина при отруєнні ними однотипна і відображає в основному результати паренхіматозної дії отрути з розвитком дистрофічних процесів у паренхіматозних органах (табл. 2).

Однак інтоксикації карбаматами залежно від їх хімічної будови за своїми основними патогенетичними механізмами і клінічними проявами відрізняються, тому розглядаються окремо.

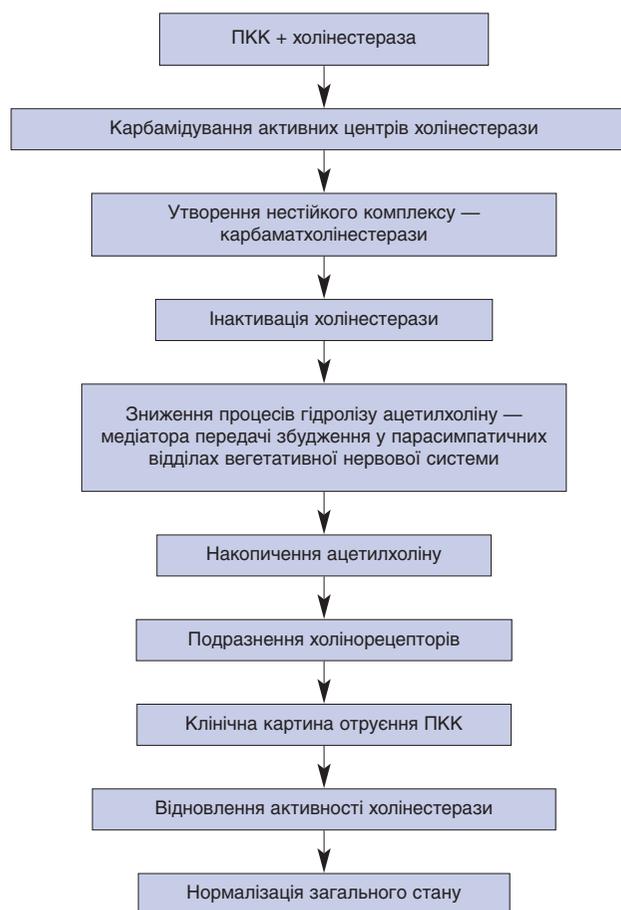


Рис. 1. Патогенез отруєння ПКК

Таблиця 3. Основні клінічні синдроми при гострих ураженнях ПКК

Синдром	Прояви
Алергічний	Дерматоз, кропив'янка, астматичні прояви
Аритмічний	Брадикардія
Астеновегетативний	Різка слабкість, головний біль, блідість шкіри, гіпергідроз
Больовий	Біль у животі та в ділянці серця за типом стенокардії
Бронхоспастичний	Бронхоспазм, утруднення дихання
Гематологічний	Наявність метгемоглобіну, зниження активності холінестерази та лужної фосфатази у крові, зниження вмісту еритроцитів та гемоглобіну, лейкоцитоз, токсична зернистість нейтрофільних гранулоцитів
Гіперсекреторний	Гіперсалівація, гіпергідроз, ринорея, бронхорея
Диспепсичний	Нудота, блювота, пронос
Запальний	Риніт, трахеїт, бронхіт
Кашльовий	Кашель
Набряковий	Набряк легень
Очний	Кон'юнктивіт, звуження зіниць, спазм акомодациї
Судомний	Судоми, фібрилярні посмикування м'язів
Токсична кома	Збудження, що змінюється станом сплутаної свідомості

Таблиця 4. Основні клінічні синдроми при хронічних ураженнях ПКК

Синдром	Прояви
Алергічний	Алергічні прояви на шкірі та зі сторони органів дихання
Бронхоспастичний	Бронхоспазм, явища обструктивного бронхіту
Гематологічний	Помірно виражена гіпохромна анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія. Утворення метгемоглобіну та явища гемолітичної анемії
Дегенеративно-дистрофічний (кардіоміопатія)	Збільшення розмірів серця, порушення його функції з розвитком серцевої недостатності
Запальний	Риніт, фарингіт, бронхіт, гастрит, дуоденіт, коліт
Ендокринний	Пригнічення діяльності щитоподібної та статевих залоз, активація глюкокортикоїдної та мінералокортикоїдної активності наднирників
Неврастенічний	Неадекватна реакція на подразнення. Може проявлятися у вигляді безпричинної агресії або плачу, емоційної нестабільності, змін настрою, поведінки, сну
Нейроциркуляторна дистонія	В основному за кардіальним типом
Неопластичний	Поліпоз прямої кишки
Поліневритичний	Поліневрит кінцівок

**Інтоксикації ПКК**

**Патогенез**

ПКК за своїм основним патогенетичним механізмом дії наближаються до ФОС та є прямими інгібіторами холінестерази. Вони мають мускариноподібний та нікотиноподібний ефекти. Враховуючи нестійкість утвореного комплексу, холінестераза при отруєнні ПКК здатна до спонтанної реактивації. Основні ланки патогенезу отруєння ПКК представлені на рисунку 1.

ПКК притаманна ембріотоксична, гонадотропна, тератогенна, мутагенна та канцерогенна дія, більшість з них є активними алергенами.

**Клінічна картина**

Клінічна картина при отруєнні карбаматами зумовлена подразненням парасимпатичної нервової системи. Може розвиватися гостре чи хронічне отруєння.

Гостра інтоксикація характеризується швидким розвитком. Для неї характерні синдроми, наведені у таблиці 3.

Особливістю впливу ПКК на організм людини при гострому отруєнні є їх здатність спричинювати зміни в структурі та функції залоз, що не мають протоків, насамперед щитоподібної залози.

Серед віддалених наслідків гострого отруєння ПКК виділяють:

- розлади функції ендокринних залоз (щитоподібної, надниркових і статевих);
- алергічні захворювання шкіри (дерматит), очей (кон'юнктивіт), легень (бронхіальна астма);
- зниження імунологічної резистентності організму, що супроводжується частими інфекційними захворюваннями різної локалізації;
- гематологічні порушення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія).

Хронічна інтоксикація карбаматами характеризується повільним розвитком, незначними клінічними

проявами. Синдроми хронічної інтоксикації представлені у таблиці 4.

**Інтоксикації ПТКК і ПДТКК**

Ці сполуки також належать до сірковмісних карбаматів. Наявність сірки в них призводить до утворення під час метаболізму в організмі сірковуглецю. Останній спричинює низку патогенетичних і клінічних проявів отруєння ПТКК та ПДТКК.

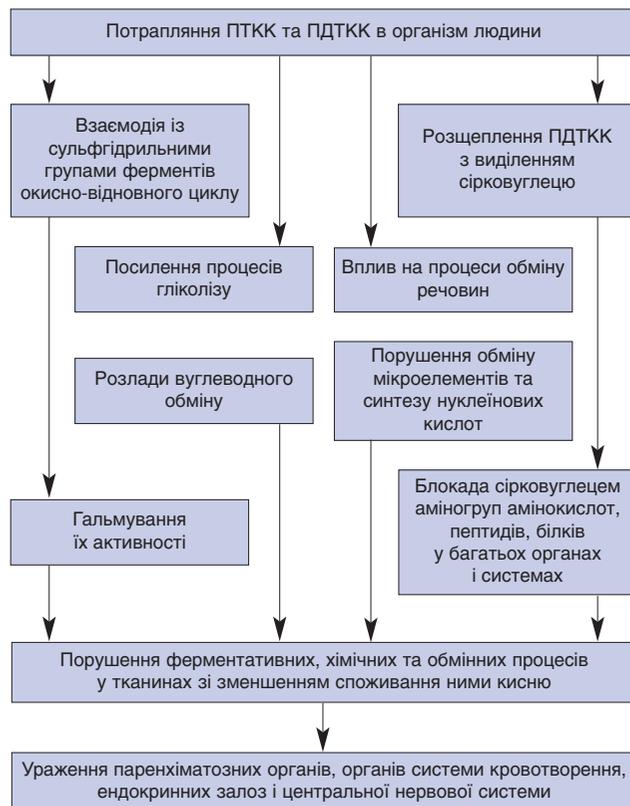


Рис. 2. Патогенез отруєнь ПТКК та ПДТКК

**Патогенез**

Патогенез отруєння цими речовинами достатньо складний і повністю не вивчений. Один із можливих його варіантів представлений на рисунку 2.

**Клінічна картина**

Гостре отруєння ПТКК і ПДТКК характеризується переважно розвитком синдромів, представлених в таблиці 5.

При гострому отруєнні сірковмісними карбаматами в результаті утворення сірковуглецю в процесі метаболізму пестициду в організмі виникає непереносимість алкоголю. Сірковуглець пригнічує активність оксидази, у зв'язку з чим порушується окиснення алкоголю та накопичуються токсичні проміжні продукти, зокрема ацетальдегід. У такому випадку при вживанні алкоголю раптово погіршується загальний стан. Виникають головний біль та біль за грудниною стискаючого характеру, що супроводжується гіперемією шкіри та профузним потовиділенням.

Клінічну картину хронічного отруєння ПТКК та ПДТКК формують синдроми, представлені в таблиці 6.

**Діагностика**

У перші години після отруєння карбаматами відмічається зниження активності холінестерази у крові з тенденцією до її спонтанної реактивації.

Диференціальна діагностика отруєнь ПТКК повинна в першу чергу здійснюватися з отруєннями ФОС. Дані представлені в таблиці 7.

**Лікування**

При гострій інтоксикації ПТКК показане проведення комплексу заходів невідкладної допомоги, аналогічне тому, що проводиться при отруєнні ФОС («Острые и неотложные состояния в практике врача», 2007, №5, С. 46–49). Обов'язковим є використання антидотної та симптоматичної терапії.

В якості антидоту при отруєнні ПТКК рекомендується холінолітик атропін. При легкому ступені отруєння вводять внутрішньом'язово 1–2 мл 0,1% розчину атропіну сульфату, при більш виражених формах доза може бути збільшена до 5 мл, які вводять внутрішньовенно. Ін'єкції повторюють через кожні 5–10 хвилин до покращення стану. Критеріями покращення стану є зникнення явищ бронхореї, міозу. На відміну від отруєння ФОС передозування атропіну (сухість слизових оболонок, тимчасові порушення зору) є небажаним і навіть небезпечним, а застосування реактиваторів холінестерази — недоцільним.

При гострих отруєннях сірковмісними карбаматами (ПТКК та ПДТКК) в якості антидотів застосовують донатори сульфгідрильних груп — унітіол або натрію тіосульфат. Крім того, призначають аскорбінову кислоту, вітаміни групи В, глутамінову кислоту, кокарбоксілазу, а також цистеїн і метіонін для більш швидкого відновлення SH-груп ферментів.

Надалі в усіх випадках отруєння карбаматами здійснюється симптоматична терапія: внутрішньовенне введення 20 мл 40% розчину глюкози, введення 5 мл 5% розчину аскорбінової кислоти, вітамінів групи В. Призначають серцеві засоби — 1 мл 10% розчину кофеїну, 2 мл 25% розчину кордіаміну, кисень, карбоген.

При хронічній інтоксикації ПТКК антидотну терапію холінолітиками необхідно поєднувати з вітамінотерапією, седативними засобами та фізіотерапією і лікувальною фізкультурою. Призначають також спазмолітики, гепатопротектори, десенсибілізуючі препарати, стимулятори

**Таблиця 5. Основні клінічні синдроми при гострих ураженнях ПТКК та ПДТКК**

Синдром	Прояви
Алергічний	Алергічні прояви на шкірі (дерматоз), зі сторони очей, дихальних шляхів
Аритмічний	Тахікардія
Астеновегетативний	Загальна слабкість, профузне потовиділення
Больовий	Головний біль та біль у животі
Бронхообструктивний	Тахіпноє, задишка у стані спокою
Галюцинаторний	Стан за типом наркотичного з мареннями та галюцинаціями
Гематологічний	Гемолітична анемія, метгемоглобінемія, сульфгемоглобінемія, агранулоцитоз, еозінопенія, гіпохромна анемія, тромбоцитопенія
Гіпертермічний	Підвищення температури тіла
Гіпоталамічний	Пароксизмальні кризи з ангіоспастичними проявами
Диспепсичний	Нудота, блювання, пронос
Енцефалопатії	Нерво-психічні розлади з явищами парезу, паралічу та вираженою вегетосудинною недостатністю
Запальний	Риніт, ларингіт, трахеїт, бронхіт, кон'юнктивіт
Мієлодепресивний	Пригнічення трьох ростків кісткового мозку
Поліневритичний	Вегетативно-сенсорний поліневрит
Специфічне забарвлення шкіри та слизових оболонок	Голубувате забарвлення шкіри та склер, гіперемія шкіри
Токсична кома	Стан збудження, що змінюється сплутаністю свідомості

**Таблиця 6. Основні клінічні синдроми при хронічних ураженнях ПТКК та ПДТКК**

Синдром	Прояви
Запальний	Ринофарингіт, ларингіт, бронхіт
Бронхообструктивний	Хронічний обструктивний бронхіт, професійна бронхіальна астма
Гематологічний	Гіпохромна та гемолітична анемія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, метгемоглобінемія
Гіперацидний	Гіперацидний гастрит
Виразково-некротичний	Виразки дванадцятипалої кишки
Дегенеративно-дистрофічний	Атрофічні зміни слизових оболонок, міокардіодистрофія, кардіоміопатія
Дискінетичний	Дискінезії жовчовивідних шляхів та товстого кишечника
Ендокринний	Гіпертиреоз та інші нейроендокринні розлади
Запальний	Дуоденіт, коліт, гепатит
Нейроциркуляторна дистонія	В основному за кардіальним типом
Неврастенічний	Неадекватна реакція на подразнення
Неопластичний	Поліпоз прямої кишки
Поліневритичний	Поліневрит кінцівок, парез черепних нервів

**Таблиця 7. Критерії диференціальної діагностики при отруєнні карбаматами та ФОС**

Критерій	Карбамати	ФОС
Активність холінестерази	Зменшується у перші години після отруєння з тенденцією до спонтанної реактивації	Значно знижується, зниження зберігається тривалий час. Відновлення активності за допомогою реактиваторів холінестерази
Зміни на шкірі	Виражені	Відсутні
Утворення метгемоглобіну	+	–

Таблиця 8. Медичні огляди при роботі з карбаматами

№ за/п	Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища і трудового процесу	Періодичність оглядів у лікувально-профілактичному закладі	Фах лікарів, що беруть участь у медичних оглядах	Лабораторні, функціональні та інші дослідження	Медичні протипоказання (на доповнення до загальних медичних протипоказань)
2.2.4	Похідні карбамінових кислот (каратан, авадекс, дихлоральсечовина, метурин, бенлат, фундазол, десмедифам, фенмедифам, карбендозим, фенурон, севін <sup>А</sup> , манеб <sup>А</sup> , дикрезил, ялан, ептам, карбатіон <sup>А</sup> , цинеб <sup>А</sup> тощо)	Один раз на рік	Невропатолог Дерматолог Оториноларинголог Офтальмолог	Загальний аналіз крові Визначення ретикулоцитів, тілець Гейнца, метгемоглобіну, білірубину та АЛТ*, активності холінестерази* Аналіз сечі	Хронічні захворювання гепатобіліарної системи** Алергічні захворювання, у тому числі шкіри Хронічні захворювання периферичної нервової системи Поширені дистрофічні розлади верхніх дихальних шляхів Хронічні захворювання переднього відрізка ока Хронічні захворювання бронхолегеневої системи** Вміст гемоглобіну менше 120 г/л у жінок і 130 г/л — у чоловіків Хронічні захворювання нирок**

Примітки: \* — проведення цього дослідження обов'язкове при попередньому медичному огляді та за показаннями при періодичному; \*\* — за наявності захворювання питання про професійну придатність вирішується індивідуально з урахуванням його перебігу та стажу роботи; <sup>А</sup> — речовини, що належать до алергенів.

мілопоезу, лужні інгаляції, адаптогени, біостимулятори. Важливе значення має також санаторно-курортне лікування. Своєчасне надання допомоги й активне лікування приводять до зворотного розвитку патологічного процесу.

Лікування хворих із хронічними отруєннями ПТКК і ПДТКК — синдромальне (лужні інгаляції, десенсибілізуючі препарати, гемостимулятори, вітамінотерапія) у поєднанні із введенням сірковмісних амінокислот і препаратів міді.

### Профілактика

При роботі з карбаматами дотримуються загальноприйнятих правил техніки безпеки для запобігання отруєнням цими речовинами. У тих, хто працює з карбаматами, слід досліджувати активність холінестерази у крові. Критерієм припинення контакту з карбаматами є зниження активності цього ферменту на 25% від вихідних значень. Повернення до роботи можливе лише у разі повного відновлення даного показника.

Слід пам'ятати, що до роботи з пестицидами не допускають осіб віком до 18 років, чоловіків віком від 55 років, жінок віком від 50 років, вагітних і жінок, які годують груддю, а також тих, хто переніс інфекційні захворювання або

хірургічні операції протягом останніх 12 місяців. Попередні та періодичні медичні огляди повинні здійснюватися відповідно до чинного наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246, пункту 2.2 «Пестициди», додатку 4, пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» (табл. 8). У ньому передбачені всі види робіт з пестицидами.

### Експертиза працездатності

Здійснюється з урахуванням тяжкості отруєння. Легкі форми гострої інтоксикації зворотні, вони супроводжуються тимчасовою непрацездатністю з поверненням до роботи при нормалізації стану. У разі перенесення тяжких отруєнь при наявності залишкових явищ пацієнт направляється на медико-соціальну експертну комісію для встановлення групи інвалідності або відсотка втрати працездатності через професійне захворювання. У цих випадках подальша робота в умовах дії карбаматів протипоказана.

У разі хронічних отруєнь питання непрацездатності вирішуються індивідуально залежно від тяжкості стану, клінічних ознак інтоксикації та оборотності патологічного процесу.

дайджест

дайджест

дайджест

## Комбинирование амиодарона и эналаприла препятствует структурному ремоделированию

Цель исследования состояла в изучении зависимости между отдаленной эффективностью терапии амиодароном (100–200 мг/день) в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом (5 мг/день) и развитием структурного ремоделирования предсердия у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП). Для оценки эффективности комбинированной терапии были отобраны 58 пациентов (40 мужчин и 18 женщин; средний возраст — 68 ± 8 лет, средняя длительность заболевания — 43 ± 18 месяцев) с ФП, резистентной к двум или более антиаритмическим препаратам I класса. Они были разделены на две группы: принимающие эналаприл с амиодароном (группа А, n = 25) и получающие только амиодарон (группа В, n = 33).

Выживаемость пациентов без рецидива ФП в течение 12 и 24 месяцев в группе А составила 80 и 64%, в группе В — 45 и 30% соответственно (p < 0,05). Доля пациентов с постоянной формой

ФП, несмотря на лечение амиодароном, составила 20% в группе А и 48,5% — в группе В (p < 0,05). В группе В размер левого предсердия (РЛП) был значительно больше после терапии амиодароном (40,2 ± 6,3 мм), чем изначально (35,2 ± 6,6 мм; p < 0,01), тогда как не выявлено значительной разницы в РЛП между начальным и после терапии амиодароном в группе А (39,1 ± 5,0 мм и 41,0 ± 5,0 мм соответственно).

У больных с пароксизмальной ФП ИАПФ, очевидно, усиливает эффективность лечения амиодароном для поддержания синусового ритма и предотвращения структурного ремоделирования предсердия.

*Komatsu T., Ozawa M. et al. Combination Therapy With Amiodarone and Enalapril in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation Prevents the Development of Structural Atrial Remodeling // International Heart Journal, 2008; 49 (4): 435-447*



Н.Н. Спирин, Н.В. Пизова, В.А. Шадрин, В.Ф. Филатов, М.В. Бакучева,  
Ярославская государственная медицинская академия; Клиническая больница №8, г. Ярославль

## Опыт применения кавинтона у больных с лакунарным инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета и артериальной гипертензии

**В** результате эпидемиологических исследований [1–6] установлены основные факторы, ведущие к развитию цереброваскулярной патологии, — от начальных признаков недостаточности мозгового кровообращения до инсультов. Самыми частыми причинами ишемического инсульта являются: атеросклероз магистральных артерий головы, артериальная гипертензия, заболевания сердца, сахарный диабет. Кроме того, к факторам риска развития ишемического инсульта относятся курение, влияющее на антитромботические свойства сосудистой стенки, нарушения липидного обмена, ожирение. По механизму развития выделяют атеротромботический, кардиоэмболический, гемодинамический, лакунарный и гемореологический ишемические инсульты. Лакунарный инсульт, в основе которого лежит окклюзия мелких пенетрирующих артерий атеросклеротической бляшкой или липогиалинозом, наиболее часто встречается у пациентов с артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом.

В настоящее время спектр препаратов с нейропротективным действием достаточно широк, что позволяет подобрать оптимальное лечебное средство каждому больному с учетом индивидуальных особенностей центральной и церебральной гемодинамики, сосудистой реактивности, состояния сосудистой стенки. Одним из препаратов, который позитивно влияет на состояние церебральной гемодинамики, является кавинтон. Он ингибирует фосфодиэстеразу и активирует аденилатциклазу, повышает содержание цАМФ и АТФ, усиливает кровоток, расширяет сосуды мозга, улучшает снабжение его кислородом и переносимость гипоксии. Препарат активирует аэробную утилизацию глюкозы, а также метаболизм норадреналина и серотонина в тканях мозга, уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышенную вязкость крови, способствует деформируемости эритроцитов и блокирует поглощение ими аденозина. Препарат избирательно улучшает гемореологические параметры и микроциркуляцию в головном мозге, уменьшает сопротивление спазмированных сосудов мозга, что предотвращает

феномен «обкрадывания» (нормализует кровоснабжение ишемизированной области). Таким образом, кавинтон обладает вазоактивным, нейропротективным и гемокорректорным действием, что является важным в терапии ишемического инсульта.

Цель работы — исследование эффективности кавинтона у пациентов с сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения.

### Материал и методы

Наблюдали 20 пациентов с лакунарным инсультом, развившимся на фоне сахарного диабета 2-го типа, артериальное давление (АД) у которых не превышало 180/110 мм рт. ст.

В числе обследованных были 14 женщин и 6 мужчин. Среди этих пациентов у 16 имелась артериальная гипертензия, которая в половине случаев была нелеченой до момента поступления в стационар. Средний возраст обследованных составил  $58,4 \pm 11,2$  года. Длительность заболевания сахарным диабетом составляла в среднем  $11,3 \pm 7,6$  года. Индекс массы тела (ИМТ) у 14 больных превышал  $30 \text{ кг/м}^2$ , что указывало на наличие ожирения.

Во всех случаях проводили соматическое и неврологическое обследование с использованием ряда инструментальных методов. Оно включало обязательное проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) для верификации характера острого нарушения мозгового кровообращения до начала лечения, изучение церебральной гемодинамики с помощью ультразвуковой доплерографии экстра- и интракраниальных артерий по показателям линейной скорости кровотока (ЛСК) и средней скорости кровотока (ССК).

Всем больным дважды проводилось суточное мониторирование АД (СМАД): монитор устанавливался между 9 и 10 часами, регистрацию АД проводили с интервалами в 15 минут днем и 30 минут во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Продолжительность мониторирования составляла 24 часа. По данным мониторирования рассчитывали усредненные показатели

систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в течение суток, в дневные и ночные часы, среднего АД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Степень выраженности головной боли и субъективная оценка изменения состояния определялись по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а повседневная активность — по индексу BARTELL на 1, 3, 10 и 21-й дни лечения. При этом выполнение той или иной деятельности ранжировалось следующим образом: невозможность выполнения задания — 0 баллов, необходимость посторонней помощи при выполнении задания — 5, полная независимость в выполнении задания — 10.

Кроме того, в процессе нейропсихологического тестирования оценивали когнитивные нарушения. Для этой цели применяли пробу Шульте, «мнестические тесты» (память на числа и серийный счет) при исследовании кратковременной зрительной памяти, ее объема и точности, а также тест «память на числа» с фиксированием количества ошибок.

Кавинтон всем больным назначали в течение первых суток от момента развития ишемического инсульта ежедневно в виде внутривенных капельных инфузий препарата в дозе 20 мг в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10 дней. Дальнейшее лечение продолжалось таблетированной формой кавинтон форте в дозе 10 мг 3 раза в сутки в течение 2 месяцев.

Исключалась терапия иными вазоактивными, ноотропными, антиагрегантными препаратами. В качестве гипотензивной терапии пациентам, не получавшим ранее антигипертензивных средств, в утренние часы назначали диротон (8 больных) в начальной дозе 10 мг/сут. Другие пациенты в качестве гипотензивной терапии также получали препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

## Результаты и обсуждение

Субъективная оценка результатов лечения больных по ВАШ показала, что как «хорошие» и «отличные» результаты оценили 18 (90%) пациентов и как «удовлетворительные» — 2 (10%). При оценке степени выраженности головной боли по ВАШ в 1, 10 и 21-й дни лечения средние фоновые балльные оценки составили  $3,67 \pm 1,16$  балла,  $3,01 \pm 0,78$  балла и  $1,98 \pm 0,26$  балла соответственно ( $p < 0,05$  между 1-м и 21-м днем). Результаты по индексу BARTELL приведены в таблице 1.

Неврологическое обследование позволило установить положительную динамику в процессе лечения кавинтоном у 75% больных в виде уменьшения степени выраженности парезов и расстройств чувствительности. Наиболее выраженный эффект регистрировался у пациентов, имеющих наряду с сахарным диабетом артериальную гипертензию.

При оценке умственной работоспособности в пробе Шульте наблюдалось достоверное уменьшение времени работы с таблицами на 21-й день от момента развития инсульта по сравнению с исходным днем. К 21-му дню лечения кавинтоном выявлялось уменьшение ( $p < 0,05$ ) количества ошибок при серийном счете, снижение количества ошибок при запоминании чисел и повышение темпа выполнения задания. У пациентов наблюдалась положительная динамика показателей корректурной пробы, что отражало улучшение способности обследуемых концентрировать внимание (табл. 2).

Изучение динамики экстра- и интракраниального кровотока показало позитивное влияние кавинтона на церебральную гемодинамику (табл. 3). Увеличение ЛСК по

общим сонным артериям (ОСА), внутренним сонным артериям (ВСА) и средним мозговым артериям (СМА) и ССК по позвоночным артериям (ПА) после курса кавинтона отмечалось как в стенозированных, так и в интактных артериях, в среднем на 21-й день лечения. Общая картина церебральной гемодинамики имела тенденцию к улучшению во всех группах. Однако различия между первым обследованием и на 21-й день не достигали степени статистической достоверности.

Результаты СМАД приведены в таблице 4. Достоверных изменений ЧСС в обеих группах на фоне лечения не отмечено.

Таблица 1. Динамика индекса BARTELL, баллы

Деятельность	Дни лечения			
	1-й	3-й	10-й	21-й
Питание	3,5	4	7,5	9
Прием ванны	—	—	—	3,5
Личный туалет	1,25	1,75	3,25	4,5
Одевание	4,25	4,5	6,75	7,5
Контроль дефекации	7,5	7,5	8,25	8,5
Контроль мочеиспускания	8,5	8,5	10	10
Пользование туалетом	5,75	6,5	7,75	9
Переход со стула на кровать	10	10,75	13,25	14,5
Передвижение	—	10	12	14
Подъем по лестнице	—	—	7,5	8,25
Итого	5,82	6,69	8,47	8,88

Таблица 2. Результаты оценки состояния когнитивных функций

Нейропсихологический тест	До лечения	21-й день лечения	p
Проба Шульте, мин	$49,8 \pm 3,37$	$40,62 \pm 1,07$	$< 0,05$
Серийный счет, число ошибок	$2,64 \pm 0,51$	$1,08 \pm 0,59$	$< 0,05$
Память на числа, число ошибок	$7,64 \pm 0,78$	$5,06 \pm 0,62$	$< 0,05$
Корректурная проба, число ошибок	$4,36 \pm 1,07$	$2,13 \pm 0,84$	$< 0,05$

Таблица 3. Показатели ЛСК и ССК, см/с

Сосуд	До лечения	На 21-й день лечения
<b>ОСА</b>		
Правая	$59,5 \pm 14,7$	$71,4 \pm 17,6$
Левая	$52,3 \pm 11,4$	$59,7 \pm 9,7$
<b>ВСА</b>		
Правая	$54,3 \pm 11,1$	$62,1 \pm 8,9$
Левая	$61,2 \pm 10,3$	$67,6 \pm 13,6$
<b>СМА</b>		
Правая	$66,4 \pm 22,3$	$69,8 \pm 21,5$
Левая	$74,3 \pm 19,2$	$77,8 \pm 18,6$
<b>ПА</b>		
Правая	$29,7 \pm 14,2$	$34,5 \pm 13,2$
Левая	$30,1 \pm 11,5$	$35,2 \pm 12,5$

Таблица 4. Результаты СМАД в ходе лечения

Показатель, мм рт.ст.	До лечения	10-й день лечения	21-й день лечения	p
САД 24	$157,8 \pm 9,1$	$151,8 \pm 8,63$	$146,8 \pm 7,74$	—
ДАД 24	$92,3 \pm 4,61$	$90,3 \pm 5,1$	$86,4 \pm 3,92$	—
САДд	$166,02 \pm 8,9$	$159,4 \pm 8,3$	$151,71 \pm 7,83$	0,05
ДАДд	$98,91 \pm 5,1$	$96,2 \pm 4,19$	$82,6 \pm 3,87$	0,05
САДн	$144,3 \pm 7,43$	$139,3 \pm 5,82$	$133,6 \pm 4,92$	0,05
ДАДн	$82,81 \pm 3,67$	$80,16 \pm 3,19$	$74,6 \pm 5,4$	—

Примечания: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, 24 — среднесуточное значение, д — среднее дневное, н — среднее ночное.

В тех случаях, когда проводили терапию не только кавинтоном, но и диротонном, было выявлено снижение среднесуточных показателей как систолического, так и диастолического АД (близкое к достоверным), а также достоверное снижение усредненных показателей систолического и диастолического АД в течение дня и усредненного показателя диастолического АД ночью к 21-му дню терапии.

Таким образом, в ходе проведенного исследования подтверждено положительное клиническое действие кавинтона при лакунарном инсульте. Установлено, что в острейший период ишемического инсульта 10-дневный курс внутривенных инфузий кавинтона с последующим приемом таблетированных пролонгированных форм в сочетании или без гипотензивных средств приводит к улучшению состояния больных как по субъективным, так и по объективным данным. Эффективным оказалось и влияние кавинтона в сочетании с диротонном, в том числе по показателям состояния центральной и церебральной гемодинамики.

Осложнений в процессе лечения не отмечалось. Побочные эффекты отсутствовали, включая «синдром обкрадывания». Это подтверждает безопасность терапии кавинтоном у пациентов с лакунарным инсультом на фоне сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии.

Динамика результатов нейропсихологического тестирования у наших пациентов также указывает на положительное влияние препарата на фоне адекватной гипотензивной и сахаропонижающей терапии, что и отражает нейропротективное действие кавинтона.

### Литература

1. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // Журн. неврологии и психиатрии, приложение «Инсульт». — 2001. — № 1. — С. 34–40.
2. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: состояние проблемы. Неотложные состояния в неврологии // Всероссийское рабочее совещание неврологов России: Тр. — Орел—М., 2002.
3. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб, 1995.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
5. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатное П.Р. Лечение и профилактика ишемического инсульта — достижения и перспективы // Неотложные состояния в неврологии. — Орел—М., 2002. — С. 13–21.
6. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторинг артериального давления в кардиологии. — М.: Рус. врач, 1998. — 51 с.

\*\*\*

дайджест

дайджест

дайджест

## Прогноз при желудочковых аритмиях, провоцируемых нагрузочным тестом, зависит от морфологии комплекса QRS

Прогностическое значение желудочковых аритмий, возникающих при стресс-тесте с физической нагрузкой (ЖАФН), остается противоречивым. Не исключено, что прогноз зависит от морфологии желудочковых комплексов аритмии. В частности, нарушения ритма, возникающие в выходном тракте правого желудочка и, соответственно, имеющие форму блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), считаются обычно доброкачественными. Напротив, желудочковые нарушения ритма с блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) могут иметь более неблагоприятный прогноз. Для выяснения связи между морфологией ЖАФН и последующей смертностью ученые клиник Brigham и Women's Hospital (Бостон, США) провели ретроспективное когортное исследование. В анализ включались данные пациентов, которым в 2001–2006 годах выполнялись тесты на тредмиле. ЖАФН определялась как желудочковые куплеты, триплеты или многофокусная желудочковая эктопия, связанные с физической нагрузкой, то есть возникающие во время ее и/или в период восстановления. Всего для анализа были отобраны 585 больных с ЖАФН и 2 340 пациентов без ЖАФН, соответствующих им по возрасту, полу, факторам риска: средний возраст — 63 года, женщин в группах — 28%, частота установленной коронарной болезни сердца — 32%, гипертензии — 57%, гиперлипидемии — 57%, сахарного диабета — 18%. По результатам стресс-теста группы с и без ЖАФН были схожи по пиковому систолическому артериальному давлению (173 против 172 мм рт.ст.;  $p = 0,71$ ) и продолжительности нагрузки (7,5 против 7,4 минуты;  $p = 0,63$ ). Однако максимальная частота сердечных сокращений была несколько ниже в группе ЖАФН (134 против 138 в минуту;  $p = 0,005$ ), что, вероятно, связано с более ранним прекращением теста в группе ЖАФН. У большинства (79,8%) обследованных не отмечено ишемических изменений на электрокардиограмме. У 14,3% пациентов результаты не могли быть оценены однозначно, у 5,9% больных выявлены ишемические смещения сегмента ST. ЖАФН были зарегистрированы только во время нагрузки в 47% случаев, во время нагрузки и в период восстановления — в 26,8%, только в период восстановления — в 16,9% случаев.

Всего за время наблюдения после стресс-теста (в среднем — 24 месяца) зарегистрировано 74 (2,5%) случая смерти: 31 — в группе ЖАФН и 43 — в группе без ЖАФН (5,3% против 1,8%;  $p < 0,001$ ). Худшая выживаемость отмечена у пациентов с морфологией ЖАФН по типу БПНПГ или полиморфной эктопией (смертность — 6,8 и 8,3% соответственно; оба  $p < 0,001$  с контролем). Однако прогноз при ЖАФН по типу БЛНПГ не отличался от такового у лиц без ЖАФН (2,5%;  $p = 0,93$ ). Среди пациентов без установленной коронарной болезни сердца ЖАФН по типу БПНПГ увеличивала риск смерти в 2,7 раза в сравнении с группой больных без ЖАФН (отношение рисков — 2,73;  $p < 0,001$ ), в то время как ЖАФН по типу БЛНПГ — нет (отношение рисков — 0,82;  $p = 0,72$ ). Тем не менее, не все случаи ЖАФН по типу БЛНПГ были доброкачественными и, напротив, не все пациенты с ЖАФН по типу БПНПГ имели высокий риск смерти. Время появления ЖАФН (только во время физической нагрузки, во время нагрузки и в период восстановления, только в период реституции) не было связано со смертностью (4,4; 5,7 и 5,1% соответственно).

Таким образом, морфологическая характеристика комплекса QRS при ЖАФН может дать ценную прогностическую информацию. Желудочковая эктопия в виде БПНПГ или с полиморфными комплексами QRS связана с большей смертностью. Напротив, морфология ЖАФН по типу БЛНПГ имеет лучший прогноз, сходный с таковым у пациентов без ЖАФН. Вполне вероятно, что включение в предшествующие исследования больных с доброкачественными ЖАФН по типу БЛНПГ могло исказить полученную прогностическую информацию.

*Eckart R.E., Field M.E., Hruczkowski T.W. et al. Association of Electrocardiographic Morphology of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmia with Mortality. Ann Intern Med. October 7, 2008; 149: 451–460.*

Обзор статьи подготовлен интернет-журналом MedMir.com  
«Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке»  
[www.medmir.com](http://www.medmir.com)

Ф.С. Глумчер,

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г.Киев

# Анестезиологическое обеспечение у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы

## Анестезиологическое обеспечение у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ) являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у хирургических больных, особенно у пациентов старшей и гериатрической возрастных групп. По данным американских исследователей, около 5–10% всех хирургических больных имеют какую-либо степень ИБС.

### Предоперационный период

*Предоперационный осмотр и оценка анестезиологического риска.* При сборе анамнеза выясняют наличие симптомов ишемии миокарда (давящей боли за грудиной, отдающей в левую руку), частоту и характер боли, препараты, которые использовали для ее купирования. Выясняют наличие острого инфаркта миокарда (ОИМ) в анамнезе, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Определяют характер стенокардии (нестабильная или стабильная) по состоянию в течение предыдущих двух месяцев: увеличению/уменьшению частоты и интенсивности характерной боли, дозе антиангинальных препаратов, причинам возникновения боли (при физической нагрузке или в покое).

Определяют способность пациента выполнять физическую нагрузку и по результатам предварительно судят о резервах миокарда. У 50–70% больных со стенозом коронарных артерий клинических симптомов ишемии миокарда не наблюдают, хотя периоперационная ишемия миокарда возникает у 20–40% пациентов с риском заболеваний сердца и сопровождается 9-кратным увеличением риска развития осложнений со стороны сердца [1].

Факторами, способствующими развитию послеоперационных кардиальных осложнений, являются сердечная недостаточность и коронарные интервенции в анамнезе.

Тяжелым осложнением у больных с ИБС является интра- или послеоперационный ОИМ, который сопровождается высокой летальностью. Особенно высок риск этого осложнения у больных с ИБС, которые в прошлом перенесли ОИМ [2]. Риск зависит от времени, прошедшего после предыдущего ОИМ (табл.1): чем короче период, тем более

Таблица 1. Инцидентность повторного ИМ у хирургических больных [3, 4]

Время после предыдущего ОИМ, месяцы	Инцидентность повторного ИМ у хирургических больных, %		
	Tarhan и соавторы	Steen и соавторы	Rao и соавторы
0–3	37	27	5,7
4–6	16	11	2,3
более 6	5	6	–

высок риск. Даже спустя 6 месяцев после перенесенного ОИМ риск периоперационного развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) примерно в 50 раз больше по сравнению с пациентами, у которых не было ОИМ в анамнезе. Наиболее часто повторные ОИМ возникают в течение 48–72 ч после операции.

Во время предоперационного обследования у больных с ИБС обязательно проводят электрокардиографию (ЭКГ) для исключения острой ишемии миокарда, а также для идентификации остаточных изменений, произошедших после перенесенных ранее эпизодов острой ишемии. Рекомендуют проведение 12-канальной ЭКГ. Следует помнить, что в ранний период ИМ, особенно субэндокардиального, может не быть изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) [5]. Для оценки функции левого желудочка проводят трансторакальную ЭхоКГ или радионуклидное исследование у больных с ОИМ в анамнезе, кардиомегалией, застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), наличием шумов в сердце при аускультации, одышкой неясной этиологии, выраженной гипертрофией левого желудочка. В некоторых случаях для оценки состояния коронарных сосудов проводят коронарную ангиографию и ЭКГ во время физической нагрузки или после введения добутамина. После выполнения тестов решают вопрос о возможности проведения некардиальной операции у больного с ИБС, о необходимости (объеме) предоперационной подготовки и коронарной реваскуляризации.

Важное диагностическое значение имеет определение уровней тропонина и креатинкиназы. Higham и соавторы [6] продемонстрировали, что периоперационное увеличение сыровоточной концентрации кардиальных тропонинов I и T и креатинкиназы-MB является предиктором развития тяжелых осложнений со стороны

сердечно-сосудистой системы, включая кардиальную смерть, в течение трех месяцев после операции.

Если больные с ИБС ранее получали антиангинальную терапию ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты), то ее продолжают накануне операции.

Stevens и соавторы [7] провели количественный систематический обзор для сравнения результатов 21 клинического исследования (3646 пациентов) лекарственных препаратов, применяемых с целью уменьшения кардиальных осложнений у пациентов с ИБС при некардиальных хирургических вмешательствах: в 11 исследованиях использовали  $\beta$ -блокаторы (6 препаратов, 866 пациентов), в 6 — клонидин (клофелин) или мивазерол (614 пациентов), в 3 — дилтиазем или верапамил (121 пациент), в 1 — нитроглицерин (45 пациентов). Уменьшили частоту эпизодов ишемии миокарда  $\beta$ -блокаторы во время операций (7,6 против 20,2% по сравнению с плацебо) и после операций (15,2 против 27,9% по сравнению с плацебо);  $\alpha_2$ -агонисты уменьшили ишемию только во время операций (19,4 против 32,8% по сравнению с плацебо);  $\beta$ -блокаторы уменьшили риск ИМ (0,9 против 5,2 % по сравнению с плацебо). Влияние  $\alpha_2$ -агонистов на риск развития ИМ не было достоверным (6,1 против 7,3 % по сравнению с плацебо). Существенно уменьшили риск кардиальной смерти  $\beta$ -блокаторы (с 3,9 до 0,8 %);  $\alpha_2$ -агонисты достоверно уменьшили риск кардиальной смерти (с 2,3 до 1,1%). Авторы исследования не обнаружили достоверных доказательств эффективности блокаторов кальциевых каналов и нитроглицерина. Наиболее частым неблагоприятным эффектом применения  $\beta$ -адреноблокаторов была брадикардия, которая возникла у 24,5% пациентов, в контрольной группе — у 9,1%.

Накануне выполнения некардиальных операций назначают  $\beta$ -адреноблокаторы больным с ИМ в анамнезе, стенокардией, сердечной недостаточностью, сопутствующим сахарным диабетом, в периоперационный период — пациентам старше 65–70 лет, с высоким уровнем холестерина в крови, злостным курильщикам [8]. У больных с ИБС симпатическая нервная система усиливает функцию сердечной мышцы, активируя  $\beta$ -адренергические рецепторы. Недавние исследования [9] свидетельствуют, что хроническое возбуждение  $\beta$ -адренорецепторов ухудшает состояние пациентов с ЗСН. По данным этих же авторов, блокада  $\beta$ -адренорецепторов обладает антиапоптотическим эффектом и способствует защите миокарда.

Согласно недавнему исследованию [10], у пациентов с ИБС применение  $\beta$ -блокаторов снижает сердечный выброс в меньшей степени, чем предполагали ранее, возможно, поэтому целесообразно использование периоперационной блокады  $\beta$ -адренорецепторов для гемодинамической оптимизации.

Начинают терапию  $\beta$ -адреноблокаторами в течение нескольких дней или недели накануне операции после совместной консультации кардиолога и анестезиолога. Противопоказания к применению  $\beta$ -адреноблокаторов: снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 в 1 минуту, артериальная гипотензия с систолическим артериальным давлением (АД) менее 100 мм рт. ст., блокада проводящей системы сердца, бронхиолоспазм. Наиболее часто рекомендуют прием атенолола, дозу которого подбирает кардиолог, с последним приемом за 30 мин до

операции и продолжением внутривенной терапии (при необходимости) в течение послеоперационных суток и 7 дней после операции. В экстренных ситуациях при развитии острой ишемии миокарда  $\beta$ -адреноблокаторы вводят внутривенно.

Периоперационная терапия  $\beta$ -адреноблокаторами снижает риск госпитальной смерти у пациентов с высоким, но не низким риском, которым выполняют некардиальные операции [11].

Несмотря на наличие кардиопротективного эффекта  $\beta$ -адреноблокаторов, у больных, которые длительное время их применяют, риск периоперационных кардиальных осложнений повышен.

Giles и соавторы [12] провели обзор литературы в целях идентификации исследований, в которых изучали связь между хронической терапией  $\beta$ -адреноблокаторами и периоперационными результатами. После изучения 18 исследований авторы обнаружили, что ни в одном из них не продемонстрирован кардиопротективный эффект хронической блокады  $\beta$ -рецепторов. Оказалось, что у пациентов, хронически получающих терапию  $\beta$ -адреноблокаторами, со значительной долей вероятности повышается риск возникновения ИМ ( $p < 0,05$ ). Эти результаты, как было отмечено выше, отличаются от результатов острого непродолжительного применения  $\beta$ -адреноблокаторов.

Перспективным считают периоперационное применение  $\alpha_2$ -агонистов, поскольку кроме возможного протективного эффекта на миокард препараты этой группы обладают полезными в периоперационный период эффектами — седативным и потенцирующим действие анестетиков. Протекторный эффект клонидина у больных с ИБС изучали Wallace и соавторы [13]. Согласно исследованию инцидентность периоперационной ишемии миокарда существенно уменьшается после приема клонидина, профилактическое назначение клонидина оказывает минимальное воздействие на гемодинамику, его прием в течение 4 периоперационных дней уменьшает послеоперационную смертность в течение 2-летнего периода ( $p = 0,035$ ). Для точных рекомендаций по применению  $\alpha_2$ -агонистов в целях протекции миокарда в периоперационный период необходимы дополнительные исследования.

Значение применения блокаторов кальциевых каналов и нитратов для протекции миокарда у больных с ИБС в периоперационный период, по-видимому, ограничено, хотя если больные принимали их до операции, то терапию не прекращают.

В последнее время появились сообщения [14] об уменьшении частоты периоперационных кардиальных осложнений при периоперационной терапии статинами, в частности аторвастатином.

#### Интраоперационный период

У больных с ИБС премедикация должна обеспечивать глубокую седацию (без гипоксемии и гиперкапнии) и гемодинамическую стабильность. К сожалению, идеальных схем для премедикации у больных с ИБС пока не существует. Выбор лекарственных средств зависит от других сопутствующих заболеваний и гемодинамических показателей в преднаркотический период.

Чаше с целью премедикации используют морфин; рекомендуют скополамин, который предпочтительнее

атропина, так как в меньшей степени вызывает тахикардию; бензодиазепины вводят по необходимости.

Мы имеем положительный опыт клинического применения субгипнотических доз пропофола перед доставкой больного в операционную. При неадекватном контроле артериальной гипертензии так же, как у больных с ГБ, возможна внутривенная инфузия нитратов под контролем АД и ЧСС во время доставки в операционную.

У больных с ИБС при выборе анестезиологической тактики учитывают, прежде всего, функциональные резервы левого желудочка, доставку и потребление кислорода миокардом. Потребность миокарда в кислороде зависит от ЧСС, системного АД, сократимости миокарда, желудочкового объема, а доставка — от коронарной перфузии и содержания кислорода в артериальной крови. Максимально избегают тахикардии, снижения систолического АД, гипоксемии, систолической гипертензии, так как эти состояния сопровождаются повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарной перфузии.

По данным Sander и соавторов [15], инцидентность тяжелых кардиальных осложнений у критически больных пациентов с высоким кардиальным риском значительно увеличивалась при ЧСС более 95 в минуту в течение более 12 часов. Стабильность гемодинамических показателей не является абсолютной гарантией профилактики ишемии миокарда, так как в 50% случаев тахикардия или резкие колебания АД не предшествовали ЭКГ-фиксируемой интраоперационной ишемии миокарда [16].

Учитывая вышеуказанные обстоятельства, индивидуально выбирают тактику индукции в наркоз, интубации трахеи и поддержания анестезии. У пациентов с нормальными показателями АД используют для индукции в наркоз внутривенные анестетики в сочетании с опиоидами; с предрасположенностью к гипотензии — натрия оксибутират и кетамин в сочетании с фентанилом; с ИБС и гипертензией — пропофол и бензодиазепины с быстрым подключением ингаляционных анестетиков — изофлюрана, десфлюрана (интубацию трахеи проводят на фоне инфузии нитратов). Становится популярной методика внутривенной инфузии короткодействующего  $\beta$ -адреноблокатора эсмолола в дозе 200 мкг/кг в минуту, применение которого позволяет эффективно контролировать АД и ЧСС.

Для поддержания анестезии у больных с ИБС используют ингаляционные анестетики (изофлюран, десфлюран, севофлюран) в сочетании с опиоидными анальгетиками — фентанилом или ремифентанилом (препарат не зарегистрирован в Украине). Кардиопротективное действие ингаляционных анестетиков позволяет эффективно управлять гемодинамикой и быстро восстанавливать сознание больного после операции. Исключением является галотан, который вызывает депрессию миокарда. При невозможности обеспечения ингаляционной анестезии, например, при отсутствии специального наркозно-дыхательного оборудования или препаратов, альтернативой поддержания анестезии у больных с ИБС является внутривенное использование опиоидов (в качестве анальгетиков), пропофола, натрия оксибутирата, бензодиазепинов (лучше мидазолама), этomidата, в некоторых случаях — кетамина (в качестве гипнотиков).

Для интубации трахеи у больных с ИБС целесообразно использование недеполяризующих миорелаксантов

быстрого действия (например, эсмерона) или сукцинилхолина на фоне недеполяризующих миорелаксантов (эсмерона, норкурона, ардуана). Избегают монотерапии сукцинилхолином по причине его отрицательного влияния на миокард; для поддержания миорелаксации во время операции применяют недеполяризующие миорелаксанты.

Licker и соавторы [17], используя многоканальную трансэзофагальную ЭхоКГ, исследовали механизмы сердечно-сосудистой адаптации в течение острой нормоволемической гемодилюции у больных с тяжелой ИБС. Согласно исследованию у анестезированных пациентов с ИБС умеренная острая нормоволемическая гемодилюция (гематокрит 28–30 %) не влияла на систолическую и диастолическую функции желудочков, желудочковую постнагрузку и сократительную способность миокарда; понижение вязкости крови привело к увеличению ударного объема, что было связано с увеличенным венозным притоком и более значительной кардиальной преднагрузкой (конечнодиастолическим давлением). По-видимому, уровень гематокрита 28–30 % является пороговым у нормоволемических пациентов с ИБС для проведения гемотрансфузии и предоперационной нормоволемической гемодилюции.

При развитии острой ишемии миокарда по данным ЭКГ во время операции экстренно начинают агрессивную терапию — нормализуют показатели ЧСС и АД, вводят  $\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол или эсмолол в дозе 0,2–0,5 мг/кг внутривенно капельно). При повышенном АД без выраженной тахикардии проводят внутривенную инфузию нитроглицерина. Если ишемия миокарда развилась на фоне снижения АД, то проводят адекватное восполнение жидкости и внутривенную инфузию вазоконстрикторов (фенилэфрина, мезатона). При развитии ишемии миокарда контролируют достаточный уровень анальгезии, чтобы ноцицептивная стимуляция не повышала потребность миокарда в кислороде.

Рекомендации АСС/АНА по дооперационной оценке кардиального риска с предложениями S.J. Lustik были внедрены в работу отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИХТ АМН Украины в 2002 году, в результате чего был принят протокол профилактики кардиальных осложнений в сосудистой хирургии.

*Существует ли «идеальная анестезия» для обеспечения операций у больных с ИБС? Увы, однозначного ответа на этот вопрос пока не существует. При выборе метода анестезии анестезиологу следует руководствоваться, прежде всего, здравым смыслом и клиническими представлениями доказательной медицины.*

Не существует корреляции между видом анестезии (общей и регионарной) и вероятностью развития серьезных осложнений. В литературе достаточно данных о сомнительном преимуществе при экстренных операциях регионарной анестезии перед общей.

Кардиолог не может настаивать на выборе определенного метода анестезии, так как анестезиолог несет ответственность за проведение пособия конкретному больному, поэтому выбор метода анестезии является прерогативой анестезиолога, который должен учитывать мнение кардиолога, а не слепо следовать его инструкциям.

На результат анестезиологического обеспечения влияет вид оперативного вмешательства и клинический опыт анестезиолога (скорость реагирования на изменения параметров гемодинамики и умение немедленно откорректировать их).

Тщательный мониторинг интраоперационной гемодинамики и деятельности сердца позволяет избежать, вовремя диагностировать и исправить последствия артериальной гипо- и гипертензии, тахи- и брадикардии, др.

### Послеоперационный период

Ранняя мобилизация пациентов с ИБС в послеоперационный период важна для профилактики дыхательных и тромбоэмболических осложнений. Для профилактики тромбоэмболии легочной артерии, как правило, применяют антикоагулянтную терапию (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин), при этом тщательно подбирают адекватную дозу антикоагулянта, время начала и окончания терапии.

### Анестезиологическое обеспечение у пациентов с гипертонической болезнью

Гипертоническая болезнь — одно из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний у больных хирургического профиля. По данным американских исследователей [18], около 25 % взрослой популяции страдает ГБ, таким образом, эти данные можно экстраполировать на популяцию хирургических больных. По заключению М.Сeki и соавторов [19], артериальная гипертензия является главным фактором риска интраоперационных кардиальных осложнений.

Диагноз ГБ устанавливают, когда в течение 1–2 недель наблюдения показатели АД превышают значения 140/90 мм рт. ст. Стадии ГБ определяют, основываясь на уровне АД и степени повреждения органов (табл.2).

В 90 % случаев артериальная гипертензия носит эссенциальный характер, в 10 % случаев причинами ее возникновения являются: нарушения функции почек, эндокринных желез (феохромочитома, тиреотоксикоз, акромегалия), неврологические расстройства, атеросклероз крупных артерий (систолическая форма артериальной гипертензии), токсикоз беременных, коарктация аорты и др.

### Предоперационный период

*Предоперационные осмотр, оценка анестезиологического риска, обследование.* Предоперационную оценку состояния больного с ГБ основывают на трех базовых положениях: выборе метода премедикации и медикации, оценке функции органов, которые могут повреждаться (сердце, головной мозг, почки), тщательной оценке жидкостного баланса организма.

При сборе анамнеза во время предоперационного осмотра у пациента выясняют уровень контроля и коррекции показателей АД. Если больной регулярно принимает гипотензивные препараты и поддерживает оптимальный индивидуальный уровень АД, то риск развития осложнений

Таблица 2. Стадии гипертонической болезни

Стадия (степень тяжести)	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
1 (легкая)	140–159	90–99
2 (средняя)	160–179	100–109
3 (тяжелая)	180–209	110–119
4 (очень тяжелая)	> 210	> 120

в определенной степени снижается. В случаях плохо контролируемой артериальной гипертензии, при нерегулярном лечении или его отсутствии иногда трудно определить со стратегией и тактикой ведения периоперационного периода.

Прежде всего, обращают внимание на уровень диастолического АД, так как именно этот показатель отражает тонус сосудов. Существуют рекомендации отсрочивать оперативное вмешательство, если его проводят не по ургентным показаниям, при уровне диастолического АД > 110 мм рт. ст. [18], либо > 120 мм рт. ст., хотя не существует доказательств увеличения риска периоперационных осложнений со стороны сердца и сосудов при этих показателях [5]. В 2004 году британские исследователи [20] провели систематический обзор и мета-анализ 30 наблюдательных исследований у хирургических больных с ГБ. Авторы обнаружили, что существует небольшое количество фактов, подтверждающих ассоциацию между систолическим АД при госпитализации < 180 мм рт. ст. и диастолическим АД < 110 мм рт. ст. и периоперационными осложнениями; пациенты с уровнем.

АД при госпитализации, превышающим вышеуказанные цифры, более склонны к периоперационной ишемии, аритмиям и неустойчивости гемодинамики, но исследователи не обнаружили четких свидетельств того, что задержка анестезии и операции у таких пациентов уменьшает периоперационный риск. Авторы рекомендуют не отсрочивать проведение анестезии и операции на основании повышенного дооперационного уровня АД.

В литературе много исследований, проведенных в 1980-х годах и посвященных вопросу снижения риска интраоперационных осложнений, в частности — артериальной гипертензии и ишемии миокарда, у больных с откорригированным уровнем диастолического АД (< 110 мм рт. ст.) до операции [21]. По-видимому, отмену операции и продолжение предоперационной подготовки гипотензивными средствами следует проводить при уровне диастолического АД > 120 мм рт. ст., в остальных случаях отмена операции вряд ли целесообразна, хотя следует учитывать опыт и квалификацию анестезиолога, оснащенность отделения анестезиологии, в частности наркозно-дыхательной аппаратурой и ингаляционными анестетиками.

Для оценки предоперационного риска у больных с ГБ учитывают функциональное состояние сердца, почек, головного мозга и других жизненно важных органов, функция которых страдает в первую очередь при артериальной гипертензии (ОИМ, внутрочерепное кровоизлияние, сердечная недостаточность). Степень гипертрофии и повреждения миокарда левого желудочка является наиболее важным фактором риска кардиальных осложнений во время операции у больных с ГБ [20]. Часто у больных с ГБ следствием гипертрофии левого желудочка является его дисфункция, при этом для поддержания нормального сердечного выброса требуется адекватная преднагрузка, поэтому особенно неблагоприятно протекает дисфункция левого желудочка у больных с гиповолемией. При выраженной дисфункции левого желудочка у больных с ГБ показан инвазивный мониторинг АД и катетеризация легочной артерии [19].

У больных с ГБ более высокий риск развития артериальной гипотензии во время анестезии: в ответ на постоянно повышенный тонус артерий снижается объем сосудистого русла и, соответственно, объем циркулирующей крови, то есть больные с некомпенсированной ГБ изначально находятся в состоянии гиповолемии. Принципиально

важно адекватно оценить состояние больного и выбрать оптимальные тактику предоперационной подготовки и метод анестезии.

Во время предоперационного осмотра анестезиолог должен помнить о «гипертензии белого халата» и знать потенциальные ошибки при измерении АД. Для определения истинного значения дооперационного АД рекомендуют проведение серии измерений компетентным персоналом [20].

Назначают консультацию кардиолога и совместно определяют сроки предоперационной подготовки и методы гипотензивной терапии.

Для лечения ГБ используют: диуретики,  $\beta$ - и  $\alpha_2$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, прямые вазодилататоры, препараты смешанного действия.

В случаях компенсированной ГБ больной перед операцией не должен прекращать проводимую ранее гипотензивную терапию. В литературе практически нет рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, по предоперационной подготовке больных с ГБ, которые не лечились или лечились неэффективно. D.J. Cole и M. Schlunt [18] рекомендуют применение гипотензивных препаратов в зависимости от сопутствующей патологии и возраста (табл.3).

Во многих исследованиях, поддерживающих правило продолжения гипотензивного лечения в течение всего периоперационного периода, продемонстрирована периоперационная гемодинамическая стабильность при адекватной общей анестезии у пациентов, получавших лечение по поводу гипертензии, по сравнению с пациентами, которые не принимали гипотензивные средства [21].

### Интраоперационный период

Целью премедикации у больных с ГБ является седация и стабилизация АД во время доставки в операционную. В течение нескольких лет мы успешно используем методику введения субгипнотических доз пропофола в палате (0,5–0,6 мг/кг) [22], при этом даже в случаях, когда пациент не засыпает, АД остается стабильным во время доставки его

**Таблица 3. Рекомендации по применению гипотензивных средств в зависимости от сопутствующих заболеваний и возраста**

Группа пациентов, заболевание или состояние	Рекомендованные гипотензивные препараты	Гипотензивные препараты, которые рекомендуют не назначать
Пожилые	Диуретики или блокаторы кальциевых каналов	$\beta$ -адреноблокаторы
ЗСН	Ингибиторы АПФ, диуретики	$\beta$ -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем
ИБС	$\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ (особенно после ОИМ и при низкой фракции инъекции)	
Гипертрофия левого желудочка	Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, $\alpha_1$ -адреноблокаторы	Диуретики, прямые вазодилататоры
Сахарный диабет или гиперлипидемия	Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, $\alpha_1$ -адреноблокаторы	$\beta$ -адреноблокаторы, диуретики
ХОЗЛ или болезни периферических сосудов	–	$\beta$ -адреноблокаторы

в операционную. Такая тактика сопровождается незначительным количеством осложнений и вызывает у пациента амнезию о пребывании в операционной. Применение этого метода представляет определенный риск у пациентов старше 65 лет и ослабленных больных, так как введение даже небольших доз пропофола может вызвать у них развитие артериальной гипотензии и нарушения вентиляции. Альтернативой в таких случаях является строго дозированная внутривенная инфузия нитроглицерина во время доставки в операционную или применение при премедикации  $\alpha_2$ -агониста — клонидина (клофелина).

Важен вопрос времени отмены гипотензивных препаратов у больных с ГБ перед операцией, так как, с одной стороны, их внезапная отмена может привести к резкому подъему АД и острой ишемии миокарда, с другой стороны, при продолжении приема во время наркоза может развиваться нестабильность гемодинамики. В большинстве случаев антигипертензивную терапию продолжают до дня операции.

Comfere и соавторы [23] изучили зависимость между выбором времени прекращения хронического приема ингибиторов АПФ и антагонистов подтипа ангиотензиновых рецепторов-1 (ARA) и развитием артериальной гипотензии после индукции в общехирургической популяции пациентов. Авторы ретроспективно изучили 267 пациентов с гипертензией, хронически получающих АПФ/ARA-терапию и перенесших экстракардиальную операцию под общей анестезией. Пациенты принимали дозу АПФ/ARA-терапии утром в день операции или за 24 часа перед операцией; время приема последней дозы регистрировали во время дооперационного интервью. Авторы исследовали медицинский и анестезиологический электронные отчеты по сопутствующим заболеваниям, виду и дозе используемых анестетиков, интраоперационной гемодинамике, объему внутривенных инфузий, периоперационной вазопрессорной поддержке и частоте тяжелых послеоперационных осложнений. Прекращение АПФ/ARA-терапии, по крайней мере за 10 часов перед анестезией, связано с уменьшением риска непосредственной постиндукционной гипотензии.

Сосудистый отек лица и шеи является редким, но потенциально опасным для жизни осложнением, вызванным приемом ингибиторов АПФ. Это состояние требует особого внимания анестезиолога, поскольку может быстро прогрессировать с острой обструкцией верхних дыхательных путей. В литературе описаны 5 случаев сосудистого отека лица и шеи после применения ингибиторов АПФ; все случаи сопровождались тяжелой обструкцией верхних дыхательных путей [24]. Не отменяют, если нет противопоказаний,  $\beta$ -адреноблокаторы перед операцией. Внимательно оценивают целесообразность приема диуретиков, особенно у больных с гиповолемией и гипокалиемией.

Тщательно контролируют показатели АД во время индукции в наркоз и интубации трахеи; проводят профилактику гипертензивной реакции на прямую ларингоскопию и интубацию трахеи. Индукцию в наркоз у больных с ГБ осуществляют введением пропофола, бензодиазепинов (мидазолама), опиоидных анальгетиков (фентанила); не используют кетамин и натрия оксибутират, которые могут способствовать повышению АД.

У больных с нестабильной ГБ на фоне гиповолемии нередко артериальная гипертензия до и во время интубации может перейти в артериальную гипотензию после интубации, чему также способствует проведение искусственной вентиляции легких в режиме гипервентиляции.

При смене положения на операционном столе у таких больных возможно развитие ортостатической гипотензии, поэтому сразу после интубации трахеи больного не поворачивают на живот или бок, а проводят это после контрольного измерения АД.

Основная задача анестезиологического обеспечения у больных с ГБ — максимальное сохранение стабильности оптимальных показателей АД. Наиболее управляемыми гипотензивными препаратами являются внутривенно вводимые нитраты — нитропруссид натрия и нитроглицерин; под их контролем осуществляют индукцию в наркоз у больных с ГБ. Для профилактики выраженной реакции симпатической нервной системы на интубацию трахеи кроме рекомендованных выше мер избегают гипоксии и гиперкапнии при интубации, то есть выполняют эту манипуляцию максимально быстро — в течение 15 секунд.

Для поддержания анестезии у больных с ГБ используют ингаляционные анестетики, которые позволяют наиболее управляемо поддерживать АД при условии отсутствия гиповолемии; в частности, применяют десфлюран, поскольку у него низкая растворимость в крови. Альтернативой ингаляционным анестетикам при проведении тотальной внутривенной анестезии у больных с ГБ является постоянная инфузия нитроглицерина или нитропруссида натрия.

У больных с ГБ возможно проведение нейроаксиальной блокады, но следует помнить о выраженном влиянии этого вида анестезии на симпатическую регуляцию сосудистого тонуса, что может привести к выраженной, плохо купируемой артериальной гипотензии, поэтому спинномозговую и эпидуральную анестезию проводят у пациентов с компенсированной артериальной гипертензией и нормоволемией [19].

Интраоперационные показатели АД поддерживают в пределах менее 20 % от дооперационного уровня, особенно у пациентов с высокими показателями дооперационного АД [20].

Исторически сложилось, что при ГБ контроль фокусировали на показателях диастолического АД. Недавно полученные клинические результаты и данные больших наблюдательных исследований [21] обнаружили более тесную ассоциацию между систолической гипертензией, ИБС и риском инсультов по сравнению с диастолической гипертензией. Разработаны рекомендации агрессивного лечения изолированной систолической гипертензии, особенно у пациентов старше 65 лет. Авторы обнаружили четкую связь между уменьшением эластичности центральных системных артерий и изолированной систолической гипертензией; у пациентов с изолированной систолической гипертензией снижение диастолического АД связано с ухудшением течения болезней артерий, и именно разница между показателями систолического и диастолического АД является ценным диагностическим показателем. Выбор метода обезболивания у таких больных продолжают изучать.

Поддерживают адекватный уровень анальгезии у больных с ГБ, особенно в момент травматических хирургических вмешательств, для предотвращения симпатической стимуляции артериальной гипертензии.

#### Послеоперационный период

Во время экстубации у больных с ГБ также увеличен риск гемодинамической нестабильности, поэтому в некоторых

случаях экстубацию проводят на фоне инфузии нитратов. Некоторые больные с ГБ в ранний послеоперационный период склонны к артериальной гипотензии, поэтому осторожно назначают гипотензивные препараты, особенно если у больного продолжается даже незначительное кровотечение.

#### Анестезиологическое обеспечение у пациентов с болезнями клапанов сердца

Болезни клапанов сердца (митральная и аортальная недостаточность, митральный и аортальный стеноз) диагностируют по данным аускультации, рентгенологических исследований, ЭхоКГ (наиболее эффективный метод).

*Митральный стеноз.* Особенности анестезиологического обеспечения при митральном стенозе заключаются в недопущении синусовой тахикардии, в случаях фибрилляции предсердий — желудочковой тахикардии, увеличения центрального венозного давления за счет перегрузки жидкостью, вазоконстрикторами, опущенного головного конца, гиповентиляции. Частота сокращений желудочков не должна превышать 80 в минуту.

Пациенты, принимающие препараты дигиталиса, продолжают терапию в периоперационный период. В премедикации у больных со стенозом митрального клапана не применяют атропин, предпочтительнее применение скополамина или гликопирролата.

При выборе анестетиков не применяют галотан и тиопентал-натрий по причине их кардиодепрессивного эффекта, кетамин — из-за увеличения сердечного ритма, закись азота (особенно у больных с легочной гипертензией) — из-за увеличения давления в легочной артерии. Для миорелаксации используют недеполяризующие миорелаксанты. Во время операции строго учитывают баланс жидкости для недопущения передозировки и последующего отека легких. Больные с митральным стенозом плохо переносят положение Тренделенбурга.

*Недостаточность митрального клапана.* Во время операции избегают резкой брадикардии, так как значительно снижается сердечный выброс, остро повышается сосудистое сопротивление, применения препаратов, снижающих инотропную функцию; поддерживают нормальный водный баланс.

*Стеноз аортального клапана.* Основные требования к анестезиологическому обеспечению при аортальном стенозе: поддержание синусового ритма, избегание брадикардии и резкого снижения общего периферического сопротивления (ОПСС), оптимизация внутрисосудистого объема. У пациентов с аортальным стенозом одинаково опасны тахикардия (ЧСС > 100 в минуту) и брадикардия (ЧСС < 60 в минуту). Снижение ОПСС сопровождается выраженной гипотензией и уменьшением коронарной перфузии, поэтому ингаляционные анестетики применяют только в низких концентрациях. Восполнение внутрисосудистого объема проводят более либерально, чем при митральном стенозе, но старательно предупреждают развитие гиповолемии. У пациентов с аортальным стенозом во время операции высок риск развития нарушений ритма сердца.

*Недостаточность аортального клапана.* Во время операции состояние может усугубиться нарушением коронарной перфузии, что связано со снижением показателя диастолического АД и характерно для данного порока. Особенности анестезии такие же, как и при митральной недостаточности.

Основные правила проведения анестезии у больных с болезнями клапанов сердца. У пациентов с умеренными клапанными поражениями проводят терапию, направленную на компенсацию сердечной недостаточности до операции. Любое оперативное вмешательство у больных с поражениями клапанного аппарата или протезированными клапанами является показанием для профилактики инфекционного эндокардита.

У пациентов с критическим стенозом или выраженной недостаточностью проводят коррекцию порока до плановой операции. В экстренных ситуациях интраоперационно проводят тщательный мониторинг системной гемодинамики и специфическую терапию. У больных с имплантированными клапанами сердца в периоперационный период проводят антикоагулянтную терапию прямыми антикоагулянтами и осуществляют профилактику инфекционного эндокардита.

**Абсолютные противопоказания к плановым операциям у больных с заболеваниями сердца:** инфаркт миокарда (до 4 недель), декомпенсированная сердечная недостаточность, критический митральный или аортальный стенозы.

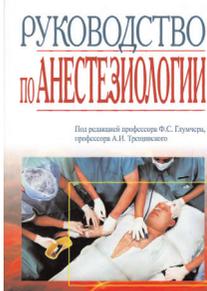
**Относительные противопоказания к плановым операциям у больных с заболеваниями сердца:** инфаркт миокарда (1–6 месяцев), стенокардия, умеренная сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца с цианозом и полицитемией, нарушения гемокоагуляции.

### Анестезиологическое обеспечение у пациентов с застойной сердечной недостаточностью

Каждое полостное травматичное оперативное вмешательство у больных с ЗСН, которая является одним из факторов послеоперационной летальности, представляет угрозу для жизни, поэтому тщательно взвешивают показания к операции и определяют способность больного ее перенести. Анестезию у таких больных проводят только опытные анестезиологи, только отсутствие ошибок является одним из основных условий успешного результата.

Главной особенностью анестезиологического обеспечения у больных с ЗСН является применение анестетиков, минимально влияющих на сердечный выброс и сократимость миокарда. Не применяют анестетики, вызывающие депрессию миокарда (галотан, барбитураты). Дозу ингаляционных анестетиков уменьшают. Перспективным является применение ксенона у таких больных. Несмотря на некоторые отрицательные свойства, в клинической практике часто применяют закись азота. Из внутривенных анестетиков отдают предпочтение натрия оксибутирату и кетамину в сочетании с большими дозами опиоидов (фентанила). По возможности применяют регионарные методы анестезии на фоне незначительной седации, что часто является наиболее предпочтительным вариантом.

Глава из книги «Руководство по анестезиологии» публикуется с разрешения авторов и издательства «Медицина».



Объем – 608 с.,  
тв. обл., цв. ил.,  
цена – 93 грн. 75 коп.

### Издательство «Медицина» предлагает «Руководство по анестезиологии»

Под редакцией профессора *Ф.С. Глумчера*, профессора *А.И. Трещинского*.

Рекомендовано Министерством здравоохранения Украины как учебное пособие для студентов, врачей-интернов высших медицинских учебных заведений III-IV уровней аккредитации, курсантов высших медицинских учебных заведений (факультетов) последипломного образования.

Рецензенты: *И.И. Титов*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии Ивано-Франковского государственного медицинского университета; *А.А. Хижняк*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложных состояний и анестезиологии Харьковского государственного медицинского университета.

В работе над учебным пособием приняли участие ведущие украинские специалисты по анестезиологии. В издании отражены современные мировые тенденции анестезиологического обеспечения, основанные на принципах доказательной медицины. В учебном пособии лаконично представлена история развития анестезиологии, большое внимание уделено предоперационному осмотру, оценке анестезиологического риска, премедикации, фармакологии анестетиков, интубационному наркозу, регионарной анестезии, проблемам профилактики осложнений и ведению послеоперационного периода. Дана характеристика технического оснащения, необходимого для проведения анестезии и контроля состояния больного во время операции. Раздел «Частная анестезиология» посвящен анестезиологическому обеспечению при различных видах операций – нейрохирургических, торакальных, абдоминальных, операциях на сердце, при пересадке органов и др.; сделан акцент на выборе анестезии в зависимости от сопутствующих заболеваний, а также с учетом тяжести состояния и возраста больного.

Издание проиллюстрировано таблицами, схемами, рисунками.

В издательстве «Медицина» из печати также вышла новая книга под редакцией *Ф.С. Глумчера* и *В.Ф. Москаленка* – «Неотложная медицинская помощь». Объем – 664 с., тв. обл., цена – 80 грн.

Учебное пособие написано ведущими специалистами Украины во всех областях медицины согласно новой учебной программе в контексте Болонского процесса. В издании, в соответствии с данными доказательной медицины, представлены этиология, патогенез, основные методы диагностики и лечения больных с сердечно-легочными заболеваниями, острой дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, хирургическими заболеваниями, травматологическими повреждениями, инфекционными болезнями, острыми отравлениями, акушерско-гинекологической патологией, психическими расстройствами и др. Широко освещены теоретические основы гомеостаза организма, в частности водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, без знания которых невозможно определить патологические процессы, обуславливающие вышеуказанные заболевания, а также современные принципы диагностики, лечения и неотложной помощи.

Для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации, врачей-интернов, курсантов и врачей всех специальностей, которые участвуют в оказании неотложной медицинской помощи.

Справки по тел.: (044) 537-63-66; факс: (044) 581-15-67, 235-00-44.

Наш адрес: 01034, г. Киев, ул. Стрелецкая, 28

e-mail: [med@znannia.com.ua](mailto:med@znannia.com.ua)

Банковские реквизиты: Р/с №26000004106801 в ОАО «Сведбанк», г. Киев, МФО 300164, код ЕГРПОУ 32621263

Оптовым покупателям скидки до 20%.



Г.Г. Роцін, Н.І. Іскра, В.Ю. Кузьмін, В.М. Падалка, В.О. Крилюк,  
Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф;  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## Абдомінальний біль: першочергові діагностично-лікувальні заходи

**Г**рупу захворювань черевної порожнини, які мають гострий перебіг і можуть потребувати негайного оперативного втручання, визначають терміном «гострий живіт».

«Гострий живіт» — поняття збірне. До виникнення синдрому гострого живота можуть призвести:

- ушкодження органів черевної порожнини;
- гострі запальні захворювання органів черевної порожнини, у тому числі перитоніт;
- перфорація порожнистого органа;
- механічна кишкова непрохідність;
- гострі порушення мезентеріального артеріального і венозного кровообігу, що призводять до інфаркту кишечника та гангрені і супроводжуються динамічною кишковою непрохідністю;
- внутрішні кровотечі у просвіт травного каналу та в порожнину очеревини;
- гострі запальні процеси у придатках матки, позаматкова вагітність, апоплексія яєчника, перекрут ніжки кісти або пухлини яєчника, некроз міоматозного вузла матки або пухлини яєчника.

### Діагностика

В анамнезі хворого з «гострим животом» можуть бути відомості про: наявність в минулому виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки, нападів ниркової чи печінкової кольок та жовтяниці, що розвилася після них; перенесені операції; порушення випорожнень або сечовипускання. У жінок особливу увагу слід приділити так званому гінекологічному анамнезу (характер менструального циклу й дата останньої менструації, кількість пологів і абортів, наявність гінекологічних захворювань). Збирання анамнезу вимагає певного часу, а також терпіння і наполегливості, що є однією з основних умов правильного й своєчасного розпізнавання небезпечного для життя захворювання, яким є так званий гострий живіт.

Характерним симптомом гострого живота є, насамперед, біль, що з'являється звичайно раптово, іноді серед ніби-то повного здоров'я, і нерідко буває основною, а в деяких випадках — єдиною скаргою хворих. Наявність лише болю у животі може спостерігатися переважно у маленьких дітей, старих людей та при різкому зниженні реактивності й важкій інтоксикації у разі генералізованого перитоніту, що триває не одну годину.

Важливе значення має також визначення шляхів ірадіації болю. Так, при гострому апендициті залежно від розташування відростка (підпечінкове, ретроцекальне, тазове, медіальне) біль може ірадіювати у праву підреберну ділянку, поперекову ділянку зправа, до ділянки сечового міхура та пупка. При перфорації гастродуоденальних виразок біль зазвичай ірадіює у спину, надчеревну ділянку, праву половину ший, при гострому панкреатиті — у лівий реберно-хребтовий кут. Завжди слід з'ясувати, що передувало виникненню больового нападу (фізичне чи психічне навантаження, вживання значної кількості їжі, алкоголю тощо) та чи були аналогічні напади болю у минулому, скільки разів вони повторювалися, чи оглядав хворого при цьому медичний працівник, чи мала місце госпіталізація, який був встановлений діагноз. Необхідно запитати хворого, чи зменшувався біль у процесі розвитку даного захворювання, оскільки поява некрозу у пошкодженому органі супроводжується зменшенням больового синдрому або зникненням больових відчуттів на певний час. Особливо важливою ця обставина є, якщо лікар оглядає пацієнта через відносно тривалий час (6 годин і більше) від початку захворювання.

Слід також пам'ятати, що больовий синдром у черевній порожнині (надчеревній ділянці) може виникати при атиповому перебігу інфаркту міокарда (гастралгічній формі).

Наступним за частотою зустрічальності симптомом після болю при гострому животі є блювота, яка носить рефлекторний характер. Часто хворі вказують на зв'язок блювоти з характером прийнятої їжі, але ця інформація у разі недостатньо повного і всебічного обстеження пацієнта може стати джерелом тяжких і, на жаль, нерідких діагностичних помилок, коли замість гострого живота діагностують харчове отруєння і роблять марні, а іноді шкідливі спроби очищення шлунка й кишечника (клізма, проносні засоби, промивання шлунка). Важливою ознакою, на яку звертають увагу самі хворі, або яка з'ясується в процесі їхнього розпитування, є затримка нормального відходження кишкових газів і випорожнень. У деяких випадках при гострих хірургічних захворюваннях органів черевної порожнини (гострий апендицит у дітей, апендицит із тазовим розташуванням відростка, пневмококовий перитоніт) із самого початку їх розвитку спостерігаються

прискорені рідкі випорожнення, що також може бути причиною неправильної діагностики.

З огляду на всі ці обставини надзвичайно важливим є всебічне й повне об'єктивне обстеження хворого з гострим абдомінальним болем, воно обов'язково повинно включати загальний огляд, огляд живота, його пальпацію, перкусію, аускультацию, ректальне, а у жінок — і вагінальне дослідження. Слід звернути увагу на вираз обличчя пацієнта, забарвлення шкіри й видимих слизових оболонок, пітливість. Вираз обличчя хворого із запущеним перитонітом — страждальницький; бліда шкіра, вкрита холодним потом, — характерна для хворих із проривною виразкою; різка блідість у жінок із внутрішньочеревною кровотечею — для порушення позаматкової вагітності. При гострому холециститі та панкреатиті рано виникає жовтяничне забарвлення склер, однак при цьому обличчя хворого може залишитися рожевим, очі — блискучими, тоді як у черевній порожнині продовжує розвиватися тяжкий процес.

При огляді живота необхідно подбати про достатнє освітлення й добре його оголити, піднявши сорочку пацієнта до сосків і опустивши білизну до середини стегон. Недотримання цих простих правил може призвести до того, що будуть пропущені защемлені пахові або стегнові грижі і т.д. Слід звернути увагу на наявність рубців від операцій або поранень на шкірі передньої черевної стінки, оскільки перенесені в минулому операції на органах черевної порожнини можуть спричинити розвиток злукової кишкової непрохідності. Зменшення рухливості черевної стінки під час дихання, що надзвичайно часто спостерігається при гострих захворюваннях органів черевної порожнини, особливо різко виражене при прориві порожнистих органів.

Наступним кроком є визначення симетричності живота, наявності рівномірного або ізольованого здуття. Пильне спостереження за черевною стінкою дозволяє виявити роздуті петлі кишок, що періодично з'являються, та піднімають її у вигляді валів. Така видима оком перистальтика надзвичайно характерна для кишкової непрохідності.

Пальпацію треба проводити делікатно, без зайвої активності, тому що на всякий необережний дотик до живота навіть здорова людина відповідає скороченням всієї черевної стінки, що легко може ввести в оману. Прощупують живіт рукою, розміщеною горизонтально, починаючи з малоболючих або безболісних ділянок, поступово переходячи до найбільш болючих. У жодному разі не слід пальпувати рукою, розташованою під прямим кутом до поверхні черевної стінки, а також холодними руками.

Пальпація дозволяє виявити дві основні ознаки гострого живота — больову чутливість і м'язову напругу. На ранніх стадіях гострих хірургічних захворювань порівняно рідко вдається пальпаторно визначити пухлини або кишкові інвагінації, частіше — запальні інфільтрати в пізні (1–2 тижня від початку) строки захворювання.

М'язова напруга є одним з найважливіших симптомів гострого живота. Однак у низці випадків напруга м'язів передньої черевної стінки відсутня: при внутрішньочеревних крововиливах, перекрутах кист яєчника та на початкових стадіях кишкової непрохідності — до розвитку перитоніту. Ступінь напруги черевних м'язів часто

прямо залежить від часу розвитку хвороби. Нерідко вона слабо виражена при перитонітах в осіб похилого та старечого віку та у жінок із розтягнутою, в'ялою черевною стінкою після недавніх пологів. Часто напруження м'язів передньої черевної стінки зникає при запущеному перитоніті.

Закінчуючи пальпацію живота, треба оглянути типові для гризових випинань місця (пахові й пупочні кільця, післяопераційні ділянки), щоб виключити наявність защемлених кил.

При раптовому відриві руки, якою пальпують черевну стінку, у разі гострого живота часто виникає різкий біль (симптом Щьоткіна — Блюмберга). Це вказує на залучення очеревини у запальний процес. Про те ж свідчать також різка больова реакція на обережну перкусію черевної стінки кінчиками пальців (перкуторна болючість) і локалізований або розлитий біль у животі при покахикуванні (кашльовий симптом).

Перкусія живота дозволяє виявити притуплення у бокових його відділах, що змінюється під час зміни положення тіла хворого й може бути викликано скупченням крові або запального ексудату в черевній порожнині. За допомогою перкусії також діагностують симптом пневмоперитонеума (скупчення повітря у черевній порожнині), зумовлений надходженням повітря з порожнистих органів живота при їх розривах або перфорації. У цих випадках відзначається зникнення притуплення перкуторного звуку відповідно зоні розташування печінки («зникнення печінкової тупості»). Голосний тимпаніт над обмеженою ділянкою живота, тим більше над обмеженим випинанням (хоча б незначним), може свідчити про непрохідність кишечника.

Шляхом аускультативного живота можна виявити посилену перистальтику кишечника, часто на обмеженій ділянці, або повну відсутність кишкових шумів протягом тривалого часу. Перше — притаманне механічній кишковій непрохідності, другий симптом спостерігається при паралітичному ілеусі (тривалому перитоніті, гострому панкреатиті, нирковій коліці з рефлекторним здуттям живота та відсутністю кишкової перистальтики).

Обстеження хворого з підозрою на гострий живіт повинно завершуватися обов'язковим ректальним і вагінальним (у жінок) дослідженням. Ректальне дослідження дозволяє виявити патологічні утворення в малому тазу, що дають клініку гострого живота й зовсім недоступні дослідженню через черевну стінку (пухлини матки, кісти яєчника, пухлини прямої кишки, калові камені й кишкові інвагінації). Крім того, різкий біль у ділянці передньої стінки прямої кишки й заднього простору Дугласа в жінок свідчить про залучення у процес тазового відділу очеревини, а нависання цих відділів та їх тістоподібна консистенція — про скупчення в малому тазу запального, іноді гнійного ексудату або крові при внутрішньочеревних крововиливах. Під час проведення ректального дослідження вводити палець у пряму кишку треба повільно й дуже обережно. Рукавичка має бути рясно змащена жиром або вазеліном для того, щоб максимально зменшити біль при розтягненні анального кільця.

Типові для гострого живота симптоми (біль, блювота, затримка дефікації, напруга черевної стінки) не є патогномонічними ознаками гострих хірургічних захворювань черевної порожнини. У рідких випадках вони

можуть спостерігатися і при патології інших органів — не тільки черевної порожнини, але й розмішених позаочеревинно. Однак при цьому часто може бути виявлена невідповідність між напругою черевної стінки і хворобливістю при пальпації. При різкій напрузі хворобливість носить поверхневий характер і може навіть трохи зменшуватися при глибокій пальпації. Незважаючи на сильний біль, хворі зберігають рухливість, що є диференційно-діагностичною відмінністю позаочеревинних захворювань із абдомінальною симптоматикою від гострого живота.

Треба пам'ятати, що випадки, що симулюють гострий живіт, зустрічаються набагато рідше за гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини. Їхне розпізнавання нерідко стає можливим тільки в умовах стаціонару, після спеціальних досліджень. Тому ще раз акцентуємо увагу на необхідності ретельного повного і всебічного обстеження кожного хворого з діагнозом гострого живота.

В умовах долікарської допомоги хворі з підозрою на гострий живіт повинні бути негайно госпіталізовані в хірургічне відділення. Під час госпіталізації їм ні в якому разі не можна вводити наркотичні засоби.

### Лікувальні заходи

Лікування при гострому животі передбачає, насамперед, хірургічне втручання щодо ушкоджень і захворювань органів черевної порожнини і своєчасне проведення протишокових заходів.

Докладніше зупинимося на лікуванні перитоніту.

Розлитий гнійний перитоніт — абсолютне показання до екстреного хірургічного втручання.

Завдання, які мають бути виконані під час операції з приводу розлитого гнійного перитоніту, — усунення джерела інфікування черевної порожнини; видалення ексудату й інфікованого матеріалу (фібринові плівки); механічне очищення (промивання) черевної порожнини розчинами антисептиків; декомпресія кишечника; адекватне дренивання черевної порожнини; надійне закриття післяопераційної рани.

У переважній більшості хворих як операційний доступ використовують серединну лапаротомію, він відрізняється малотравматичністю і дає можливість хірургу провести адекватну ревізію органів черевної порожнини.

У разі, якщо причиною перитоніту є орган, що може бути вилучений (хробакоподібний відросток, жовчний міхур), і технічні умови дозволяють це зробити, джерело інфекції із черевної порожнини доцільно забрати радикально. При перфорації порожнистого органа найчастіше виконують ушивання перфоративного отвору, тим більше, якщо з моменту перфорації минуло більше 6 годин і можна чекати масивного бактеріального забруднення черевної порожнини. При розриві дивертикула або ракової пухлини ушивання дефекту органа, як правило, є нездійсненним. У цьому разі показана резекція ураженого органа або накладення розвантажувальної колостоми. При післяопераційному перитоніті, спричиненому неспроможністю швів раніше накладеного анастомозу, як правило, не вдається вшити дефект в анастомозі внаслідок виражених запально-інфільтративних змін в оточуючих тканинах, тому частіше доводиться обмежуватися підведенням двоканальної дренажної трубки до отвору для аспірації кишкового

вмісту, тампонуванням даної ділянки для ізоляції вогнища інфекції від інших відділів черевної порожнини або виведенням самого анастомозу із черевної порожнини у підшкірну клітковину або на шкіру передньої черевної стінки.

Черевну порожнину ретельно висушують за допомогою електровідсмоктувача і марлевих серветок, видаляють пухкі нальоти фібрину, потім промивають розчином антисептичної речовини: діоксидином, фурациліном.

Декомпресію кишечника здійснюють шляхом проведення в тонку кишку через рот довгого двоканального зонда із множинними отворами або зонда через пряму кишку з наступною аспірацією вмісту кишечника та газу. Після завершення декомпресії кишечника в корінь брижів вводять 100–120 мл 0,25% розчину новокаїну для зменшення болісних відчуттів у післяопераційний період і запобігання його парезу. Після цього починають дренивати черевну порожнину.

При розповсюдженому гнійному перитоніті необхідно дренивати черевну порожнину 4–5 товстими дренажами. Їх розташовують наступним чином: у правому підпечінковому просторі, лівому піддіафрагмальному, правому латеральному каналі та у порожнині малого тазу. Всі дренажі виводять через окремі проколи передньої черевної стінки (контрапертури). У черевній порожнині залишають 6–8 мікроіригаторів для регіональної антибактеріальної терапії.

Для запобігання нагноєння післяопераційної рани у підшкірній клітковині залишають тонкий дренаж із безліччю отворів для аспірації раньового вмісту і промивання підшкірної клітковини розчинами антисептиків.

Якщо під час операції виявлено розлитий гнійний перитоніт і джерело інфекції вилучене, необхідно проводити перитонеальний лаваж. Антибактеріальна терапія включає в себе введення антибіотиків у черевну порожнину через мікроіригатори і парентеральне їх застосування.

Боротьбу з паралітичною непрохідністю кишечника починають уже на операційному столі (декомпресія кишечника, введення новокаїну в корінь брижів). Після операції хворому 2–3 рази на день видаляють шлунковий вміст, а якщо його кількість досить велика (більше 1 л), через ніс у шлунок вводять тонкий зонд для постійної декомпресії верхніх відділів травного каналу. Крім того, проводять стимуляцію моторики кишечника. Для цього найчастіше використовують прозерин (інгібітор холінестерази), нашірну електростимуляцію кишкової діяльності. Гнітюча дія токсинів на моторику кишки усувається завдяки відповідній дезінтоксикаційній і инфузійній терапії.

Важливими завданнями є корекція кислотно-лужного стану, водноелектролітного балансу, відновлення крововтрати.

Значно покращує якість надання невідкладної медичної допомоги хворим із абдомінальним боєм використання уніфікованих протокольних схем, одна з яких представлена на рисунку.

Причиною абдомінального болю можуть бути і функціональні розлади, до яких значно підсилилася увага протягом останніх років. Як затверджено Римським конгресом, функціональні гастроінтестинальні розлади розглядають як комплекс постійних або

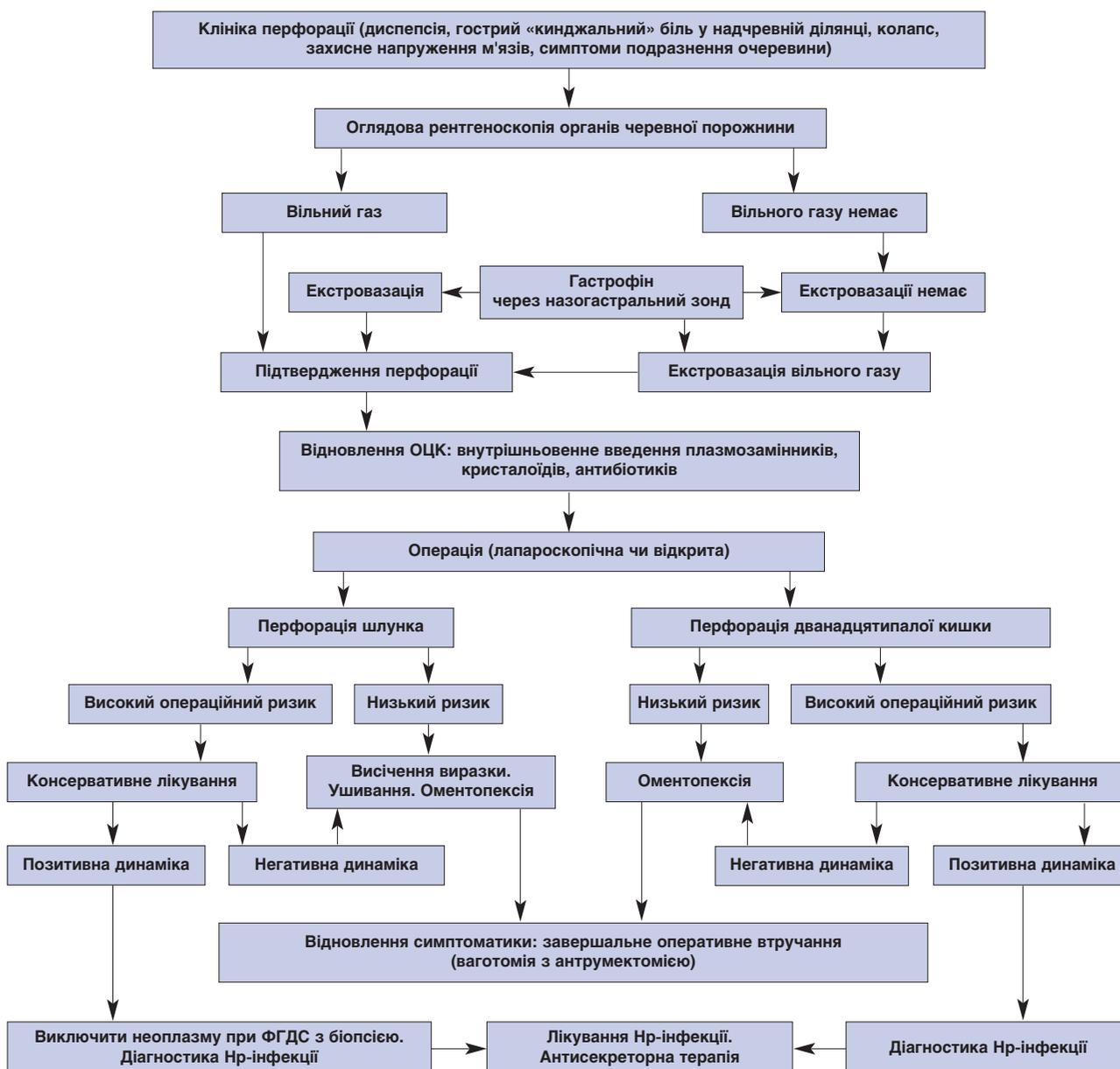


Рисунок. Протокол курації хворого з перфоративною виразкою

періодичних клінічних симптомів, характерних для захворювань травного каналу, при відсутності структурних або біохімічних порушень. Ключове місце серед них займає функціональна, або невиразкова диспепсія — біль чи дискомфорт у верхній частині живота, переважно по середній лінії. Вважають, що функціональна диспепсія — це гетерогенний розлад. В його виникненні основна увага приділяється генетичному фактору, психосоціальним причинам, порушенням моторно-евакуаторної та секреторної функцій, вісцеральній гіперсенситивності, запаленню та хелікобактерній інфекції.

Серед функціональних захворювань органів травлення, насамперед, слід назвати синдром подразненого кишечника, при якому біль або дискомфорт у животі пов'язані зі зміною випорожнень та характерним порушенням дефекації. На даний час синдром подразненого кишечника розглядають як результат взаємодії важливих біологічних та психосоціальних факторів.

Основні напрямки купірування больового абдомінального синдрому включають:

- етіологічне та патогенетичне лікування основного захворювання;
- нормалізацію моторних розладів;
- зниження вісцеральної чутливості;
- корекцію механізмів сприйняття болю.

## Література

1. Неотложная хирургия брюшной полости / В.Т. Зайцев, В.Е. Алексеенко, И.С. Белый и др. — К.: Здоровья, 1989. — 272 с.
2. Хирургические болезни / М.И. Кузин, О.С. Шкроб, М.А. Чистова и др. — М.: Медицина, 1986. — 704 с.
3. Окремі аспекти патогенезу перитоніту, що спричинений вмістом дванадцятипалої кишки / Слонецький Б.І., Ватаман В.М., Воляннюк П.М. та ін. // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2000. — Вип. 9, кн. 1. — С. 397–399.
4. Роль і місце окремих сегментів кишечника у розвитку перитоніту, викликаного вмістом ДПК / Слонецький Б.І., Мехрабан Дж.Ф., Слонецький І.І. та ін. // Збірник наукових праць КМАПО ім. П.Л. Шупика. 2001. — Вип. 10, кн. 3. — С. 400–403.



В.К. Козлов,  
Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова;  
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;  
Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого

## Рекомбинантные цитокины как средства профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: клиническая эффективность

**Д**оступность и сравнительно невысокая стоимость дрожжевого гIL-2 человека (активная субстанция препарата ронколейкин производится в Российской Федерации) — одного из мощных иммунокорректоров, успешно используемого в хирургии [1, 6, 19, 23, 24, 30, 37, 40, 51–53, 55, 71, 75, 76], послужили основанием для углубленного изучения его клинической эффективности при использовании как средства профилактики и лечения хирургического сепсиса.

Клинические исследования выполняли по методике рандомизированного двойного слепого контролируемого плацебо исследования в процессе лечения пациентов с тяжелой механической травмой, острым деструктивным панкреатитом и тяжелыми формами госпитальных инфекций. Исследования проводили в клинике военной хирургии Российской военно-медицинской академии, в панкреатологическом центре Санкт-Петербургского государственного научно-исследовательского института скорой помощи имени И.И. Джанелидзе и в клинических стационарах Новосибирска. В этих проспективных исследованиях, выполненных в соответствии с рекомендациями доказательной медицины, особое внимание уделялось вопросам клинической эффективности включения в комплексное лечение больных хирургического профиля иммунотерапии дрожжевым гIL-2.

### Эффективность дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека как средства профилактики и лечения инфекционных осложнений при механической травме

Пострадавшим с тяжелыми травматическими повреждениями (множественная и сочетанная механическая травма) [24, 37, 39] ронколейкин или плацебо назначали после выполнения необходимых хирургических и реанимационных мероприятий в период относительной стабилизации жизненно важных функций. Эффективность препарата в составе комплексного лечения пострадавших, оцененная по критерию тяжести их

состояния и летальности, иллюстрируют данные, представленные на рисунке 1. Дополнительно оценивали также состояние пострадавших в процессе проведения терапии.

В ходе комплексного лечения пострадавшим выполняли две внутривенные инфузии препарата ронколейкин (медленно, капельно) в дозе 0,5 мг (основная группа) или плацебо (контрольная группа) с интервалом 48 часов (на 2–3-и и 4–5-е сутки после травмы). Пострадавшие в клинических группах были рандомизированы по тяжести травмы и тяжести состояния при поступлении. Компоненты комплексного лечения в сравниваемых клинических группах были идентичны. Комплексное лечение включало: восполнение кровопотери, неотложные и срочные оперативные вмешательства, а также анестезиологическое пособие, респираторную поддержку, активную инфузионно-трансфузионную терапию; коррекцию метаболических нарушений, нутриентную поддержку и симптоматические лекарственные средства. Одновременно больным проводили антибактериальную терапию (с первых часов после поступления в стационар назначали клафоран/цифазолин или ампициллин по 4 г/сут и гентамицин по 240 мг/сут).

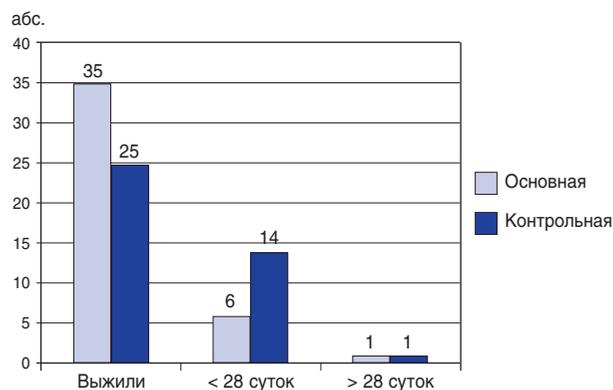


Рис. 1. Исходы (по показателю 28-суточной и общей госпитальной летальности) в основной и контрольной клинических группах

Включение в комплексное лечение пострадавших цитокинотерапии дрожжевым гIL-2 кардинально изменило исходы травматической болезни. Прежде всего, резко уменьшалась летальность. При одинаковой прогнозируемой летальности в сравниваемых группах в контрольной группе практически половина пациентов погибла либо от рано развившейся полиорганной недостаточности (ПОН), либо от гнойно-септических осложнений. Среди получавших цитокинотерапию летальность составила 15%. Был отмечен и профилактический эффект ранней цитокинотерапии ронколейкином в отношении вероятности развития сепсиса. В группе пациентов, получавших ронколейкин, сепсис развился у двух пострадавших, и ни один не погиб от сепсиса. В контрольной группе сепсис диагностировали у 14 пациентов, 12 из которых погибли. Летальный исход вследствие развития тяжелого сепсиса наступил в 40% клинических случаев [11].

При анализе структуры других осложнений были также выявлены существенные различия. В опытной группе преобладали легкие формы гнойно-септических осложнений, тогда как в контрольной — сепсис и тяжелая пневмония. Сравнительный анализ структуры инфекционных осложнений в группах показал, что доля тяжелых висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений, прежде всего пневмоний и сепсиса с ПОН, в группе ронколейкина оказалась значительно меньшей (35 и 4% случаев), чем в группе плацебо (51 и 19% случаев).

Помимо существенного уменьшения частоты случаев осложненного течения травматической болезни и резкого уменьшения количества летальных исходов у пострадавших, получивших цитокинотерапию, наблюдали также позитивную динамику их состояния (рис. 2).

При анализе сроков пребывания пациентов в отделении реанимации, а также общего срока госпитализации были выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами (табл. 1). Так, в сравнении с контрольной группой пациентов, общий срок госпитализации пострадавших, получавших цитокинотерапию, уменьшился на 18 суток.

Таким образом, результаты проведенного двойного слепого контролируемого плацебо рандомизированного клинического исследования позволяют заключить, что травматическая болезнь у пациентов, получивших цитокинотерапию дрожжевым гIL-2 в составе комплексного



Рис. 2. Динамика тяжести состояния (по шкале SAPS II) у выживших пациентов основной клинической группы в разные сроки (сутки) после начала цитокинотерапии

Таблица 1. Влияние цитокинотерапии на длительность госпитализации пострадавших с тяжелой травмой

Показатель	Ронколейкин	Плацебо	P
Среднее количество суток, проведенных пациентом в стационаре	31,5 ± 9,6	49,9 ± 10,8	< 0,05
Среднее количество суток, проведенных пациентом в ОРИТ	5,5	6,1	< 0,05

лечения, протекала более благоприятно. Поскольку пациентам обеих групп в остальном проводили идентичное лечение, то отмеченные различия, несомненно, связаны с включением в терапевтический комплекс ронколейкина.

### Эффективность дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека как средства профилактики и лечения инфекционных осложнений при остром деструктивном панкреатите

Эффективность включения цитокинотерапии ронколейкином (2–3 внутривенные инфузии препарата в дозе 0,5 мг с интервалом между инфузиями 48 часов, капельно, медленно) в комплексное лечение пациентов с острым деструктивным панкреатитом [40, 63, 64] иллюстрируют клинические данные, которые обобщены в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что и при такой тяжелой хирургической патологии, как острый деструктивный панкреатит, включение цитокинотерапии дрожжевым гIL-2 в состав комплексного лечения резко уменьшало частоту развития гнойно-септических осложнений и панкреатогенного сепсиса. Летальность больных при этом снижалась на 45–48%, даже в условиях проведения максимально ранней и эффективной терапии [40]. Высокая клиническая

Таблица 2. Эффективность включения цитокинотерапии ронколейкином в комплексное лечение пациентов с острым деструктивным панкреатитом

Клиническая группа	Число больных	Гнойно-септические осложнения		Сепсис		Летальность	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Все больные</b>							
Базисная терапия	166	66	40,0	26	15,7	36	21,7
Ронколейкин	334	56	16,3	27	7,8	25	7,3
P			< 0,05		< 0,05		< 0,05
<b>Больные с тяжелым панкреатитом</b>							
Базисная терапия	55	48	87,2	27	49,1	32	58,2
Ронколейкин	19	6	31,6	4	21,1	2	10,5
P			< 0,05		< 0,05		< 0,05
<b>Тяжелый панкреатит со стандартной ранней терапией</b>							
Базисная терапия	27	21	77,8	3	11,1	15	55,6
Ронколейкин	124	47	37,9	22	18,0	21	16,9
P			< 0,05		< 0,05		< 0,05

эффективность включения цитокиноотерапии в комплексное лечение больных с деструктивным панкреатитом была подтверждена и наличием ярко выраженного иммунокорректирующего эффекта препарата по параметрам иммунного статуса пациентов в динамике клинических наблюдений.

### Комплексная оценка эффективности дрожжевого рекомбинантного IL-2 человека как средства профилактики и лечения генерализованных форм инфекционных осложнений у больных хирургического профиля

Эффективность включения цитокиноотерапии дрожжевым гIL-2 в комплексное лечение хирургических больных с различными формами послеоперационных инфекционных осложнений [1, 6, 51, 76] оценивали по критериям наличия клинического, детоксикационного и иммунокорректирующего эффектов. Исследовали также влияние комплексной терапии на показатели летальности.

Ронколейкин пациентам хирургического профиля с послеоперационными инфекционными осложнениями вводили дважды подкожно в дозе 0,5 мг, с интервалом между введениями 48–72 часа. Полученные результаты представлены в таблицах 3 и 4 [1, 76].

Из представленных данных видно, что по совокупности тех критериев, которые были использованы для оценки действия цитокиноотерапии, у всех пациентов с гнойно-септической патологией, а также в подгруппах больных с сепсисом и тяжелым сепсисом, в том числе наиболее тяжелым — абдоминальным, установлена ее высокая клиническая эффективность. Так, оказалось, что на фоне цитокиноотерапии фактическая летальность снизилась в каждой из клинических

Таблица 3. Эффективность цитокиноотерапии у хирургических больных с гнойно-септической патологией

Показатель	Плацебо (n = 50)	Ронколейкин (n = 50)	P
<b>Клинический эффект, %</b>			
Улучшение	32	74	0,0001
Без эффекта	42	18	
Ухудшение	26	8	
<b>Детоксикационный эффект, %</b>			
Улучшение	48	68	0,04
Без эффекта	34	24	
Ухудшение	18	8	
<b>Имунокорректирующий эффект, %</b>			
Улучшение	n = 24 8	n = 26 61,5	0,0001
Без эффекта	50	31	
Ухудшение	42	7,5	
<b>В целом по группе, %</b>			
Прогнозируемая летальность	14,9 ± 1,7	14,5 ± 1,8	0,05
Фактическая летальность	12	2	
<b>Подгруппа с сепсисом, %</b>			
Прогнозируемая летальность	n = 33 17,1 ± 2,1	n = 35 17,3 ± 2,1	0,04
Фактическая летальность	18	3	
<b>Подгруппа с тяжелым сепсисом, %</b>			
Прогнозируемая летальность	n = 15 27,1 ± 2,5	n = 13 27,5 ± 1,8	0,02
Фактическая летальность	50	13,6	

Таблица 4. Эффективность цитокиноотерапии у послеоперационных больных с разлитым перитонитом

Показатель	Контрольная группа (n = 44)	Ронколейкин (n = 20)	P
<b>Клинический эффект, %</b>			
Улучшение	9,1	45,0	0,001
Без эффекта	68,2	40,0	
Ухудшение	22,7	15,0	
<b>Осложнения раннего послеоперационного периода, %</b>	68,2	35,0	0,01
<b>Имунокорректирующий эффект, %</b>			
Улучшение	6,8	55,0	0,0001
Без эффекта	38,7	30,0	
Ухудшение	54,5	15,0	
<b>Продолжительность госпитализации, койко-дни</b>	29,4 ± 4,6	19,7 ± 3,7	0,01
<b>Летальность (в целом по группе), %</b>			
Прогнозируемая	25,0–30,0	25,0–30,0	0,05
Фактическая	22,7	15,0	

подгрупп, а в подгруппе с тяжелым сепсисом — уменьшилась на 33 % [76].

В российском многоцентровом клиническом исследовании эффективности ронколейкина при тяжелом сепсисе также установили, что общая летальность пациентов благодаря цитокиноотерапии может быть снижена в два раза (с 44,4 до 22,2%; p=0,04), а 28-суточная — более чем в два раза (с 35,6 до 15,6%; p=0,03) [51].

Влияние цитокиноотерапии дрожжевым гIL-2 на объективные критерии тяжести клинической картины и на показатели лабораторного мониторинга у хирургических больных в процессе проведения комплексного лечения иллюстрируют данные [1], представленные в таблице 5.

Наличие иммунокорректирующего эффекта у получивших ронколейкин пациентов было установлено [40, 62, 63, 76] как в отношении количества клеток определенного фенотипа лимфоцитов, так и по тем критериям функциональной активности лимфоцитов, которые непосредственно зависят от уровня продукции мононуклеарами эндогенного IL-2 (табл. 6), что доказывает наличие прямого влияния на эти клетки (в том числе на лимфоциты) проводимой иммуноориентированной терапии. Это доказывает также факт лимфотропности данного препарата.

Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей при проведении цитокиноотерапии у больных с разлитым перитонитом

Показатель	Контрольная группа (n = 44)		Ронколейкин (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
APACHE II	23,2 ± 0,6	14,4 ± 0,7	21,3 ± 0,5	10,1 ± 0,3***
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	9,75 ± 1,3	7,6 ± 1,3*	9,8 ± 1,2	7,85 ± 1,3*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,15 ± 0,1	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2**
ЛИИ, расчетные ед.	8,8 ± 0,7	6,6 ± 0,6**	8,2 ± 0,9	3,4 ± 0,7***

Примечание: достоверность различий показателей до и после проведения цитокиноотерапии в опозитивных подгруппах больных: \* — pU < 0,05; \*\* — pU < 0,01; \*\*\* — pU < 0,001.

### IL-2-зависимая дисфункция иммунной системы у больных хирургического профиля: возможности коррекции ронколейкином

Оценка дисфункции иммунной системы по наиболее важным параметрам иммунного статуса у тяжелых пациентов хирургического профиля (см. табл. 2, 4, 5 и рис. 1 в статье «Рекомбинантные цитокины как средства профилактики и комплексного лечения при хирургическом сепсисе: патогенетическое обоснование применения» — «Острые и неотложные состояния в практике врача», 2008, № 4) позволила идентифицировать те звенья иммунных расстройств, которые характерны для таких больных. Звенья патогенеза дисфункции иммунной системы, которые являются атрибутивными для хирургической патологии [22, 25, 26], обобщены в таблице 7.

Многогранность биологической активности IL-2 объясняет, почему в условиях его недостаточной эндогенной продукции развиваются разнообразные иммунные нарушения, а также формируются расстройства на уровне интегративной регуляторной системы организма. Очевидно, что эти нарушения оказываются одним из самых существенных звеньев патогенеза дисфункции иммунной системы в целом. Данные расстройства могут быть классифицированы как IL-2-зависимая дисфункция иммунной системы [26, 27]. При этом в определении направленности глубоких и разнообразных нарушений иммунитета факторы и механизмы общей (системной) иммунодепрессии преобладают над активационными эффектами генерализованной воспалительной реакции.

Таким образом, в группах пациентов с тяжелой хирургической патологией (травматическая болезнь, острый деструктивный панкреатит, хирургический сепсис) клиническими исследованиями высокого уровня доказательности, в том числе многоцентровыми с контролем плацебо, установлены составляющие вторичной иммунной недостаточности [29], которые эффективно корректируются с помощью препарата ронколейкин (табл. 7). Эти составляющие являются патогенетически значимыми звеньями (то есть формирующими патогенетическую структуру) вторичной дисфункции иммунной системы, которая характерна для каждой из перечисленных выше

Таблица 6. Динамика показателей иммунного статуса пациентов хирургического профиля с послеоперационными инфекционными осложнениями, получавших и не получивших цитокинотерапию ронколейкином

Параметр	Плацебо (n = 15)		Ронколейкин (n = 20)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
CD3-T клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,50 ± 0,04	0,63 ± 0,14	0,50 ± 0,05	1,17 ± 0,2*	
CD4-T клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,30 ± 0,02	0,24 ± 0,07	0,31 ± 0,03	0,72 ± 0,1*	
CD8-T клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,08	0,16 ± 0,01	0,47 ± 0,1*	
КонА-пролиферация, имп./мин	11620 ± 1730	14220 ± 2190	14200 ± 1650	31720 ± 3980*	
Апоптоз лимфоцитов, %	Спонтанный	16,5 ± 2,7	17,5 ± 3,7	16,3 ± 1,8	7,1 ± 0,9*
		КонА-индуцированный	18,8 ± 2,0	23,1 ± 4,2	19,0 ± 2,1

Примечание: \* —  $pU < 0,01$  — достоверность различных показателей до и после проведения цитокинотерапии.

Таблица 7. Иммунные нарушения, характерные для хирургической патологии

Звено иммунореактивности	Показатель иммунного статуса
Лимфоциты	Общая и субпопуляционная (по CD3-, CD4-, CD8-, CD20-позитивным клеткам) лимфопения Фенотипический дисбаланс лимфоцитов Существенное угнетение индуцированной митогенами пролиферации лимфоцитов Угнетение продукции IL-2 лимфоцитами Функциональная ареактивность (анергия) лимфоцитов различной функциональной специализации Увеличение уровня спонтанного и активационного апоптоза лимфоцитов
Антигенпрезентирующие клетки	Снижение относительного содержания HLA-DR-позитивных мононуклеаров и уровня экспрессии этого маркера на клетках, презентующих антигены
Клетки, осуществляющие фагоцитоз	Снижение функциональной активности фагоцитов (продукция кислородных радикалов и бактерицидных субстанций, подвижность, фагоцитоз) Увеличение уровня спонтанного и активационного апоптоза моноцитов крови
Цитокиновая регуляция	Преобладание в системной циркуляции иммуносупрессорных цитокинов над иммуноактивационными со значительным увеличением индексов IL-1Ra/TNF $\alpha$ и IL-10/IFN $\gamma$ Снижение в системной циркуляции уровней интеграционно-регуляторных цитокинов (IL-2, IFN $\gamma$ ) и уменьшение интенсивности их продукции при стимуляции иммуноцитов митогенами Дисбаланс цитокинов всех основных функциональных групп

нозологий. Степень выраженности этих нарушений столь значительна, что подобная дисфункция по степени выраженности иммунных расстройств должна классифицироваться как вторичная иммунная недостаточность. Очевидно, что при тяжелой хирургической патологии высокая клиническая эффективность цитокинотерапии дрожжевым  $\text{rIL-2}$  обеспечивается его качествами эффективного корректора вторичной иммунной дисфункции именно такой патогенетической структуры.

### Заключение

Разнообразие и комбинированный характер иммунных расстройств, констатируемых при тяжелом сепсисе и септическом шоке, являются основанием для рассмотрения дисфункции иммунной системы, прежде всего такого ее проявления, как общая иммунодепрессия, в качестве одного из значимых компонентов ПОН, что требует применения адекватных медицинских технологий профилактики и терапии.

Совпадение патогенетической структуры иммунных нарушений у пациентов хирургического профиля, в особенности у тех, которые имеют послеоперационные или посттравматические инфекционные осложнения, со спектром иммуноактивности препарата ронколейкин и многогранность его фармакологических эффектов в отношении иммунной системы обосновывают необходимость использования данного средства

## СТАЦИОНАР

в хирургической клинике. Для достижения дальнейших успехов в лечении септических больных необходимо признать выделение иммуноориентированной терапии в качестве патогенетически важного направления комплексного лечения инфекционных осложнений, в частности такой грозной их формы, как тяжелый сепсис.

Патогенетическая направленность средств лекарственной иммунокоррекции заместительного типа действия при сепсисе очевидна, и результаты их практического использования свидетельствуют о том, что эти средства нужно назначать больным хирургического профиля с тяжелым сепсисом по жизненным показаниям.

В клинических исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины, получены убедительные данные об эффективности цитокинотерапии ронколейкином при профилактике и лечении инфекционных осложнений у хирургических больных, раненых и пострадавших от травм.

В результате применения дрожжевого rIL-2 для лечения хирургических больных с тяжелыми формами инфекционных осложнений доказана их высокая клиническая эффективность по критериям снижения летальности (на 20–35%), наличия клинического, детоксикационного и иммунокорректирующего эффектов у большинства пациентов. Высокая клиническая эффективность этого средства заместительной иммунокоррекции является следствием патогенетической направленности его активности на восстановление баланса

цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, уменьшение антигенемии и эндотоксикоза, снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, а также на регуляцию процессов апоптоза клеток и активацию процессов репарации и регенерации тканей.

При применении в целях неспецифической профилактики цитокинотерапия ронколейкином позволяет предохранять (протектировать) иммунную систему от возможности развития острой иммунной дисфункции, и поэтому этот вариант использования может быть определен как цитокиновая иммунопротекция.

При использовании ронколейкина в составе комплексного лечения септических больных на фоне уже развившейся вторичной иммунной недостаточности препарат за счет разнообразных эффектов в отношении клеточных составляющих иммунореактивности реализует свои потенциальные возможности как мощный иммунокорректор патогенетической направленности.

При курсовом применении данного препарата возможно достижение иммунореставрационного эффекта в отношении клеток иммунореактивности и иммунной системы в целом.

*Список литературы находится в редакции.*

*Продолжение читайте в следующем номере.*



**БИ ФАРМА**

**Интерлейкін-2 людини рекомбінантний**

# РОНКОЛЕЙКІН®

### Достовірно зменшення:

- летальності при сепсисі\*, перитоніті, деструктивному панкреатиті, пневмонії на 15–40%
- потреби в антибактеріальних препаратах
- кількості ліжко-днів

\* За даними багаточентрового дослідження у форматі GCP (2003–2005).

### Достовірно збільшення:

- медіани життя при деяких онкологічних захворюваннях
- ефективності лікування при вторинних імунодефіцитах
- кількості повноцінно функціонуючих Т-лімфоцитів

**Додаткова  
крапля  
життя**



М.А. Игнатенко, В.Н. Зеленый, Е.В. Пискун, В.И. Лавский, А.Т. Биляч,  
Черниговский герiatricческий пансионат

## Случай поздней диагностики болезни Энгеля – Реклингхаузена, обусловленной аденомой паращитовидной железы

*Сложную болезнь в ее начале легко вылечить, но тяжело распознать.  
Когда же она развилась и усилилась, ее легко распознать, но тяжело вылечить.*

Н. Макиавелли

Эндокринная система оказывает сложное влияние на структуру и функции костных и мышечных тканей. Любые дисфункции отдельных эндокринных желез рано или поздно могут привести к развитию патологии костей и суставов. Нарушение функции паращитовидной железы (в частности, при аденоме) всегда вызывает изменение структуры костной ткани [4].

Гиперпаратиреоз — заболевание эндокринной системы, обусловленное избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) и характеризуется выраженным нарушением обмена кальция и фосфора. Гиперсекреция ПТГ способствует усилению резорбции костной ткани.

Гиперпаратиреоз впервые описан немецкими врачами G. Engel (1864) и F.D. Recklinghausen (1891), в связи с чем в отечественной литературе часто используют термины «болезнь фон Реклингхаузена» или «болезнь Энгеля – Реклингхаузена».

В Украине частота гиперпаратиреоза составляет 25–28 случаев на 100 тыс. человек в год (Бондар П.М., 2002), по частоте выявления среди заболеваний эндокринной системы он находится на третьем месте после сахарного диабета и гипертиреоза. Частота первичного гиперпаратиреоза среди населения составляет 0,1–2%, в частности в популяции женщин старше 60 лет — 1,5% (Головач И.Ю., Попович В.И., 2003). Соотношение заболеваемости среди женщин и мужчин — 3 : 1, в период постменопаузы у женщин — 5 : 1 [2]. По мнению У. Клаттера (1995), первичный гиперпаратиреоз является основной причиной гиперкальциемии у амбулаторных больных.

Причиной повышенной функции паращитовидной железы могут быть аденома (может быть множественной и носить семейный характер), гиперплазия, карцинома паращитовидной железы. При этом гиперфункция в 85% случаев обусловлена аденомой одной из паращитовидных желез, в 15% — гиперплазией всех четырех желез, в 1% — карциномой паращитовидной железы [2]. В зависимости от этиологического фактора определяют тип гиперпаратиреоза (табл. 1).

Заболевание часто выявляют у лиц среднего возраста, длительное время оно носит скрытый характер. Хроническая гиперпродукция ПТГ активизирует остеокласты, что приводит к остеопорозу, образованию кист и спонтанным переломам [3].

Таблица 1. Причины и типы гиперпаратиреоза  
(М.Т. МакДермотт, 2001)

Тип	Причина	Критерий
Первичный	Выявляют при единичной аденоме, множественных аденомах, гиперплазии и карциноме паращитовидной железы	Уровень кальция в крови повышен, ПТГ неадекватно нормален или повышен
Вторичный	Развивается компенсаторно при гипокальциемии или длительно существующей гиперфосфатемии различного генеза (при хронической почечной недостаточности, дефиците витамина D, синдроме мальабсорбции)	Уровень ПТГ повышен, а сывороточного кальция снижен
Третичный	Обусловлен развивающейся аденомой паращитовидных желез на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза	Уровень ПТГ резко повышен, уровень кальция нормальный
Псевдогиперпаратиреоз (эктопированный гиперпаратиреоз)	Развивается при злокачественных опухолях различной локализации (бронхогенный рак, рак молочной железы и др.) вследствие способности некоторых злокачественных опухолей секретировать ПТГ	Уровни ПТГ и сывороточного кальция повышены

М.К. Климова (1970) выделяет три типа структурных изменений при первичном гиперпаратиреозе: остеопоротический, кистозный и смешанный.

Клиническая картина гиперпаратиреоза разнообразна и обусловлена действием ПТГ и гиперкальциемии на организм (табл. 2).

Концентрация кальция повышена при гиперпаратиреозе почти всегда, за исключением случаев с сопутствующей почечной недостаточностью, дефицитом витамина D или гипотиреозом. В таких случаях содержание кальция увеличивается скачкообразно (Маршалл В.Дж., 2002).

Описаны случаи нормокальциемии при гиперпаратиреозе у лиц с развившимся фиброзным остеитом, который клинически проявляется болью в костях. У 35% больных гиперпаратиреозом обнаруживаются хондрокальциноз, кальцифицируются мениски, хрящи коленных и лучезапястных суставов.

Представляем клинический случай гиперпаратиреоза (болезнь Энгеля – Реклингхаузена), обусловленного аденомой паращитовидной железы.

Больной Н., 51 год, подопечный Черниговского герiatricкого пансионата, проживает в нем с 2005 г., предъявляет жалобы на постоянную ноющую боль в костях, суставах, позвоночнике, общую и мышечную слабость, запоры, сухость во рту.

Из анамнеза известно, что пациент рос и развивался нормальным ребенком, служил в армии, после демобилизации

**Таблица 2. Основные клинические проявления гиперпаратиреоза (М.Т. МакДермотт, 2001)**

Симптомы и признаки	Причины
Почечные: гиперкальциемия, нефролитиаз, нефрокальциноз, полиурия, полидипсия, почечная недостаточность	ПТГ стимулирует костную резорбцию, гиперкальциемия, фосфатурию, приводит к снижению канальцевой чувствительности к антидиуретическому гормону, полиурии, нефрокальцинозу и почечной недостаточности
Нервно-мышечные: слабость, миалгия	Прямое нейропатическое действие ПТГ с изменением скорости проведения по нервному волокну, изменениями на электромиограмме и признаками миопатии в биоптатах мышечной ткани
Неврологические и психиатрические: снижение памяти, депрессия, психоз, невроз, спутанность сознания, сонливость, усталость, парестезии	Периферическая нейропатия с патологической скоростью проведения импульса по нервному волокну, нарушения в центральной нервной системе с патологическими электроэнцефалографическими признаками
Скелетные: боль в костях, фиброзный остеит, остеопороз, субпериостальная костная резорбция	ПТГ увеличивает костную резорбцию и ацидоз с последующим разрушением костей и потерей костной ткани кальция и фосфора
Пищеварительные: боль в животе, тошнота, пептическая язва, запор, панкреатит	Гиперкальциемия стимулирует секрецию гастрина, снижает перистальтику, увеличивает выделение кальциево-фосфорных солей и их отложение в поджелудочной железе, вызывает обструкцию протока поджелудочной железы
Артериальная гипертензия	Вследствие вазоконстрикции, вызванной как гиперкальциемией, так и паратиреоидным гипертензивным фактором
Артралгия, синовит, артрит	Увеличение отложения кристаллов кальция (параартикулярная кальцификация), кальция фосфата (ложная подагра) и мочевой кислоты/уратов (подагра)
Лентовидная кератопатия	Отложения кальция фосфата по медиальному и лимбическому краям роговицы
Анемия	Причина неясна

работал водителем. С 1985 г. у него диагностирована язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с частыми обострениями. В 1990 г. мужчина был прооперирован по поводу декомпенсированного стеноза выхода из желудка (операция по Бильрот II). Послеоперационный период прошел без осложнений, пациент чувствовал себя хорошо. В 1991 г. по поводу желчекаменной болезни ему проведена холецистэктомия. Мужчина продолжил работу водителем, самочувствие его было хорошее. С 1998 г. начал отмечать периодическую ноющую боль в суставах верхних и нижних конечностей, в позвоночнике. За медпомощью не обращался, связывал это с переутомлением, медикаментов не принимал. На протяжении года боль в костях и суставах конечностей, позвоночнике нарастала, усиливалась после физических нагрузок. В 1999 г. пациент обратился за медпомощью, после обследования был установлен диагноз: поясничный остеохондроз, деформирующий спондилез, спондилоартроз, латеролистец L4 вправо с деформацией суставных отростков L4–L5, болевой корешковый синдром, затяжное течение. Больной направлен на стационарное лечение. После лечения его самочувствие улучшилось, и он приступил к работе. Однако ноющая боль в костях и суставах продолжала беспокоить, в связи с чем пациент 2–3 раза в год проходил курсы лечения.

С 2002 г. состояние пациента ухудшилось, постоянно беспокоила боль в костях и суставах конечностей, позвоночнике, плоских костях (грудине, костях таза), в связи с чем был ограничен объем движения в суставах. Он также отмечал общую и мышечную слабость, снижение работоспособности.

Больной госпитализирован в неврологическое отделение для обследования и лечения, где находился с 17 по 31 января 2003 года с диагнозом: поясничный остеохондроз, грыжа межпозвоночного диска L5–S, спондилолистез L4 с вертеброгенной радикулопатией с двух сторон L5–S, упорный болевой синдром; нарушение функции позвоночника 3-й степени, стадия затянувшегося обострения, двухсторонний коксоартроз 1–2-й рентгенологической степени, фаза обострения, функциональная недостаточность правого тазобедренного сустава 1–2-й степени, левого – 1-й степени. После окончания курса лечения болевой синдром сохранялся, лечение продолжено амбулаторно, пациент получил третью группу инвалидности. Его продолжала беспокоить боль, ухудшились движения в суставах, он стал передвигаться с помощью палки или костылей. В 2004 году пациент дважды госпитализирован. В октябре этого же года у мужчины усилилась боль в пояснице, левом тазобедренном суставе, после обследования выявлен закрытый перелом шейки левой бедренной кости. В январе 2005 г. пациент упал, при обследовании выявлены перелом нижней трети левой бедренной кости, остеопороз. Больной потерял возможность передвигаться самостоятельно, ему была установлена вторая группа инвалидности. Пациент направлен в Черниговский герiatricкий пансионат, где и проживает на протяжении последних трех лет.

Во время одного из обходов в феврале 2008 году у пациента был заподозрен гиперпаратиреоз. Проведено обследование.

Общий анализ крови 1.02.08 г.: Эр. —  $3,6 \times 10^{12}/л$ ; Нв — 110 г/л; ЦП — 0,9; Л —  $5,4 \times 10^9/л$ ; П — 3%, Э — 2%; С — 58%; Л — 32%; М — 5%; СОЭ — 5 мм/ч. Общий анализ мочи — цвет светло-желтый, удельный вес — 1019, реакция кислая, белок не обнаружен, Л — 1–2 в поле зрения,

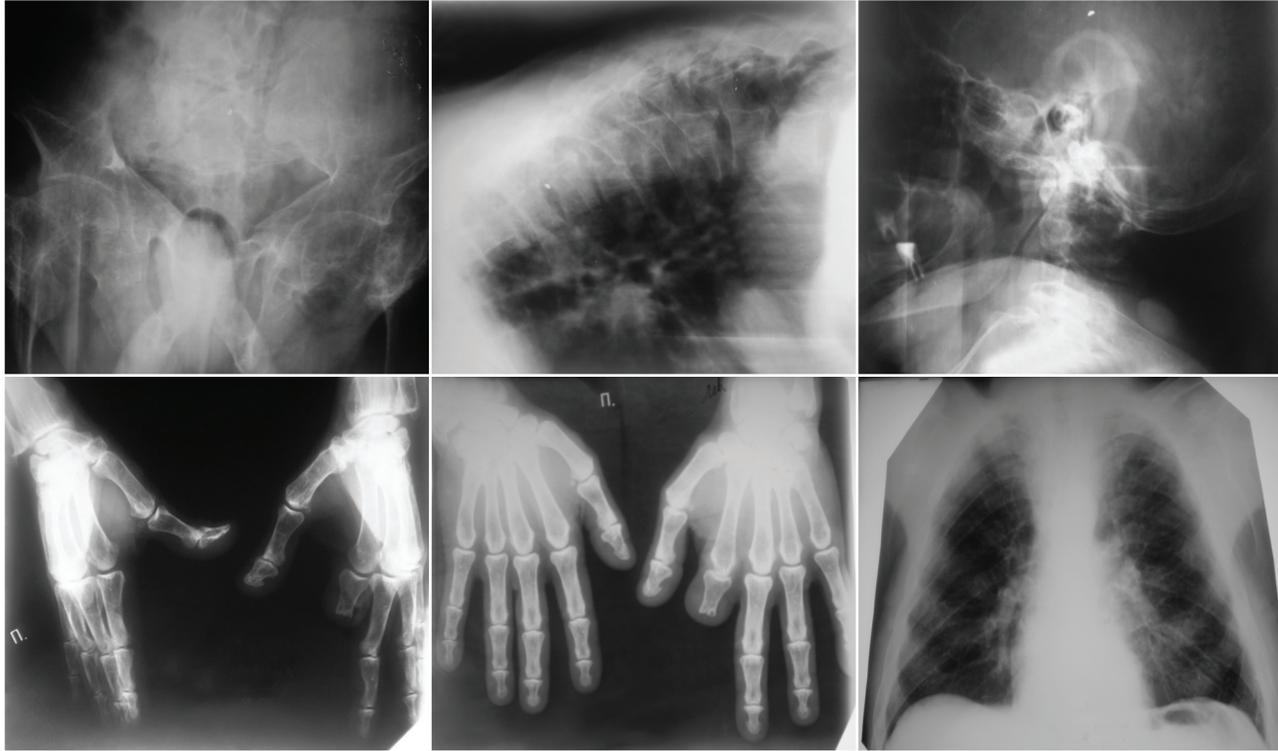


Рисунок. Рентгенограммы пациента

эпителий — единичные клетки; фосфаты +; глюкоза — 5,1 ммоль. Биохимический анализ крови: общий белок — 65 г/л, альбумин — 40%, глобулин — 30%, мочевины — 5,71 ммоль/л, креатинин — 0,054 ммоль/л, общий холестерин — 6,69 ммоль/л, общий билирубин — 11,64 мкмоль, АЛТ — 0,28 ммоль/л, АСТ — 0,31 ммоль/л, калий — 5,43 ммоль/л, натрий — 141 ммоль/л, хлор — 102 ммоль/л, магний — 0,89 ммоль/л, фосфор — 0,51 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 850 ммоль/(сл), кальций — 2,65 ммоль, кальций ионизированный — 1,48 ммоль, ПТГ — 376,9 рд/те (норма — 15,0–68,3 рд/те). Согласно рентгенограмме органов грудной клетки от 20.02.08 г. в легких — диффузный пневмофиброз с сетчатой деформацией, корни фиброзно уплотнены, деформированы, неструктурные, левый купол диафрагмы расширен, реберная плевра утолщена с обеих сторон, слева переломы ребер VII–VIII с незавершенной консолидацией, диффузный остеопороз ребер. Синусы свободные, сердце без особенностей.

На серии рентгенограмм различных отделов скелета: диффузно выражен остеопороз костей черепа, таза со значительной варусной деформацией тазобедренных суставов; слева консолидирующий чрезвертельный перелом на фоне остеопороза, крестцово-подвздошные суставы не прослеживаются; диффузный остеопороз грудных позвонков со снижением их высоты в центральных отделах — «рыбы позвонки», грудной кифоз; в костях кистей — диффузный остеопороз. Заключение: деминерализация скелета системного характера (рисунок).

Проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы (27.02.08 г.). Железа расположена низко, капсула не уплотнена, в обеих долях определяются образования (в правой доле размером 5–14 мм, в левой — 4–6 мм) различной экзогенности, их эхоструктура неоднородна. Образование размером 14 мм локализовано в нижнем полюсе справа, дополнительное образование — округлой формы с четкими границами, ткань его гипоехогенна. Ткань железы — изоэхогенна, эхоструктура неоднородна за счет чередования

участков ткани обычной и сниженной экзогенности. Дополнительные образования по ходу сосудисто-нервного пучка справа и слева не определяются. Объем левой доли, определенный по методу Вупп, составляет 8,04 см<sup>3</sup>, правой — 7,46 см<sup>3</sup>.

Дополнительная информация: на нижнем полюсе правой доли по задней поверхности определяются две гипоехогенные структуры — 17 и 29 мм.

Пациент проконсультирован в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей 5.03.08 г., где ему установлен диагноз: первичный гиперпаратиреоз, костная форма, тяжелое течение.

С 5 по 17 марта 2008 года пациент находился на стационарном лечении в хирургическом отделении Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантологии эндокринных органов и тканей с диагнозом: первичный гиперпаратиреоз, костная форма, тяжелое течение, аденомы верхней и нижней правых паращитовидных желез, гиперплазия левой нижней паращитовидной железы, многоузловой зоб 1-й степени этиреотидной формы. Седьмого марта выполнены ревизия паращитовидных желез, удаление аденом верхней и нижней правых паращитовидных желез, резекция нижнего полюса правой доли щитовидной железы. Патогистологическое заключение: аденома паращитовидной железы, макроfolликулярная аденома щитовидной железы.

Послеоперационный период протекал без особенностей, операционная рана зажила первичным натяжением, больной компенсирован, в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

При последнем осмотре состояние пациента было удовлетворительным, уменьшилась боль в позвоночнике и суставах, улучшилось общее самочувствие, он прошел курс реабилитационной терапии.

Список литературы находится в редакции.

# Медицина неотложных состояний: обзор исследований 2007 года

Окончание. Начало в ОНСПВ №4 2008 года

## Клинические исследования

### Черепно-мозговая травма

После черепно-мозговой травмы (ЧМТ) вследствие ухудшения ауторегуляции повышается вероятность развития вторичного ишемического инсульта, особенно на фоне гипотензии. Концепция индивидуального подхода к лечению заключается в достижении оптимального уровня церебрального перфузионного давления (ЦПД), что является основой сниженной или интактной ауторегуляции. Chieragato использовал визуализационный метод исследования для оценки зависимости между ЦПД и мозговым кровотоком. Компьютерную томографию (КТ) с применением ксенона проводили у 162 пациентов с тяжелой ЧМТ. Изучали состояние мозгового кровотока при колебаниях ЦПД в пределах 50–90 мм рт. ст. Корреляция между этими величинами не выявлена, вероятно, потому, что у большинства обследованных больных было нормальное ЦПД, и давление ауторегуляции, которое не контролировалось, было сохранено. Динамические методы измерения мозговой ауторегуляции стали принятой альтернативой статистической оценки, но этот надежный метод недоступен для использования в клинической практике. Christ и соавторы провели работу по изучению неинвазивного метода взаимной корреляции (непрерывный мониторинг мозговой ауторегуляции) и сравнению его с использованием нагнетающей манжеты. Диагностирование мозговой ауторегуляции с помощью обоих методов позволило установить, что в 73,5% случаев она была ухудшенной либо неизменной. Непрерывный мониторинг является простым, неинвазивным методом контроля мозговой ауторегуляции. Однако автор предполагает, что кратковременное измерение ауторегуляции и мониторинговые технологии, базирующиеся на медленных спонтанных колебаниях, не могут использоваться попеременно. Чтобы окончательно определиться, какой метод лучше для продолжительного мониторинга мозговой ауторегуляции, необходимо проводить дополнительные исследования.

Два исследования были посвящены сравнению неинвазивных и инвазивных методов контроля внутричерепного

давления (ВЧД) и ЦВД в ранний период после ЧМТ. Geeraerts и соавторы выявили существование зависимости между диаметром оболочки зрительного нерва (ДОЗН) и ВЧД у пациентов на момент поступления в отделение интенсивной терапии (ОИТ), а также связь между увеличенным ДОЗН при поступлении и высоким ВЧД в первые 48 часов после ЧМТ. На основании этого увеличенный ДОЗН стали рассматривать как предиктор повышения ВЧД. В ранний посттравматический период для обнаружения высокого ВЧД необходимо использовать ультразвуковую диагностику.

По оценке Ract и соавторов, раннее применение транскраниального доплеровского исследования (ТДИ) при тяжелой ЧМТ имеет преимущество перед инвазивными методиками. Обнаруженные при ТДИ патологические изменения удалось устранить у 9 из 11 пациентов путем увеличения ЦПД с помощью введения маннитола или норэпинефрина. При использовании инвазивных методик наблюдались более высокие уровни ВЧД. ТДИ при госпитализации позволяет у больных с тяжелой ЧМТ выявить потенциальную гипоперфузию, что дает возможность оптимизировать восстановление нормальной мозговой функции и сократить вторичную травматизацию головного мозга.

Longhi и соавторы, используя КТ, измеряли парциальное давление кислорода в мозговой ткани ( $P_{tiO_2}$ ) сниженной плотности или около места ушиба и в нормальной паренхиме.  $P_{tiO_2}$  было сниженным в ушибленных тканях. Восстановление является длительным процессом. Ранняя диагностика способствует лучшему пониманию патофизиологии ЧМТ.

Прогнозирование исхода ЧМТ бывает затруднительным. Ballesteros и соавторы выясняли связь сыворотки, взятой из яремной вены, с развитием апоптоза нейронов *in vitro*, индуцированного травмой или гематомой головного мозга, изучали влияние апоптоза на прогноз в течение 6 месяцев. Локально дренированная сыворотка, в отличие от системной, связана с ранним развитием апоптоза, который можно считать независимым фактором 6-месячной летальности. Эта методика



*in vitro* в сочетании с клиническими и рентгенологическими исследованиями могла бы быть прогностической моделью при ЧМТ. Korfias и соавторы изучили зависимость между концентрацией в сыворотке белка S-100B и тяжестью клиники, длительностью курса лечения и его эффективностью, выживаемостью после тяжелой ЧМТ. Наличие этого протеина отражает тяжесть повреждения и свидетельствует о благоприятном прогнозе, он может быть индикатором эффективности лечения и восстановления после оперативного вмешательства.

#### **Субарахноидальное, внутричерепное кровоотечение и смерть головного мозга**

Новой информации об аневризматических субарахноидальных кровоотечениях (САК) пока недостаточно. Citerio и соавторы собрали данные о 350 клинических случаях в 22 итальянских нейрохирургических клиниках. Несмотря на общепринятый нейрорентгенологический оперативный подход, аневризмы главным образом клепировались, и эндоваскулярный подход применялся в трети случаев с широкой вариацией частоты его использования в разных клиниках. САК рассматривают как полиорганную патологию с частыми вне- и внутричерепными осложнениями. Однако независимыми факторами, связанными с неблагоприятным исходом, являются только высокое ВЧД и деградация в неврологическом статусе. Подтверждая полиорганную природу этой патологии, Тегао и соавторы определили распространенность и прогностическое значение микроальбуминурии при САК. Встречаемость микроальбуминурии при САК была более высокой, чем в контрольной группе. Высокие значения соотношения мочевого микроальбумин/креатинин и низкий балл по шкале ком Глазго в течение первых 8 дней коррелировали с неблагоприятным неврологическим прогнозом.

Проведение пероральной антикоагулянтной терапии (ПОАТ) приводит к увеличению частоты внутричерепных геморрагических осложнений (ВГО). Appelboom и соавторы изучили состояние оказания скорой медицинской помощи при ВГО в Британии, где при этой патологии назначали ПОАТ, а также сравнили эту терапию с таковой в принятых рекомендациях. Концентрат протромбинового комплекса (КПК) — золотой стандарт для нормализации гемостаза при ПОАТ — не использовали. В большинстве случаев лечение не соответствовало приведенному в рекомендациях.

Vigúe и соавторы исследовали связь между быстрой отменой ПОАТ, уменьшением времени биологического и хирургического гемостаза и прогнозом. Всем включенным в исследование пациентам полностью отменили антикоагулянты после болюсного введения КПК. Не зарегистрировано ни одного случая геморрагии или тромбоза. Болюсная инфузия полностью остановила антикоагулянтное влияние в течение 3 минут. При интракраниальной геморрагии, связанной с ПОАТ, нужно незамедлительно выполнять нейрохирургическое вмешательство. Это исследование обосновывает возможность проведения лечения после применения ПОАТ так же быстро, как и у пациентов без антикоагулянтной терапии.

Повреждение спинного мозга при хирургическом вмешательстве на аорте все еще является поводом для беспокойства. Maier и соавторы провели исследование по изучению влияния PARP-1 ингибитора полимеразы INO1001 на окклюзию аорты у свиней при травме спинного мозга. Данный селективный ингибитор заметно уменьшает окклюзию. INO1001 может улучшить процессы восстановления спинного мозга после пережатия грудной аорты. Эти обнадеживающие результаты побуждают к проведению дополнительных исследований.

В двух материалах речь идет о проведении диагностических процедур при смерти головного мозга (СГМ). Quesnel оценил точность КТ-ангиографии сосудов спинного мозга при этом состоянии. В большинстве случаев в клинических условиях у пациентов визуализировалось помутнение внутримозговых сосудов. Поэтому этот метод не может быть рекомендован для диагностики СГМ.

Wennervirta и соавторы изучали возможность применения энтропии и биспектрального индекса (БИ) при СГМ. Оба метода показали результаты, отличные от нуля из-за артефактов после диагноза СГМ. БИ более связан с артефактами, чем энтропия. Ни один из этих инструментов не может быть использован для диагностики СГМ, на практике нужно ориентироваться на данные, полученные с помощью электрокардиографии.

#### **Дисфункция мозга и делирий на фоне сепсиса**

Исследования Sharshar и соавторов были направлены на изучение механизмов дисфункции мозга, индуцированной сепсисом. По предварительным данным поражение мозга при сепсисе (многократные ишемические инсульты, поражение белого или серого вещества) может быть визуализировано с помощью магнитно-резонансной томографии. Нарушения, преобладающие в белом веществе, усугубляясь со временем, приводят к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и связаны с неблагоприятным прогнозом.

Делирий у больных в критическом состоянии, находящихся в ОИТ, — труднораспознаваемое неблагоприятное явление. Ouimet и соавторы выясняли, как влияет на клинический исход субсиндромальный делирий. По их наблюдениям, пациенты без делирия меньше нуждаются в лечении или реабилитационных мероприятиях в отличие от больных с субсиндромальным либо установленным клиническим делирием.

Для идентификации субсиндромального делирия, который встречается во многих ОИТ и коррелирует с неблагоприятным исходом, можно использовать ступенчатую диагностическую шкалу (Intensive Care Delirium Screening Checklist).

Pandharipande уточнил распространенность моторных подтипов делирия у хирургических и травматологических пациентов в ОИТ, которая составила 70% для исследованной популяции. Гипоактивный тип делирия оказался значительно более распространенным, чем смешанный или гиперактивный. Без постоянного мониторинга этот подтип делирия остается вовремя недиагностируемым, особенно среди пациентов хирургического и травматологического профиля.

### Острая почечная недостаточность и заместительная терапия

Относительно острой почечной недостаточности (ОПН) у больных в критическом состоянии наиболее обсуждаемыми темами являются: механизмы отключения почек, обратимость изменений, ранняя диагностика, определение стадии и тяжести процесса и заместительная терапия. При помощи доплерографической ультрасонографии были изучены резистентность почечных артерий при септическом шоке и темпы увеличения среднего АД после введения норэпинефрина.

DeGruddre и коллеги поддерживали среднее АД на уровне  $\leq 65$  мм рт.ст. у пациентов, нуждавшихся в восстановлении объема жидкости и введении норэпинефрина. Препарат был соответственно дозирован в течение трех периодов по 2 часа для достижения уровня давления 65, 75 и 85 мм рт. ст. В конце каждого периода были измерены гемодинамические и функциональные показатели, а также проведена доплеровская ультрасонография междолевых артерий для оценки индекса почечной резистентности. При увеличении среднего АД количество выделяемой мочи увеличилось с  $76 \pm 64$  до  $93 \pm 68$  мл/ч и уменьшился индекс сопротивления с  $0,75 \pm 0,07$  до  $0,71 \pm 0,06$ . Разницы в показателях при 75 и 85 мм рт. ст. обнаружено не было. Доплеровская ультрасонография признана достоверным методом определения оптимального среднего АД у каждого пациента при септическом шоке, а также методом контроля в конце проведенного лечения. Результаты этого исследования позволяют предположить, что уменьшение почечного кровотока при септическом шоке является предрасполагающим фактором развития почечной дисфункции, что противоречит данным, полученным при проведении исследований на животных с эндотоксемией, согласно которым центральное место в патогенезе ОПН занимает гипоперфузия.

Herrera-Gutiérrez и соавторы задались вопросом, можно ли при диагностике ОПН в ОИТ основываться на определении клиренса креатинина (КК) за 2 часа, а не за 24. Было проведено сравнение показателей КК у 359 пациентов, в том числе с предполагаемыми величинами по уравнению Cockcroft–Gault (Ск–G). Среднее значение Ск–G было  $87,4 \pm 3,0$ ; 2-часовой КК —  $109,2 \pm 4,5$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ; 24-часовой КК —  $100,9 \pm 4,2$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$  ( $r^2 = 0,88$  для КК — 2 часа и  $r^2 = 0,84$  для Ск–G). КК, измеренный за 24 часа, отличался от Ск–G на  $21,8 \pm 3,3$  и на  $8,3 \pm 2,6$  от КК, измеренного в течение 2 часов. У пациентов с КК  $< 100$  мл/мин выявлена только вариабельность гипергликемии в течение 24-часового периода. Следовательно, 2-часовое измерение КК является адекватной заменой 24-часового измерения даже у нестабильных пациентов и у пациентов с нерегулярным диурезом, когда 24-часовое измерение трудно выполнить. Уравнение Ск–G приносит меньшую пользу. Эти идеи могут быть использованы при ранней диагностике ОПН для улучшения прогноза и оптимизации мер по предотвращению дальнейших деградационных процессов.

Jenq и соавторы выясняли, может ли новая классификация RIFLE (риск, функциональное нарушение, недостаточность, отказ, терминальная стадия) помочь в предсказывании краткосрочного прогноза у критических

пациентов с циррозом. В этом исследовании, проводимом в Тайване, сравнивались прогноз и классификация RIFLE с другими пятью оценочными системами. В качестве предикторов выживания у 134 пациентов были проанализированы 32 демографические, клинические и лабораторные переменные. Общая летальность в стационаре составила 66%. Отмечено прогрессивное увеличение летальности, базирующейся на строгости классификации RIFLE. Множественная логистическая регрессия указала на то, что классификация RIFLE и шкала SOFA в первый день пребывания в ОИТ являются независимыми факторами риска в отношении уровня летальности в стационаре. При анализе кривой эксплуатационной характеристики обе системы (RIFLE и SOFA) имеют хорошую разрешающую способность ( $0,84 \pm 0,04$  и  $0,92 \pm 0,02$  соответственно). Показатели 6-месячной выживаемости у пациентов без ОПН отличались от таковых у больных, относящихся к категориям «риск», «функциональное нарушение» и «недостаточность» по классификации RIFLE. Это исследование снова демонстрирует прогностическое значение критериев RIFLE для определения стадии ОПН.

Maccariello и соавторы также изучали возможность применения классификации RIFLE у больных с ОПН для определения необходимости проведения заместительной терапии (ЗТ). В исследование были включены 214 пациентов, на постоянной ЗТ находились 179 (84%) больных, относившихся к категории «риск» (25%), «функциональное нарушение» (27%) и «недостаточность» (48%). Общая летальность составила 76%, хотя различий между уровнями разных категорий этой классификации обнаружено не было (72, 79, 76% соответственно).

Для проведения комплексного анализа были выбраны различные переменные, в том числе характеризующие начало ЗТ в первый день после поступления в клинику. Критерии RIFLE полезными не оказались. Однако в подгруппе пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких и вазопрессивных препаратах (категория «недостаточность»), выявлено увеличение летальности. Следовательно, это исследование не подтверждает независимого прогностического значения критериев классификации RIFLE, ставит пользу от них под сомнение.

Среди больных с ОПН в критическом состоянии все еще наблюдается высокая летальность, и немалая их часть при нахождении в стационаре нуждается в ЗТ. Для оценки эффективности ЗТ на основании образца диализата проводят моделирование кинетики мочевины. Достоверность этой оценки у больных в критическом состоянии сохраняется, хотя сомнительна, так как предполагает стабильную продукцию и метаболизм мочевины, чего не происходит в тяжелом состоянии.

Ионный диализанс является параметром, автоматически рассчитываемым из удельной электропроводности диализата, коррелирует с эффективным клиренсом мочевины во время гемодиализа у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Ridel и соавторы оценивали этот метод, проведя 31 процедуру периодического гемодиализа 31 пациенту. При сравнении эффективности ЗТ у этих больных обнаружена прочная



корреляция между КК в заданный отрезок времени (Kt), измеренным в выборке диализата, с определенным в ионном диализансе ( $r = 0,96$ ,  $p > 0,01$ ). Несмотря на ограничения этого исследования (малая доставляемая доза при ЗТ, недостаточный контроль удаления молекул со средней молекулярной массой), авторы заключают, что данная методика хорошо подходит для мониторинга и коррекции ЗТ у больных с ОПН в тяжелом состоянии.

Непрерывная ЗТ (НЗТ) часто является методом выбора при сомнении в адекватности проведенного интермиттирующего гемодиализа. НЗТ не является отдельным методом — это континуум различных методик лечения.

Uchino и соавторы использовали доступные данные исследования V.E.S.T. для оценки НЗТ у 1 006 пациентов с ОПН, находящихся на НЗТ. Интересно, что трети из них (33,1%) эта процедура была выполнена без антикоагулянтной терапии. У пациентов, которым проводили антикоагулянтную терапию (в большинстве случаев нефракционированным гепарином), применяли цитрат натрия. Только у 11,7% больных полученная при лечении доза была выше 35 мл/кг в час, средняя доза — 20,4 мл/кг в час. Наиболее частыми осложнениями были гипотензия (18,8%), аритмии (4,3%) и кровотечения (3,3%). Приблизительно треть пациентов на НЗТ умерла. У большинства выживших больных почечная функция восстановилась до выписки. Авторы сделали заключение, что НЗТ не является оптимальным методом, который можно рекомендовать.

Согласно большому общенациональному ретроспективному исследованию, проведенному в Швеции, НЗТ связана с меньшим количеством эпизодов хронической почечной недостаточности. Ученые ставили перед собой цель изучить влияние ЗТ на восстановление почечной функции после ОПН. Для этого были исследованы 2 642 пациента в 32 ОИТ. Фиксировались случаи летальности и восстановления почечной функции. По начальным характеристикам между больными на периодическом гемодиализе и на НЗТ отличий не было. Из этих пациентов спустя 90 дней после начала исследования выжили 1 102, 86% из них лечились с применением непрерывных методик и 14% — периодических. У 78 (8%) пациентов группы НЗТ почечная функция не восстановилась. У 26 (16%) из них возникла необходимость проведения постоянного диализа. Летальность в группах не отличалась. Результаты исследования свидетельствуют в пользу непрерывных методик.

Baldwin и соавторы выполнили рандомизированное, контролируемое сравнение непрерывной вено-венозной гемофильтрации и продленного ежедневного диализа с фильтрацией, а именно эффекта действия на малые растворенные вещества и кислотно-щелочной баланс. Недавно были предложены расширенные прерывистые методики диализа для лечения больных с ОПН.

Шестнадцать больных в критическом состоянии были подвергнуты рандомизированному контролируемому испытанию в течение 3 дней. Они проходили лечение по одной из методик: непрерывная венозная гемофильтрация ( $n = 8$ ) или расширенный ежедневный диализ с фильтрацией ( $n = 8$ ). Разницы между уровнями мочевины или креатинина у пациентов разных групп не выявлено. У одного больного из группы непрерывной гемофильтрации развилась гипофосфатемия (0,54 ммоль/л) в течение 72 часов. В группе на расширенном ежедневном диализе с фильтрацией после 3 дней лечения наблюдался умеренный персистирующий метаболический ацидоз. Следовательно, несмотря на аналогичный контроль мочевины, креатинина и электролитов, ацидоз лучше контролируется посредством непрерывной вено-венозной гемофильтрации. Это исследование вносит определенный вклад в продолжающиеся дебаты относительно превосходства непрерывных методик над неустойчивыми.

Другая спорная проблема относится к способу проведения антикоагуляции фильтра. Joannidis и соавторы в рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании сравнили эноксапарин с нефракционированным гепарином. Была выполнена непрерывная вено-венозная гемофильтрация (предилуция; ультрафильтрация 2 500 мл/ч; скорость кровотока — 180 мл/мин). Пациенты группы гепарина получили начальный болюс 30 Ед/кг с поддерживающей инфузией этого препарата 7 Ед/кг в час с целью достижения активированного частичного тромбопластинового времени 40–45 с. В группе больных, леченных эноксапарином, начальный болюс перед проведением фильтрации — 0,15 мг/кг, последующую инфузию проводили, начиная с 0,05 мг/кг в час, с целью обеспечения анти-Ха-активности в пределах 0,25–0,30 Ед/мл.

Согласно дизайну перекрестного исследования, каждый пациент находился на каждом из двух режимов. Максимальная продолжительность лечения для каждой группы составила 72 часа. Полностью прошли испытание и закончили исследование 32 пациента. Средняя продолжительность работы фильтра при использовании гепарина —  $22 \pm 17$  часов, эноксапарина —  $31 \pm 25$  часов. В обеих группах зарегистрировано по одному случаю возникновения кровотечения. Ежедневные затраты в среднем составили 270 и 240 евро для гепарина и эноксапарина соответственно. Таким образом, эноксапарин можно безопасно и эффективно использовать для проведения антикоагуляции при непрерывной вено-венозной гемофильтрации, при этом время работы фильтра больше, чем при использовании нефракционированного гепарина.

*Полный текст обзора читайте на сайте  
[www.springerlink.com](http://www.springerlink.com)*

J. Martínez-González<sup>1</sup>, L. Vila, C. Rodríguez

# Бемипарин: низкомолекулярный гепарин второго поколения для лечения и профилактики венозной тромбоземболии

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) представляют собой гетерогенную по составу группу с расширенным диапазоном фармакодинамических профилей и потенциально различными антитромботическими свойствами. Из всех НМГ второго поколения бемипарин имеет самую низкую молекулярную массу (ММ) — 3600 дальтон, самый длинный период полувыведения (5,3 часа) и самое высокое соотношение анти-Ха/анти-IIa факторных активностей (8:1). Безопасность и эффективность бемипарина были доказаны в нескольких исследованиях, и в настоящее время этот препарат разрешен как для лечения, так и для профилактики венозной тромбоземболии (ВТЭ), а также для профилактики свертывания крови в экстракорпоральном контуре при гемодиализе. Бемипарин — единственный в Европе НМГ, который разрешен для проведения начальной тромбопрофилактики после оперативного вмешательства в общей и ортопедической хирургии. По результатам мультицентровых фармакоэкономических исследований в системе здравоохранения Испании был сделан вывод, что профилактика ВТЭ при тотальном коленном эндопротезировании бемипарином является экономически более эффективной, чем эноксапарином. Он также является альтернативой с меньшей себестоимостью нефракционированному гепарину (НФГ) при краткосрочном лечении ВТЭ и безопасной альтернативой без уменьшения затрат — для пероральной антикоагулянтной терапии при долгосрочном лечении. В ближайшем будущем информация о результатах продолжающихся клинических испытаний может стать ключом к утверждению потенциала бемипарина в различных клинических установках.

**В**енозная тромбоземболия, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ), является распространенным заболеванием. Заболеваемость ТГВ составляет приблизительно 5 случаев на 10 тыс. человек в год в общей популяции, и, резко увеличиваясь с возрастом, — приблизительно 2–3 случая в год на 10 тыс. человек в возрасте 30–49 лет и до 20 случаев на 10 тыс. населения в возрасте 70–79 лет [1]. Частота ВТЭ — приблизительно 7 случаев на 10 тыс. населения в год. ВТЭ — потенциально опасное для жизни осложнение у больных, перенесших хирургическое вмешательство или длительно иммобилизованных после травмы либо иного повреждения. Следовательно, ВТЭ — причина приблизительно 10–12% всех смертельных исходов среди госпитализированных пациентов [2]. Риск ВТЭ остается высоким в течение нескольких недель после хирургической операции, а фармакологическое лечение ВТЭ, в свою очередь, связано с определенным риском [3]. Начальное лечение ТГВ обычно включает внутривенное применение НФГ или подкожное введение НМГ и оральную антикоагулянтную терапию (ОАТ) антагонистом витамина К с целью достижения и поддержания величины международного нормализованного отношения

(МНО) на уровне 2,5 (допустимый диапазон: 2,0–3,0) как минимум в течение 3 месяцев [3]. Доза НФГ должна корректироваться при постоянном мониторинге активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) для удерживания в пределах заданного диапазона. Использование ОАТ полностью не исключает риск рецидива ВТЭ, она также связана с увеличением частоты осложнений в виде кровотечений и нуждается в регулярном лабораторном контроле. Поэтому в последние годы возрос интерес к альтернативам НФГ и ОАТ.

Низкомолекулярный гепарин имеет несколько потенциальных преимуществ перед НФГ, включая высокую анти-Ха факторную активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшую биодоступность и меньшую частоту развития кровотечений. Согласно недавно выполненному обширному систематическому обзору 17 испытаний, результаты которых были опубликованы в 1994–2003 годах, сделан вывод о том, что НМГ, включая бемипарин, уверенно превосходят НФГ в лечении ТГВ, особенно по снижению летальности и риска больших кровотечений во время начальной терапии [4].

<sup>1</sup> Cardiovascular Research Center (CSIC-ICCC), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria, Barcelona, Spain.

НМГ постепенно заменяют НФГ в лечении большинства пациентов с ВТЭ и другими показаниями, в том числе с острым коронарным синдромом (ОКС) [5, 6]. НМГ продемонстрировали такую же эффективность и безопасность, как ОАТ, при долгосрочном лечении ВТЭ, и более высокую эффективность у больных раком [7, 8]. НМГ представляют собой гетерогенную по составу группу препаратов с различными ММ и содержанием гликозаминогликана, которые имеют широкий диапазон фармакодинамических профилей и, вероятно, различные антикоагулянтные/антитромботические свойства. Несмотря на ограниченное количество непосредственных сравнений, можно предположить, что НМГ между собой клинически подобны, но не обязательно взаимозаменяемы [9]. Действительно, в постановлении Американского управления контроля за качеством пищевых продуктов и лекарств (FDA), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Американского колледжа торакальных врачей, Американского кардиологического колледжа/Американской ассоциации сердца указано, что НМГ нельзя считать взаимозаменяемыми.

Ниже рассмотрены клинические и экспериментальные данные как основание для использования бемипарина в качестве антитромботического средства и как демонстрирующие характерные свойства, отличающие его от других НМГ.

### Введение

Бемипарин — это НМГ с самой низкой ММ (3600 дальтон) и самым продолжительным периодом полувыведения (5,3 часа) [10]. Его антикоагулянтные свойства как гепарина основываются на наличии специфической последовательности пентасахаридов, которая имеет высокую афинность к антитромбину и потенцирует его анти-Ха факторную активность. Поскольку для ингибирования тромбина (анти-Па факторная активность) требуется минимальная длина цепи полисахаридов, которая превышает длину цепей бемипарина, этот препарат является НМГ с самым высоким соотношением анти-Ха/анти-Па факторных активностей, которое составляет 8:1 (табл. 1).

### Химический состав

Бемипарин натрия (RO-11; номер по Chemical Abstracts Service: 91449-79-5; АТХ-код: B01AB12) — это НМГ, полученный путем щелочной деполимеризации ( $\beta$ -элиминация) и фракционирования коммерческого НФГ из слизистой оболочки кишечника свиней. Процент цепей с ММ между 2000 и 6000 дальтон составляет 74,6 [11].

### Анализ рынка

Производство бемипарина натрия начато в Испании в 1998 году. В настоящее время он продается под несколькими брендовыми названиями (Hibor<sup>®</sup>, Ivor<sup>®</sup>, Zibor<sup>®</sup>,

Таблица 1. Основные характеристики различных НМГ

НМГ	Средняя ММ, дальтон	Период полувыведения, часы	Соотношение анти-Ха/анти-Па факторных активностей
Бемипарин	3600	5,2–5,4	8,0
Дальтепарин	6000	2,3–2,8	1,9–3,2
Эноксапарин	4500	4,0–4,4	3,3–5,3
Надропарин	4300	3,7	2,5–4,3
Ревипарин	4400	2,5–4,0	4,4
Тинзапарин	6500	3,0	1,5–2,5

Badyket<sup>®</sup>, Hepadren<sup>®</sup>, Ivorat<sup>®</sup> и Ivormax<sup>®</sup>; производство Laboratorios Farmacéuticos Rovi SA) больше чем в 33 странах мира (в 15 странах Европейского Союза). На данный момент этот препарат в США не зарегистрирован.

Применение бемипарина в дозах 2500 и 3500 МЕ/день подкожно разрешено: для профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов (умеренного или высокого риска развития ВТЭ), подвергающихся общехирургическим или ортопедическим вмешательствам; для профилактики у терапевтических пациентов с умеренным или высоким риском развития ВТЭ; для вторичной профилактики рецидива ВТЭ у пациентов с ТГВ и кратковременными факторами риска; для профилактики свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа. Бемипарин подкожно (115 МЕ/кг в день, как правило, в течение  $7 \pm 2$  дней) также разрешен для лечения при установленном ТГВ с тромбозом боковой легочной артерии (ТЭЛА) или без нее. Эти показания также имеют другие НМГ, однако бемипарин — единственный НМГ, лицензированный в Европе с режимом старта тромбопрофилактики в послеоперационный период (первая доза назначается через 6 часов после операции) [12]. Бемипарин не разрешен для использования при ОКС. В настоящее время только эноксапарин (Lovenox<sup>®</sup> и Clexane<sup>®</sup>; Sanofi-Aventis) и дальтепарин (Fragmin<sup>®</sup>; Pfizer SA) лицензированы для лечения ОКС (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда без элевации сегмента QT); применяются в комплексе с аспирином.

### Фармакодинамика

Специфическая анти-Ха факторная активность бемипарина составляет 80–120 МЕ/мг, анти-Па факторная активность — 5–20 МЕ/мг (рассмотрено в [10,13]). Как и другие НМГ, бемипарин увеличивает плазменные уровни свободного и общего ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [14].

У здоровых мужчин-добровольцев однократная подкожная инъекция бемипарина (3500 МЕ) вызвала значительно более быструю, более мощную и более длительную анти-Ха факторную активность, чем введение тинзапарина (4500 МЕ) [14]. Недавно в условиях *in vitro* проведен сравнительный анализ запуска образования тромбина, вызванного низкой концентрацией тканевого фактора (~6 pM) в присутствии тромбоцитов. Отмечено, что в эквивалентных анти-Па факторных концентрациях бемипарин, эноксапарин, надропарин, дальтепарин и тинзапарин показывали сходное ингибирующее действие во всех фазах образования тромбина [15]. При сравнении же НМГ по их анти-Ха факторной активности, как и ожидалось, бемипарин оказался наименее мощным среди НМГ по влиянию на образование тромбина (анти-Па факторной активности) из-за самого высокого соотношения анти-Ха/анти-Па факторных активностей. Соответственно, бемипарин, как и другие НМГ, ингибирует образование тромбина главным образом посредством своей анти-Па факторной активности.

Gerotziafas и соавторы сравнили влияние фондапаринукса и бемипарина на образование тромбина [15]. В концентрациях от 0,1 до 0,7 МЕ/мл анти-Ха факторной активности фондапаринукс снижал все параметры кривой тромбообразования, за исключением времени, необходимого для достижения максимальной концентрации тромбина. Время было значительно больше, чем при использовании эквивалентной концентрации бемипарина. Фондапаринукс и бемипарин в концентрациях выше 0,8 МЕ/мл анти-Ха факторной активности имели одинаковое влияние на

образование тромбина. С клинической точки зрения следует принять во внимание то, что анти-IIa факторная активность НМГ быстро уменьшается после подкожного введения, тогда как анти-Xa активность сохраняется в плазме в течение значительно более длительного периода [14,15]. Хотя вклад анти-Xa факторной активности в антикоагулянтное действие НМГ остается спорной темой, его важность подтвердили клинические испытания, которые продемонстрировали эффективность фондапаринукса в профилактике и лечении ВТЭ и ОКС [16].

Проведено небольшое исследование с участием больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Десять пациентов получали тинзапарин (3500 МЕ) при каждой процедуре диализа в течение 2 недель, в дальнейшем они были переведены на бемипарин (3500 МЕ) в течение 2 недель [17]. Образцы крови для измерения протромбинового времени, АЧТВ и анти-Xa факторной активности были взяты до проведения диализа и через 2 и 4 часа после его начала. Полученные значения протромбинового времени не отличались между собой. Значения АЧТВ и анти-Xa факторной активности были значительно выше в образцах крови, взятых на 2-м и 4-м часе ( $p < 0,005$ ) у пациентов, получающих бемипарин. Однако между этими группами не было достоверной разницы в формировании фибрина/сгустка крови в экстракорпоральном контуре.

Как и другие НМГ, бемипарин только частично нейтрализуется протаминам сульфатом. Внутривенная инфузия протамина сульфата (105 мг) через 4 часа после подкожного введения 7500 МЕ бемипарина 12 здоровым добровольцам уменьшила анти-Xa факторную активность на 30%, хотя через 2–4 часа ее уровни возвратились к уровням, наблюдаемым у субъектов, которым проводились инфузии изотонического раствора натрия хлорида [13].

### Фармакокинетика и метаболизм

Объем распределения бемипарина натрия после внутривенной инъекции здоровым добровольцам составил 5,1 литра. Бемипарин быстро абсорбируется после подкожной инъекции, и его биодоступность достигает 96% [10,13]. Однократное введение бемипарина (2500–12 500 МЕ) подкожно здоровым добровольцам дозозависимо увеличивает анти-Xa факторную активность, достигая максимума ( $E_{\max}$ ) в течение 2–6 часов. Данные о метаболизме и элиминации бемипарина ограничены. Бемипарин имеет

линейную элиминацию через почки. Доза бемипарина 2500–12 500 МЕ имеет длинный период полувыведения (4–5 часов). Измеряемые плазменные уровни анти-Xa факторной активности сохраняются более 18 часов после профилактического и терапевтического подкожного введения бемипарина [13].

В двух рандомизированных открытых перекрестных исследованиях с участием здоровых добровольцев сравнивали фармакокинетический профиль бемипарина (3500 МЕ) после подкожного его введения с таковым эноксапарина (4000 МЕ) [18] или тинзапарина (4500 МЕ) [14]. Фармакокинетические профили анти-Xa факторного действия бемипарина и эноксапарина были подобны, но область под кривой «плазменная концентрация/время» (AUCt) была достоверно больше у бемипарина [18]. Бемипарин оказывает достоверно более быструю, высокую и продолжительную анти-Xa факторную активность, чем тинзапарин:  $E_{\max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и AUCt анти-Xa факторная активность были достоверно выше ( $p < 0,001$ ) у бемипарина, тогда как время достижения максимальной анти-Xa факторной активности ( $T_{\max}$ ) — значительно короче ( $2,47 \pm 0,14$  и  $3,17 \pm 0,17$  часа соответственно;  $p = 0,006$ ) [14].

Фармакокинетический профиль НМГ оценен путем определения их анти-Xa факторной активности *ex vivo*, но влияние НМГ на высвобождение TFPI *in vivo* также было включено в фармакологическую активность этих препаратов [19]. У здоровых добровольцев  $E_{\max}$  TFPI после подкожного введения бемипарина была достигнута ранее, чем  $E_{\max}$  анти-Xa факторного эффекта (1–2 часа против 2–6 часов соответственно) [20, 21], влияние на высвобождение TFPI продлилось 6–8 часов [20]. У 12 здоровых добровольцев были сравнены фармакокинетические профили бемипарина (3500 МЕ) и тинзапарина (4500 МЕ), введенных подкожно. Каждому добровольцу последовательно вводили два НМГ, приготовленных в рандомизированном порядке [14]. Среднее значение максимального TFPI было достоверно выше у тинзапарина, чем у бемипарина ( $128,92 \pm 9,34$  и  $94,05 \pm 5,67$  нг/мл соответственно;  $p < 0,01$ ), однако при этом достоверной разницы между общим количеством TFPI по оценке области под кривой «плазменная концентрация/время» (AUC) не обнаружено [14].

### Клиническая эффективность

Эффективность подкожного введения бемипарина для профилактики ВТЭ и лечения ТГВ у пациентов, подвергающихся абдоминальным или ортопедическим оперативным

Таблица 2. Сравнительное исследование эффективности бемипарина в профилактике ВТЭ у пациентов с высоким риском после ортопедической операции

Исследование	Лечение	Количество пациентов, n	Срок, дни	ВТЭ, %				Литература
				всего	ТГВ	ЛЭ	летальный исход	
Kakkar et al.	Бемипарин по 3500 МЕ/день	125	7 ± 2	7,2 <sup>1</sup>	8,9 <sup>2,3</sup>	0,8	0,67 <sup>4</sup>	[23]
	НФГ по 5000 МЕ 2 раза в день	134		18,7	20,7 <sup>3</sup>	1,5	0,67 <sup>4</sup>	
Navarro-Quiilis et al.	Бемипарин по 3500 МЕ/день (начало через 6 часов после операции)	165	10 ± 2	32,1	32,1	0	0	[23]
	Эноксапарин по 4000 МЕ/день (за 12 часов до операции)	168		36,9	36,3	1,2	0	

Примечания: <sup>1</sup>  $p = 0,03$  по сравнению с НФГ; <sup>2</sup>  $p = 0,01$  по сравнению с НФГ; <sup>3</sup> в этот анализ были включены только пациенты с оцененными флебограммами ( $n = 101$  для бемипарина и  $n = 116$  для НФГ); <sup>4</sup> зарегистрировано при контроле отдаленных результатов (спустя 4 недели после выписки из стационара); оба смертельных случая (по одному в каждой группе) произошли из-за ЛЭ.

Таблица 3. Эффективность и безопасность бемипарина в крупном проспективном открытом мультицентровом неконтролируемом исследовании

Группа пациентов	Режим введения бемипарина (подкожно)	Профилактика	ВТЭ										Безопасность						Литература				
			всего		проксимальный ТГВ		дистальный ТГВ		нефатальная ТЭЛА		фатальная ТЭЛА		обильное кровотечение		незначительное кровотечение		всего кровотечений			летальность <sup>2</sup>		тромбоцитопения <sup>3</sup>	
			%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.		%	абс.	%	абс.
Тотальное протезирование или тазобедренного сустава (n = 1009)	3500 МЕ/день (начало через 6 часов после операции)	9 дней ПГ + 38 дней после ПГ	0,3	3	0,2	2	0,1	1	0	0	0	0	1,4	14	8,0	81	–	–	0	0	0,6	6	[25]
Ортопедические пациенты (n = 6456)	3500 МЕ/день или 2500 МЕ/день <sup>1</sup> (начало через 6 часов после операции)	28 дней после ПГ	0,91	59	0,11	7	0,77	50	0,06	4	0	0	0,17	11	4,57	295	4,74	306	0,37	24	0,51	33	[26]

Примечания: <sup>1</sup> доза бемипарина, зависящая от риска согласно врачебным критериям (84,9% пациентов получали 3500 МЕ/день, в то время как 15,1% — 2500 МЕ/день);

<sup>2</sup> ни один из летальных случаев не был связан с кровотечением или каким-либо другим побочным воздействием лекарственного средства; <sup>3</sup> не зарегистрировано ни одного случая тромбоцитопении, вызванной гепарином; ПГ — период госпитализации.

вмешательствам, была оценена в рандомизированных двойных слепых мультицентровых сравнительных исследованиях со стандартным НФГ и другим НМГ, в нерандомизированном анализе затрат на лечение и в несравнительных исследованиях [10,13]. Этот обзор посвящен исследованиям, результаты которых опубликованы на протяжении последних 5 лет.

В таблицах 2, 3 подведены итоги двух наибольших клинических исследований, проведенных с участием пациентов высокого риска ВТЭ после ортопедических оперативных вмешательств, и наибольших обсервационных исследований у пациентов с умеренным и высоким риском развития ВТЭ.

### Профилактика ВТЭ

Бемипарин эффективно предотвращал послеоперационную ВТЭ у пациентов с высоким риском после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава (табл. 2). В мультицентровом рандомизированном открытом исследовании (фаза III) со слепым контролем результатов Kakka и соавторы сравнивали эффективность и безопасность бемипарина (3500 МЕ подкожно однократно в сутки) и НФГ (5000 МЕ подкожно 2 раза в день) в качестве профилактики ВТЭ после тотального протезирования тазобедренного сустава [22]. Бемипарин оказался более эффективным, чем НФГ. При интерпретации флебограмм ТГВ был обнаружен у 8,9% пациентов, получавших бемипарин, и у 20,7% больных, получавших НФГ (p = 0,03).

В исследовании, проведенном Navarro-Quilis и соавторами, бемипарин был так же эффективен, как эноксапарин, для профилактики подтвержденной венографически симптоматической ВТЭ и проксимального ТГВ у больных после тотального протезирования коленного сустава (табл. 2) [23]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовал 381 пациент. Проводилось сравнение эффективности и безопасности 3500 МЕ бемипарина в виде однократной в сутки подкожной инъекции (старт тромбопрофилактики через 6 часов после операции) и подкожной однократной в сутки инъекции эноксапарина

(4000 МЕ за 12 часов до операции) для профилактики ВТЭ после тотального эндопротезирования коленного сустава (длительность  $10 \pm 2$  дня). Статистически не отмечено различия в эффективности и безопасности между бемипарином и эноксапарином. Общая частота ВТЭ составила 32,1% в группе бемипарина и 36,9% — в группе эноксапарина (без достоверной разницы). Частота гематом и других локальных реакций в месте инъекции была достоверно ниже при применении бемипарина (22,7 и 32,5% соответственно; p = 0,03). При экономическом анализе результатов этого исследования, выполненного в лечебных заведениях системы здравоохранения Испании, полностью учитывались клинические эффекты и затраты, связанные с ТЭЛА и проксимальным ТГВ. Был сделан вывод, что бемипарин экономичнее, чем эноксапарин (полная стоимость, включая пребывание в больнице и 6-недельный послеоперационный период, — 4675,01 евро и 4819,49 евро на пациента соответственно) [24].

Недавно Abad и соавторы сообщили результаты проспективного наблюдательного исследования эффективности и безопасности применения бемипарина у 1009 пациентов после тотального протезирования бедренного или коленного сустава в обычной клинической практике (табл. 3) [25]. В этом исследовании бемипарин (3500 МЕ/день, начало введения через 6 часов после операции) вводили в период госпитализации (в среднем 9 дней); 92% пациентов продолжали получать этот препарат после выписки в профилактических целях в среднем в течение 38 дней. Лечение бемипарином коррелировало с низким процентом ВТЭ (0,3%) во время госпитализации и отсутствием таких случаев после выписки, низким процентом больших кровотечений (1,39%) или других побочных эффектов и отсутствием смертельных исходов за весь период исследования. Примечательно то, что применялась только нейроаксиальная анестезия в 87,4% случаев либо она же в комбинации с общей анестезией у 92,9% пациентов, при этом не было ни одного сообщения о спинальных гематомах.

Эффективность и переносимость бемипарина были подтверждены Otero-Fernández и соавторами, которые

провели проспективное открытое мультицентровое наблюдательное исследование по проверке схем использования бемипарина в большой популяции ортопедических пациентов в обычной клинической практике (табл. 3) [26]. Бемипарин в дозе 3500 МЕ/сутки использовался у 84,9% пациентов, в то время как бемипарин по 2500 МЕ/сутки — у 15,1% пациентов. Среди 6456 больных, получавших бемипарин в течение 28 дней (средний срок), авторы выявили низкий процент подтвержденных инструментальными методами случаев симптоматической ВТЭ (0,91%), обильных кровотечений (0,17%), смертельных случаев (0,37%) и умеренной тромбоцитопении (0,51%). Не зарегистрировано ни единого случая фатальной ТЭЛА, фатального кровотечения или тяжелой тромбоцитопении II типа.

Безопасность и эффективность бемипарина для профилактики ВТЭ были также оценены в других областях, таких как онкология, «перекрывающая» терапия (bridging therapy) у больных при необходимости временного прерывания ОАТ [27, 28]. Valibrea и соавторы в ретроспективном мультицентровом исследовании с участием онкологических больных, перенесших оперативное вмешательство, обнаружили, что применение бемипарина в дозе 3500 МЕ/день связано с более низким, но статистически незначимым, уменьшением ВТЭ по сравнению с применением дозы 2500 МЕ/день [27]. В этом исследовании, в котором изучены истории болезни 197 пациентов пяти испанских центров, профилактика, начатая в послеоперационный период, была так же эффективна и безопасна, как и на дооперационном этапе. Не было значительной разницы в частоте возникновения кровотечений (2,25 и 5,3% соответственно,  $p = 0,48$ ) или в общем количестве негативных событий (2,2 против 9,9%;  $p = 0,11$ ) при начале применения бемипарина в послеоперационный период в сравнении с использованием его до операции. Послеоперационный режим обеспечил сокращение финансовых затрат по сравнению с дооперационным (909 евро на 1 пациента), главным образом из-за более короткого времени пребывания больных в стационаре (в среднем 9 дней вместо 11).

Кроме этого, НМГ появились как «перекрывающая» терапия у пациентов, получающих ОАТ, при необходимости ее временного прерывания [29, 30]. В этой области проспективное наблюдательное исследование показало отсутствие тромбоэмболических или геморрагических осложнений, связанным с введением бемипарина (3500 МЕ/сутки подкожно) в течение «перекрывающей терапии» (дни от -5 до +4) у пациентов с плановыми колоноскопиями или гастроскопиями. Последующее наблюдение за пациентами проводилось в течение 3 месяцев [28]. Несмотря на небольшое число пациентов в данном исследовании ( $n = 98$ ) и отсутствие контрольной группы — его результаты указывают, что тромбопрофилактика фиксированной дозой бемипарина (3500 МЕ/сутки подкожно) при высоком риске ВТЭ является безопасной и эффективной и может быть альтернативой НФГ у пациентов, находящихся на ОАТ, при необходимости проведения эндоскопических исследований.

Бемипарин был также оценен для профилактики тромбов у нехирургических пациентов [31–33]. В проспективном мультицентровом нерандомизированном когортном исследовании приняли участие 297 больных, госпитализированных по различным причинам [31]. Средний возраст пациентов составлял 78 лет, а частота развития симптоматической ВТЭ — 0,3%. В дополнение, в проспективном

наблюдательном исследовании 45 пациентов с умеренным или высоким риском ВТЭ (из-за заболевания и иммобилизации) получали суточные дозы бемипарина 2500 и 3500 МЕ соответственно для профилактики ВТЭ; средний срок лечения был 26,8 дня [32]. В этом исследовании зарегистрирован всего один тромбоэмболический случай при отсутствии случаев тромбоцитопении. Всего десять пациентов принимали бемипарин более 1 месяца. При проведении денситометрии позвоночного столба и тазобедренного сустава значительной разницы между полученными и начальными значениями не обнаружено. Другое проспективное наблюдательное мультицентровое когортное исследование проводили с целью оценки бемипарина для профилактики тромбозов у 507 пожилых терапевтических больных (средний возраст  $82 \pm 8$  лет) с умеренным и высоким риском ВТЭ из-за иммобилизации в течение не меньше 4 дней в условиях госпитализации на дому или в гериатрических центрах [33]. Большинство пациентов (62,6%) имели высокий риск ВТЭ и получали высокую дозу бемипарина (3500 МЕ/день) в течение 33 дней. Частота ВТЭ составила 0,6% (3 подтвержденных доплеровским исследованием дистальных ТГВ). Случаев ТЭЛА и тромбоцитопении не зарегистрировано. Отмечено два (0,4%) обильных кровотечения. Несмотря на то, что эти последние исследования имеют некоторые ограничения из-за наблюдательной оценки конечных точек, они отражают «реальную жизнь» и показывают, что бемипарин является эффективным и безопасным средством в предотвращении ВТЭ у нехирургических пожилых пациентов с умеренным или высоким риском развития ВТЭ в стандартной клинической практике.

### Краткосрочное и долгосрочное лечение ВТЭ

Результаты нескольких исследований указывают на то, что бемипарин эффективен для лечения острой фазы ТГВ и может быть надежной альтернативой для долгосрочной профилактики ВТЭ. В мультицентровом исследовании [34] 378 пациентов с острым ТГВ были рандомизированы для получения НФГ внутривенно (5000 МЕ болюсно внутривенно с последующей внутривенной инфузией в дозе 40 000 МЕ в сутки у пациентов с низким риском развития кровотечений и 30 000 МЕ — у пациентов с высоким риском развития кровотечений) в течение 1 недели (группа А), бемипарина подкожно (115 МЕ/кг 1 раз в день) в течение 1 недели (группа В) или бемипарина (115 МЕ/кг 1 раз в день) в течение 1 недели с поддерживающей дозой (3500 МЕ/день) в течение 12 недель (группа С). В этом исследовании Kakka и соавторы продемонстрировали, что у больных с острым ТГВ бемипарин был более эффективным, чем НФГ, он эффективнее уменьшал размеры тромба, что подтверждено венографией на 14-й день (72 против 52% пациентов соответственно;  $p = 0,004$ ), и столь же эффективным, как НФГ для профилактики рецидива. Больные групп А и В, начиная с 3-го дня, получали перорально антикоагулянт в дозе 10 мг/день в течение первых 3 суток с последующей коррекцией дозы для достижения МНО на уровне от 2 до 3, длительность — 12 недель. Летальность, рецидивы тромбоэмболических событий, кровотечения в трех группах по частоте были одинаковыми. Спустя 12 недель от начала исследования пришли к выводу, что бемипарин является эффективной альтернативой варфарину, так как в результате лечения были получены почти одинаковые показатели реканализации и частоты тромбоэмболических событий (разница статистически не достоверна).

Фармакоэкономическое исследование, выполненное на основании полученных в этом исследовании клинических данных, позволило заключить, что бемипарин в комплексе с ОАТ или долгосрочное применение бемипарина в течение 12 недель эффективнее и экономически выгоднее, чем НФГ в комплексе с ОАТ (769 евро и 908 евро на пациента соответственно) [35]. Также долгосрочное лечение бемипарином может быть альтернативой комплексному использованию бемипарина с ОАТ, однако без экономии средств в данном случае. В этом исследовании рассматривались только те осложнения ВТЭ, которые обычно обнаруживаются и лечатся в стационарных условиях; уменьшение стоимости было связано, главным образом, со снижением затрат в результате сокращения времени пребывания в стационаре. Затраты, связанные с осложнениями ВТЭ, мониторингом и выполнением назначений, были также ниже у больных, пролеченных бемипарином.

Исследование ESFERA также показало экономические преимущества использования бемипарина в долгосрочном лечении. Это открытое мультицентровое проспективное когортное исследование было посвящено изучению эффективности и безопасности бемипарина как при лечении острого эпизода, так и при долгосрочном лечении ВТЭ в обычной клинической практике [36]. В нем приняли участие 434 амбулаторных и 149 стационарных больных с острой ВТЭ (ТГВ с сопутствующей клинически стабильной ТЭЛА или без нее), подтвержденным объективными методами. Все пациенты получали инъекции бемипарина подкожно (115 МЕ/кг в день) в течение 7–10 дней с последующей ОАТ (группа бемипарин + ОАТ) или бемипарина 1 раз в день (группа бемипарин + бемипарин) ежедневно в течение 3 месяцев. Примерно трое из четырех пациентов лечились амбулаторно. Средние общие затраты на одного

пациента были ниже в группе больных, лечившихся амбулаторно, в сравнении со стационарными больными (1206 и 5191 евро соответственно;  $p < 0,001$ ) с аналогичным количеством побочных событий на протяжении 98 дней. Средняя общая стоимость лечения одного пациента была одинакова в группах бемипарин + бемипарин и бемипарин + ОАТ, но у больных, находящихся на долгосрочном лечении бемипарином, реже наблюдались большие кровотечения (0,4 против 1,7% соответственно;  $p = 0,047$ ), малые кровотечения (1,8 против 6%;  $p = 0,032$ ) и все побочные события (2,9 и 9,5%;  $p = 0,007$ ), чем у пациентов в группе бемипарина и ОАТ. Поэтому, бемипарин может быть безопасной альтернативой ОАТ без увеличения затрат для долгосрочного лечения ВТЭ. Главное ограничение этого исследования — потенциальная разница между пациентами, находящимися на разных режимах, что может быть причиной путаницы при сравнении. Действительно, у пациентов, лечившихся в амбулаторных условиях, был более благоприятный клинический прогноз относительно частоты проксимального ТГВ или сопутствующей ТЭЛА и более низкая частота сопутствующих заболеваний на этапе включения в исследование. Кроме того, среди больных, получавших ОАТ, более высокая частота проксимального ТГВ при первичном обследовании и мужской пол ассоциируются с более высоким риском рецидива ВТЭ.

Наконец, проспективное наблюдательное открытое мультицентровое исследование FLEBUS (фаза IV) проведено с целью оценить эффективность и безопасность бемипарина для вторичной профилактики у больных с первым эпизодом ВТЭ, связанным с временными факторами риска в обычной клинической практике [37]. У 352 пациентов из 36 испанских центров было запланировано применение бемипарина подкожно в высокой профилактической дозе

Таблица 4. Продолжающиеся клинические испытания бемипарина

Исследование	Условие	Вмешательство	Фаза	Предполагаемое количество участников	Предполагаемая дата окончания
Фармакокинетика бемипарина при почечной недостаточности и у пожилых пациентов	Фармакокинетика в специфических популяциях	Бемипарин в терапевтической (115 МЕ/кг) и профилактической (3500 МЕ/день) дозах однократно либо курсом	I	60	Исследование продолжается
Адьювантный бемипарин при мелкоклеточном раке легкого (исследование ABEL)	Рак легкого мелкоклеточный	Бемипарин (3500 МЕ/день) в течение 26 недель, начало с первого дня химиотерапии	II	130	Декабрь 2011 года
Исследование по оценке эффективности и безопасности профилактики бемипарином у онкологических больных с центральным венозным катетером (BECAT)	Тромбоз при раке	Бемипарин (3500 МЕ/день) в течение 45 дней в сравнении с плацебо	III	402	Март 2007 года
Рак, бемипарин и оценка использования в хирургии (исследование CANBESURE)	ВТЭ при раке	Бемипарин (3500 МЕ/день) в течение 28 дней, сравнение с 8-дневным применением у онкологических пациентов после абдоминального либо тазового оперативного вмешательства	III	526	Декабрь 2007 года
Исследование эффективности добавления бемипарина к раствору икодекстрина у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (исследование bemidextrina)	Перитонеальный диализ	Добавление бемипарина (3500 МЕ/день) в раствор икодекстрина и сравнение с эффективностью использования только бемипарина	II	76	Декабрь 2008 года
Клиническое исследование эффективности и безопасности применения бемипарина натрия в лечении язв при диабетической стопе	Язва стопы, сахарный диабет	Бемипарин (3500 МЕ/день) в течение 3 месяцев по сравнению с плацебо	III	274	Сентябрь 2008 года
Рандомизированное исследование применения бемипарина в качестве переходной терапии во время ОАТ при инвазивных процедурах	Переходная терапия	Бемипарин (3500 МЕ/день) по сравнению с НФГ (5000 МЕ/день) в послеоперационный период при необходимости перерыва в проведении ОАТ	III	2082	2008 год

(3500 МЕ/сутки) в течение  $90 \pm 7$  дней. В качестве первичного результата эффективности этого исследования изучалась частота зарегистрированных симптомов рецидива ВТЭ на протяжении 3 и 6 месяцев. Применение бемипарина было связано с низкой частотой ВТЭ (0,3 и 1,1% через 3 и 6 месяцев соответственно), больших кровотечений (по 0,3% через 3 и 6 месяцев) и других неблагоприятных эффектов.

### Комментарии экспертов. Выводы после пяти лет применения

Низкомолекулярные гепарины легко дозировать, они удобны в применении, более эффективны и дают меньшее количество побочных эффектов, чем НФГ. Есть достаточно оснований рассматривать их как единую группу препаратов, которые имеют общий механизм действия, подобные физико-химические свойства, эффективность и безопасность. Однако они отличаются по соотношению их анти-Ха/анти-IIa факторных активностей и периодом полувыведения, что может модулировать их фармакологические свойства. Это заключение касается сравнительно похожих НМГ, но не бемипарина, у которого, безусловно, самое высокое соотношение анти-Ха/анти-IIa факторных активностей и самый длинный период полувыведения.

В некоторых наблюдательных исследованиях бемипарина частота ВТЭ была ниже, чем в клинических испытаниях по изучению других НМГ. Однако это должно трактоваться с учетом отсутствия контрольной группы в некоторых из этих исследований и применения разных методологий в наблюдательных исследованиях и клинических испытаниях, что препятствует прямым сравнениям результатов и сильно ограничивает значимость полученных выводов. К сожалению, было мало рандомизированных клинических испытаний по сравнению бемипарина с другими НМГ.

Фармакологические отличия разных НМГ могут обусловить значительную разницу в соотношении «стоимость лечения/эффективность». В повседневной клинической практике пациенты со стабильным течением ТГВ обычно лечатся на дому, что значительно дешевле, чем в стационаре. Фармакоэкономические исследования показали, что бемипарин может быть безопасной финансово выгодной альтернативой НФГ в краткосрочном лечении и безопасной альтернативой ОАТ — при долговременной профилактике. Однако, поскольку в основном участники обоих исследований были из Испании, их результаты могут рассматриваться как перспектива для испанского здравоохранения. Для других регионов необходима интерпретация полученных данных.

Предварительные результаты недавних исследований позволяют предположить, что НМГ могут использоваться для лечения вне стационара у пациентов с нетяжелой ТЭЛА [38] и у больных раком [39]. Однако необходимы более рандомизированные клинические испытания, чтобы полностью разобраться в этой проблеме. Наконец, НМГ, и в частности бемипарин [31], могут с успехом применяться также у терапевтических больных. Поскольку большинство ТЭЛА связано со смертельными исходами у нехирургических пациентов [9], многие руководства по профилактике ВТЭ включают рекомендации для этой группы пациентов. Тем не менее, доказательства клинических исследований для пациентов терапевтического профиля недостаточно, поэтому оптимальная продолжительность профилактики с НМГ у терапевтических пациентов — это другой, очень важный вопрос [3].

В заключение было продемонстрировано, что бемипарин безопасен и эффективен в лечении и профилактике ВТЭ в различных клинических условиях. Хотя вопрос о времени начала тромбопрофилактики бемипарином остается спорным, введенный через 6 часов после хирургического вмешательства он не ставит под угрозу эффективность тромбопрофилактики и, очевидно, совместим с нейроаксиальной анестезией. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, является ли бемипарин также безопасным и эффективным в других разделах медицины (онкологические пациенты, больные с ОКС), где по показаниям назначаются другие НМГ, уже имеющие эти показания. Есть основания считать, что те характеристики, которые делают бемипарин уникальным, могут обеспечить его преимущества и в других клинических областях. В этом отношении представляют интерес несколько продолжающихся клинических испытаний бемипарина с включением больных раком и пациентов с почечной недостаточностью, а также изучение его в качестве «перекрывающей» терапии к ОАТ (табл. 4). В ближайшем будущем они могут предоставить ценную информацию для расширения существующих показаний к применению бемипарина и оптимизации ведения пациентов с риском ВТЭ.

### Основные выводы

- Венозная тромбоэмболия — это распространенное в общей популяции заболевание, а также часто встречающееся потенциально опасное для жизни осложнение у больных, перенесших хирургическое вмешательство или нуждающихся в длительной иммобилизации из-за травмы либо другого повреждения.
- Бемипарин — НМГ второго поколения с самой низкой молекулярной массой, самым длинным периодом полувыведения (5,3 часа) и самым высоким соотношением анти-Ха/анти-IIa факторных активностей, которое составляет 8:1.
- В клинических исследованиях бемипарин оказался безопасным и эффективным средством лечения и профилактики в ряде клинических областей, включая специальные группы.
- Бемипарин разрешен для лечения и профилактики ВТЭ, его можно использовать для профилактики свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа.
- Бемипарин — единственный НМГ, разрешенный в Европе для использования в режиме послеоперационного старта терапии (первая доза вводится через 6 часов после оперативного вмешательства) в целях хирургической тромбопрофилактики.
- Фармакоэкономические исследования в системе здравоохранения Испании показали, что для профилактики ВТЭ при тотальном протезировании коленного сустава бемипарин является более рентабельным, чем эноксапарин, и может быть безопасной альтернативой НФГ с меньшими затратами при краткосрочном лечении ВТЭ.

*Список литературы находится в редакции.*

*Перевод статьи: J. Martínez-González, L. Vila, C. Rodríguez. Bempiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism // Expert Review of Cardiovascular Therapy, July 2008, Vol. 6, No. 6, Pages 793-802.*

\*\*\*

# ЦИБОР®

беміпарин

## НОВИЙ ВИМІР ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ТРОМБОПРОФІЛАКТИКИ

Нова генерація  
низькомолекулярних гепаринів

Висока ефективність і безпека,  
що доведена в дослідженнях

Найкращий фармакологічний  
профіль серед усіх НМГ

Легкий та простий режим  
дозування при  
одноразовому введенні



Р.л. № UA6624/01/01  
Р.л. № UA6625/01/01

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

Представництво в Україні:  
02098, Київ, вул. Березняківська, 29  
Тел.: (044) 494-33-88

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI



Н.А. Шнайдер,  
 ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
 Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию;  
 Институт последипломного образования, г. Красноярск

## Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции

**П**роблема повреждения центральной нервной системы (ЦНС) после оперативных вмешательств под общей анестезией является одной из актуальных в неврологии и анестезиологии. Пристальный интерес к ней обусловлен, прежде всего, высокой частотой осложнений [1–5], спорностью вопроса о возможности их предотвращения, банальностью их причин и повреждающей способностью, увеличением (в западных странах) числа и размеров судебных исков по поводу анестезиологических ошибок [6–8].

Общая анестезия (ОА) может быть причиной различных повреждений нервной системы в послеоперационный период — развития психопатологических и психотических реакций, делирия, судорожного синдрома, опистотонуса, послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), нарушения цикла сон — бодрствование, возникновения расстройств координации, хореоатетоза, инсульта, острой сенсоневральной тугоухости, спастической параплегии, злокачественной гипертермии, летального исхода. При этом патологические изменения функции ЦНС зависят от типа анестезии, состояния соматического и неврологического статуса пациента в предоперационный период, возраста больного и множества других факторов. Поэтому нельзя делать вывод, что ОА дает какой-то определенный тип повреждения ЦНС. Однако в большинстве исследований, посвященных этой проблеме, приводятся данные о некотором общем угнетении ее функционального состояния в послеоперационный период: снижении памяти, реактивности, внимания, появлении координаторных нарушений. Отмечено, что на когнитивные (познавательные) и психомоторные функции оказывают неблагоприятное влияние фактически все известные анестетики. Так, в современной литературе имеются сведения о негативном влиянии на ЦНС даже среднетерапевтических доз анестетиков и наркотических анальгетиков, в том числе морфина, фентанила, амфетамина, галотана, оксибутирата натрия, гексенала, кетамина, нембутала, пропофола (дипривана) [9–13]. В последние годы поднимается

вопрос о повреждающем влиянии на головной мозг гипотензивной анестезии.

Вследствие многофакторности ПОКД в последние годы отмечается тенденция к мультидисциплинарному подходу к решению данной проблемы с привлечением специалистов различных областей — не только анестезиологов, но и неврологов, клинических нейрофизиологов, патофизиологов, медицинских психологов [12, 14, 15].

*Послеоперационная когнитивная дисфункция* (postoperative cognitive dysfunction) — это когнитивное расстройство, развивающееся в ранней и сохраняющееся в поздний послеоперационный периоды (prolonged postoperative cognitive dysfunction), клинически проявляющееся в виде нарушений памяти, трудности сосредоточения (концентрации) внимания и нарушений других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.), подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (в виде снижения показателей тестирования в послеоперационный период не менее чем на 10% от дооперационного уровня), что влечет за собой проблемы обучения, снижение умственной работоспособности, настроения (депрессию) [16]. Степень выраженности ПОКД у детей и взрослых варьирует от легкой до выраженной. Ряд авторов рассматривают ОА как детерминанту или фактор риска ускоренного возрастного снижения когнитивных функций [17, 18, 19], но этот вопрос в настоящее время остается открытым.

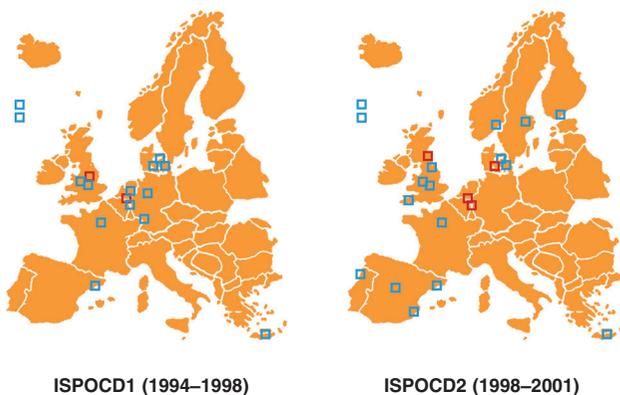
Практическая значимость концепции ПОКД состоит в возможности ранней диагностики когнитивных расстройств и раннего начала нейропротективного лечения [20, 23].

### Эпидемиология

В виду неоднородности проводимых исследований эпидемиологические данные о частоте ПОКД разноречивы. Частота ранней ПОКД в хирургической практике достигает 30%, а стойкая ПОКД, сохраняющаяся более 3 месяцев, наблюдается в среднем у 10% пациентов [24, 25].

По данным исследования M.L. Ancelin [24], стойкая ПОКД в виде вербальных, зрительно-пространственных и семантических нарушений в сочетании с депрессивной симптоматикой и снижением качества повседневной жизни регистрируется у пожилых людей (старше 60–70 лет) в 56% случаев в течение, как минимум, первых 3 месяцев после перенесенной операции. У пациентов среднего возраста (40–60 лет) субъективные жалобы на когнитивные нарушения через 3 месяца после оперативного вмешательства зарегистрированы в 29% случаев, при этом отмечена ассоциация субъективной симптоматики с депрессией [26]. P. Williams-Russo (1995) показал, что ПОКД сохраняется у 4–6% пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) в течение 6 месяцев послеоперационного периода [27].

Более убедительные данные получены в результате международного проспективного рандомизированного контролируемого исследования International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction — ISPOCD1 (1998), продемонстрировавшего сохранение когнитивного дефицита у 9,9% больных в течение 3 месяцев после операции. У пациентов старшей возрастной группы (более 75 лет) стойкая ПОКД выявлена в 14% случаев [28]. По итогам международного мультицентрового исследования ISPOCD2 (2000) частота ранней ПОКД после некардиохирургических операций под ОА у пациентов среднего возраста (40–60 лет) составляет 19,2% случаев; стойкой ПОКД — 6,2% (рисунок 1). В течение 1–2 лет ПОКД сохраняется у 10,4% больных, по истечении 2 лет — у 1–2%. Определено, что риск развития ПОКД, сохраняющейся 2 года после операций, составил 1:64 000 случаев ОА, однако проспективное исследование в течение двухлетнего периода выполнено на небольшой группе пациентов [29]. По нашим данным, частота встречаемости ПОКД у пациентов молодого возраста после микрохирургических операций в условиях длительной (более 4 ч) ОА составила 12,8% [66].



**Рисунок 1. Страны и центры, участвовавшие в международных исследованиях ПОКД:**

*Примечание:* ISPOCD1 — Великобритания, Германия, Дания, Греция, Испания, Нидерланды, США, Франция; ISPOCD2 — Великобритания, Германия, Дания, Греция, Испания, Нидерланды, США, Франция, Португалия, Норвегия, Швеция, Финляндия.

### Этиология и патогенез

Среди этиологических факторов ПОКД рассматривают ОА [30], высокие (или относительно высокие) дозы средств для ОА, хронические цереброваскулярные заболевания и состояние когнитивных функций в дооперационный период [31, 32], а также длительность наркоза, группу общих анестетиков и возраст пациентов [33, 34]. На частоту и тяжесть ПОКД влияют доза анестетиков

и длительность ОА. Увеличение риска поражения ЦНС отмечается при длительности ОА более 3,5–4 часа, максимальных значений он достигает к 5–6-му часу [35, 36].

В патогенезе ПОКД принимают участие многие факторы ОА, в том числе метаболические, гемореологические, гипоксические, токсические, приводящие к повреждению стенок церебральных сосудов на уровне микроциркулярного русла, нарушению обмена внутриклеточного кальция, разобщению ассоциативных и межнейронных связей на уровне различных структур головного мозга. Считается, что механизм действия ОА реализуется в центральных структурах, преимущественно в ретикулярной формации, торможение которой приводит к снижению восходящего активирующего влияния на кору большого мозга, последнее усугубляется при глубокой наркотической депрессии ЦНС во время длительной наркоза. До сих пор неясно, действуют ли анестетики на липидный или белковый слой плазмолеммы нейронов, либо на тот и другой вместе.

Отмечено, что центральные анестетики в основном накапливаются в головном мозге, а скорость их выведения и метаболизма в организме находится в обратной зависимости от длительности ОА [37, 38]. По современным представлениям в цитоплазме клеток существует специальный механизм возврата рецепторов, направленный на восстановление и поддержание клеточной поверхности. Однако остается неясным: все ли рецепторы возвращаются на исходные позиции и достаточно ли одного рециклирования мембран для восстановления протяженности плазмолеммы. Повреждение нейронов, возникающее при действии большого количества экзогенных и эндогенных факторов, в том числе ксенобиотиков, к числу которых относятся и средства для ОА, реализуется за счет ряда механизмов, включающих в себя нарушение ионного гомеостаза клеток, изменение активности клеточных сигнальных рецептор-активируемых систем, изменение экспрессии генов, инициацию и прогрессию запрограммированной (апоптоз) и патологической (некроз) гибели клеток. С учетом данных о ключевой роли изменений синаптической передачи в развитии апоптоза нейронов важным компонентом действия анестетиков может быть изменение чувствительности клеток к действию эндогенных и экзогенных индукторов запрограммированной клеточной гибели, причем, вероятно, этот эффект может существенно изменяться по мере увеличения длительности анестезии. Вследствие этого ряд авторов объясняют развитие стойкой ПОКД и медленное прогрессирование когнитивных нарушений в отдаленный послеоперационный период запуском запрограммированной гибели нейронов (апоптоза) под влиянием средств для ОА, особенно в случаях их абсолютной (или относительной) передозировки или при длительной экспозиции [39–42].

Этиология и патогенез ПОКД могут определяться тремя группами факторов:

- остаточным действием компонентов ОА, прежде всего анестетиков, а также продуктов их биотрансформации, активных в отношении ЦНС (в их эффектах определяющее значение имеет доза и длительность воздействия, функциональное состояние органов, участвующих в их биотрансформации, органов выделения);

- уровнем достигаемой во время операции антиноцицептивной защиты мозговых структур, несостоятельность которой приводит к перевозбуждению и истощению

энергетического баланса нейронов коры большого мозга и подкорковых образований, обеспечивающих достаточный уровень сознания;

- повреждающим действием гипоксии как общей (гипоксемия, острая анемия, гипоперфузия), так и локальной (падение мозгового кровотока, его перераспределение), вследствие отека мозга и повышения внутричерепного давления [43]. Безусловно, в постнаркотический период свое неблагоприятное воздействие на ЦНС могут проявить несколько факторов. Однако вопрос о роли периоперационной гипотензии и гипоксии в патогенезе ПОКД в настоящее время является дискуссионным.

Международное мультицентровое проспективное рандомизированное исследование ISPOCD1 (1998) показало, что ни периоперационная гипотензия (снижение систолического артериального давления менее 60% в течение 30 мин), ни гипоксия ( $SpO_2$  80% более 2 мин) не являются предикторами ПОКД, в то же время была убедительно доказана ведущая этиологическая роль ОА в развитии стойкой ПОКД. Некоторые авторы говорят о наличии генетической предрасположенности к возникновению ПОКД, другие — объясняют ПОКД развитием интраоперационной эмболии церебральных сосудов, стрессом, социальной изоляцией, иммобилизацией пациента. Разумеется, каждый из вышеперечисленных факторов может влиять на тяжесть ПОКД, однако прямых доказательств их ведущего участия в этиологии и патогенезе ПОКД в настоящее время нет [28].

Чтобы исключить влияние других факторов на когнитивные функции, D.J. Culleu и соавторы (2003) исследовали долгосрочные эффекты двухчасовой ОА (1,2% изофлюрана/70% закиси азота/30% кислорода) без операции (хирургического вмешательства) и выявили негативное влияние ее на пространственное обучение и память у молодых и пожилых крыс. После ОА крысы отдыхали в течение 24 ч, а затем экспериментаторы ежедневно исследовали их когнитивные функции в лабиринте в течение 4–8 недель. Выявлены довольно серьезные повреждения мозговых клеток у всех животных. При тестировании интеллекта и памяти (с помощью лабиринта) крысы, подвергавшиеся ОА, показали заметно худшие результаты. Во всех других отношениях подопытные крысы ничем не отличались от обыкновенных. Поскольку наркотические агенты в течение такого времени изучения когнитивных функций уже элиминировались из мозга испытуемых, авторы пришли к выводу, что ОА непосредственно повреждает ЦНС, изменяет нейрохимические каскады медиаторов памяти, и что этот негативный фармакологический след продолжается значительно дольше, чем предполагалось ранее. Таким образом, было сделано заключение: ОА является одним из ведущих этиологических факторов развития ПОКД [44].

Среди факторов риска развития ПОКД помимо типа анестезии выделяют: возраст пациентов, низкий образовательный (интеллектуальный) уровень и депрессивные нарушения у них в дооперационный период, а также отягощенный неврологический и соматический анамнез. Значение возраста как фактора риска ПОКД связано с существенными различиями как в возрастной физиологии, так и в фармакокинетике. Высокий риск развития ПОКД у пожилых связывают также с возможным взаимодействием средств для ОА с препаратами, применяемыми ими для лечения текущих соматических и неврологических заболеваний. Значение возраста пациента в этиологии ПОКД

также подчеркивается с позиции наличия определенных связей между образовательным уровнем и степенью (скоростью) нарастания когнитивных нарушений через какое-то время после операций в условиях ОА. Считается, что большие нейрональные резервы имеют более образованные люди, что дает им возможность временно компенсировать развившееся патологическое состояние ЦНС за счет включения сложных межнейронных, ассоциативных связей и вовлечения в работу других регионов мозга.

### Клиника и диагностика ПОКД

Наиболее уязвимыми к действию ОА являются функция внимания, краткосрочная память, скорость психомоторных реакций и когнитивных функций. Наличие эмоциональных нарушений способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышения уровня тревоги и связанных с этим трудностей сосредоточения, неуверенности и ожидания неудачи. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений достаточно сложны. Оба вида психических расстройств связаны наличием общих патогенетических факторов, а также способны непосредственно влиять друг на друга. Большинство исследователей указывают на сочетание ПОКД и депрессии. Кроме того, пациенты с ПОКД предъявляют жалобы на нарушения цикла сон — бодрствование, быструю утомляемость при умственной нагрузке, снижение качества и темпов обычного ритма умственной и физической деятельности [14, 15, 21, 23, 25, 26]. Имеются единичные описания более грубых расстройств высших корковых функций, в том числе у пациентов молодого возраста: нарушений сознания (отсроченное пробуждение), амнестической афазии, аграфии, акалькулии, прозагнозии и др. [1, 2, 8, 9, 32, 33].

Для раннего выявления и оценки степени риска ПОКД рекомендованы Краткая шкала исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination), тесты на запоминание и воспроизведение смысловых фрагментов, тесты на зрительную память, тест запоминания «5 слов», батареи нейропсихологических тестов, включающих исследование внимания, краткосрочной и долговременной памяти (слухоречевой и зрительной), зрительно-пространственной ориентации, языка (понимание синтаксиса, значения слов, скорость устной и письменной речи др.) [29, 32, 33, 45, 46]. В Японии разработана и внедрена в клиническую практику методика Yamaguchi University Mental Disorder Scale для диагностики ПОКД у пациентов пожилого возраста [47].

В целях уточнения этиологии ПОКД ряд авторов рекомендует использовать лабораторные исследования газов крови (артериальной и венозной), гемоглобина, электролитов, глюкозы, сывороточного протеина S-100, нейронспецифической энолазы (NSE). Показано, что сывороточный протеин S-100 может быть значимым маркером развития когнитивных нарушений в послеоперационный период после большинства некардиохирургических операций, в то время как NSE не отражает послеоперационный когнитивный дефицит в общехирургической практике [48]. Другие авторы предлагают включать в объем исследований определение осмолярности сыворотки крови, содержания креатинина, мочевины, кальция и магния в крови, а также анализ состояния функции печени. Отмечено, что риск развития ПОКД в большей мере зависит от степени выраженности ацидоза, чем от алкалоза

(умеренно выраженный ацидоз может приводить к серьезным нарушениям в ЦНС). Изменения осмолярности крови, гипонатриемия или гипернатриемия, гипокальциемия или гиперкальциемия также повышают риск развития ПОКД.

Если этиология ПОКД по данным вышеперечисленных лабораторных тестов не уточнена, то следует думать о непосредственном цитотоксическом (нейротоксическом) влиянии на ЦНС отдельных компонентов ОА. Для подтверждения или исключения цитотоксичности анестетиков предложено использовать такие препараты, как налоксон, флумазенил, физостигмин. Введение препаратов рекомендовано осуществлять с использованием метода титрования дозы, начиная с минимальной и учитывая ответ организма пациента (и степень выраженности ПОКД) на ступенчатое ее повышение.

В случаях, когда при комплексном анализе историю развития ПОКД не удается установить с помощью вышеперечисленных методик, включая детальный неврологический осмотр, то в объем обследования включают компьютерную томографию, магнитно-ядерную томографию или позитронно-эмиссионную томографию головного мозга.

### Профилактика и лечение ПОКД

В последние годы появились сообщения о том, что профилактический эффект по отношению к развитию ПОКД наблюдается при проведении операций под ОА в условиях гипервентиляции. Выявленную корреляцию объясняют снижением концентрации общих анестетиков в мозге на фоне гипервентиляции, так как известно, что она приводит к снижению объемного кровенаполнения головного мозга [16]. Однако преднамеренные методики выполнения оперативного вмешательства в условиях снижения перфузионного давления в головном мозге вносят существенный вклад в развитие послеоперационных гемодинамических и лакунарных инсультов, особенно у пациентов с предшествующей операции хронической цереброваскулярной патологией и артериальной гипертензией, так как продленная гипокапния приводит к церебральной вазоконстрикции и, следовательно, к гипоксии и гипоперфузии мозга.

При планировании ОА рекомендуется использовать анестезиологическую диаграмму, в которой учитывается взаимодействие препаратов для ОА друг с другом, а также с теми лекарственными средствами, которые пациент принимал в дооперационный период. Случайную относительную или абсолютную передозировку центральных анестетиков можно заподозрить при обзоре анестезиологической диаграммы и наркозной карты пациента, а также при использовании во время проведения ОА компьютерных методов обработки и мониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Наиболее перспективным является биспектральный индекс — эмпирически полученный, обработанный параметр ЭЭГ, измеряющий степень гипнотического эффекта действия анестетиков и седативных препаратов на головной мозг [49, 50].

В настоящее время обнаружены специфические особенности психоповреждающего действия различных средств ОА (кетамин, бриетала, галогенсодержащих анестетиков и др.), как минимум, по трем признакам: характеру, длительности, степени повреждения на всех трех уровнях психических процессов — сенсорном, эмоциональном, интеллектуальном. Только с учетом перечисленных

особенностей возможен адекватный выбор вида анестезии. Это первый и самый неизученный путь минимизации психоповреждающего действия ОА. Воздействуя на всех уровнях психических процессов — сенсорном, эмоциональном и интеллектуальном, их ранняя фармакокоррекция в послеоперационный период способствует нормализации когнитивных функций, нарушенных после применения изученных вариантов ОА, реализуя таким образом второй путь снижения ее психоповреждающего действия. В то же время коррекция дисфункции мозга в послеоперационный период возможна только в том случае, если эта проблема идентифицирована [14,15].

*Что может предпринять невролог относительно ПОКД?*

Во-первых, идентифицировать пациентов с высоким риском ее развития и рекомендовать определенные группы или минимальные дозы конкретных общих анестетиков, уточнить планируемую продолжительность ОА. К факторам риска ПОКД, как уже отмечалось, относят: тип и длительность анестезии, возраст пациента, низкий образовательный (интеллектуальный) уровень, депрессивные нарушения в дооперационный период, отягощенный неврологический и соматический анамнез. Многие факторы риска ПОКД в условиях стационара не могут быть модифицированы (например, возраст пациента, тип и продолжительность оперативного вмешательства и др.), поэтому важно уточнить модифицируемые факторы риска. Во-вторых, в группе высокого риска возникновения ПОКД следует провести нейропсихологическое тестирование: памяти (методика заучивания 10 слов), умственной работоспособности, интеллектуальной лабильности и др. — как в дооперационный, так и в послеоперационный период (на 7–10-й день). Наконец, если профилактические мероприятия были безуспешны, необходимо провести своевременную (раннюю) коррекцию когнитивных нарушений в послеоперационный период, так как, по всей вероятности, ПОКД в большинстве случаев — явление потенциально обратимое.

Понимание механизмов повреждения нейронов после операций в условиях ОА позволяет расширить существующие методы фармакологической протекции клеток нервной системы. Так, к числу препаратов, имеющих перспективы широкого клинического применения при ПОКД, относятся антиоксиданты (N-ацетилцистеин, танакан [51–54], идебенон, флупиртин, альфа-липоевая кислота и др.), агонисты рецепторов дофамина (ропинирол, прамипексол), нестероидные противовоспалительные средства, ингибирующие циклооксигеназу-2, различные цитокины, факторы роста, пептидгормональный препарат церебролизин, ингибиторы протеаз. Использование этих лекарственных средств при различных типах неврологических нарушений с высоким риском нейродегенеративных процессов или сопровождающихся таковыми является перспективным направлением современной клинической медицины.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что процессы, ведущие к повреждению нейронов и обеспечивающие нейрональную пластичность, разделены во времени. Таким образом, есть терапевтическое окно для осуществления нейропротекции и терапевтическое окно для стимулирования пластичности, что важно, поскольку большинство нейропротекторов негативно влияет на пластичность, а стимуляторы пластичности — на нейропротекцию. Исключение составляет EGb 761 (танакан), который обладает как нейропротективными

свойствами, так и свойствами стимулятора пластичности [55, 56]. Исследование на добровольцах двойным слепым методом показало, что танакан значительно улучшает кратковременную память и психомоторные реакции [57–59], достоверно уменьшает эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения, улучшает психомоторные функции, внимание, увеличивает языковую активность [52–54, 59].

Кроме того, пациентам с ПОКД рекомендуется воздерживаться от умственных нагрузок, вождения автомобиля, сдачи экзаменов и тестов в течение, как минимум, первых 1–3 месяцев после операции. При стойкой ПОКД (более 3 месяцев), подтвержденной данными медико-психологического тестирования, рассматривается вопрос о повторных курсах нейропротективной терапии. Подчеркивается, что роль невролога-консультанта заключается не в том, чтобы по каким-либо показаниям отменить оперативное вмешательство под ОА, а в проведении экспертной оценки риска периоперационных неврологических осложнений, включая ПОКД, для каждого конкретного пациента; участии в обсуждении выбора метода анестезии и группы анестетиков; определении мероприятий, необходимых для минимизации осложнений в послеоперационный период и их квалифицированной коррекции, а также регистрации уровня обслуживания пациента в лечебном учреждении путем точного документирования [60–63, 66, 67].

### Заключение

Несмотря на то что наличие стойкой ПОКД было достоверно подтверждено психометрическими тестами во всех возрастных категориях пациентов, недостаточно изучены социальные и экономические ее последствия, если таковые имеются. В то же время следует признать, что стойкая ПОКД после операций под ОА реальна и намного чаще встречается, чем это было принято считать ранее. Если операционное вмешательство необходимо и запланировано, то одним из важнейших условий предоперационной подготовки пациентов с высоким риском ПОКД является консультация его опытным неврологом, а также проведение дополнительных методов диагностики, включая нейрофизиологические и медико-психологические. Учет рекомендаций невролога позволяет анестезиологу, по возможности, минимизировать риск развития стойкой ПОКД и прогрессирования когнитивных нарушений в отдаленный послеоперационный период [1, 2, 9, 11, 15, 24, 64].

К сожалению, до настоящего времени не разработаны стандартизированные неврологические рекомендации по поводу выбора метода анестезии. Кроме того, прогрессирующее старение населения и увеличение продолжительности активной жизни ставят перед анестезиологами задачу выработки стандарта, обеспечивающего безопасное выполнение ОА у больных преклонного возраста и/или со значительным соматическим и неврологическим отягощением. Риск ПОКД у таких пациентов должен обсуждаться на междисциплинарном уровне, включая помимо узких специалистов (невролога, нейрофизиолога, по показаниям — медицинского психолога), хирурга, больного и его родственников. Кроме того, пациенты с высоким риском ПОКД должны быть осмотрены и обследованы в динамике в течение, по крайней мере, первых 7–10 дней послеоперационного периода [27, 28, 43, 65–68].

### Литература

1. Tiret L., Nivoche Y., Hatton F. et al. Complications related to anaesthesia in infants and children. A prospective survey of 40240 anaesthetics // Br.J. Anaesth. — 1988. — Vol. 61, № 3. — P. 263–269.
2. Pedersen T., Johansen S.H. Serious morbidity attributable to anaesthesia. Considerations for prevention // Anaesthesia. — 1989. — Vol. 44, № 6. — P. 504–508.
3. Johansen J.W. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia // Anesth Analg. — 2001. — Vol. 93. — P. 1526–1531.
4. Holtzer S., Marty J. Anesthesia risks // Rev Prat. — 2001. — Vol. 51, № 8. — P. 851–858.
5. Шитиков И.И. Практические шаги в решении проблемы безопасности больного во время анестезиологического пособия // Анестезиология и реаниматология. — 1995. — № 2. — С. 70–80.
6. Handley G.H., Silbert B.S., Mooney P.H. et al. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics // Reg Anesth. — 1997. — Vol. 22, № 5. — P. 435–441.
7. Hallan S., Molaug P.O., Arnulf V. et al. Causes and risk factors of intraoperative anesthesia complications. A prospective study of 14.735 anesthetics // Tidsskr Nor Laegeforen. — 1990. — Vol. 110, № 1. — P. 38–41.
8. Беляевский А.Д., Шагин В.Н. Опасные осложнения комбинированного наркоза // Вестн. хирургии. — 1981. — Т. 127, № 9. — С. 108–110.
9. Егоров В.М., Вербук А.М., Вербук В.М. Сравнительная характеристика психоповреждающего действия общей анестезии на основе фторотана и кетамина после операций на лице у детей с врожденными расщелинами лица и нёба // Анестезиология и реаниматология. — 1996. — № 6. — С. 31–33.
10. Плотников М.Б., Плотников Т.П. Влияние оксидирующей нитраты на кровоснабжение мозга в зависимости от его дозы // Анестезиология и реаниматология. — 1985. — № 5. — С. 33–36.
11. Воробьев А.А. Медикаментозная профилактика нарушений функционального состояния центральной нервной системы после кетаминевой анестезии: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. — Л.: ВМА, 1986. — 22 с.
12. Швец-Тэнэга-Гурий Т.Б., Иванова-Анинская Е.Л. Изменение потенциала окислительно-восстановительного состояния головного мозга крысы в процессе нембуталового наркоза // Журн. высш. нервной деятельности. — 1997. — Т. 47, № 3. — С. 523–532.
13. Лубнин А.Ю., Соленкова А.В., Цейтлин А.М. Случай необычной двигательной реакции на введение дипривана // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 4. — С. 77–78.
14. Simpson J.E., Glynn C.J., Cox A.G., Folkard S. Comparative study of shortterm recovery of mental efficiency after anaesthesia // Br Med J. — 1976. — Vol. 1, № 6025. — P. 1560–1562.
15. Forster A., Altenburger H., Gamulin Z. Effects of anesthesia on higher brain functions in the elderly // Presse Med. — 1990. — Vol. 19, № 34. — P. 1577–1581.
16. Linstead U., Meyer O., Berkau A. et al. Does intraoperative hyperventilation improve neurological functions of older patients after general anaesthesia? // Anaesthesist. — 2002. — Vol. 51, № 6. — P. 457–462.
17. Lauven P.M., Ebeling B.J., Hirner A. et al. Interdisciplinary computerized evaluation of perioperative risk factors // Langenbecks Arch. Chir. — 1990. — Suppl. II — P. 1313–1316.
18. Nelson L.E., Guo T.Z., Lu J. et al. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway // Nat Neurosci. — 2002. — Vol. 5. — P. 979–984.
19. Olympio M.A. Postanesthetic delirium: historical perspectives // J Clin Anesth. — 1991. — Vol. 3, № 1. — P. 60–63.
20. Dijkstra J.B., Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints: a discrepancy in long-term findings // Neuropsychol Rev. — 2002. — Vol. 12, № 1. — P. 1–14.
21. Ritchie K., Leibovici D., Ledéret B. et al. A typology of subclinical senescent cognitive disorder // British Journal of Psychiatry. — 1996. — Vol. 168. — P. 470–476.
22. Ritchie K., Polge C., de Roquefeuil G., et al. Impact of anesthesia on the cognitive functioning of the elderly // International Psychogeriatrics. — 1997. — Vol. 9. — P. 309–326.

*Полный список литературы, включающий 68 пунктов, находится в редакции.*



И.З. Самосюк, Н.И. Самосюк,  
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

## Физические факторы в лечении болевых синдромов у больных после перенесенного инсульта

Окончание. Начало в №4 2008 года

### Методы физической реабилитации больных с постинсультными артропатиями

К методам физической реабилитации больных с постинсультными артропатиями относятся:

- электростимуляция паретичных мышц, лечебная гимнастика, механотерапия, массаж;
- магнитолазеротерапия с воздействием на пораженный сустав, сегментарную зону С8–Th3 (уровень позвонков С7–D1) и проекцию ствола мозга (через большое затылочное отверстие) (базисный комплекс);
- короткоимпульсная электроаналгезия (чрескожная стимуляционная аналгезия) с воздействием на болевые зоны и триггерные пункты на уровне болевого порога (продолжительность процедуры составляет не менее 30 минут);
- электротерапия с использованием синусоидальных модулированных (СМТ) и диадинамических токов (ДДТ), а также электрофорез анальгетических смесей, нестероидных противовоспалительных препаратов, например фастум геля;
- фармакопунктура в болевые точки с использованием новокаина, лидокаина, плазмола, препаратов фирмы НЕЕЛ и др.;
- ультразвуковая терапия и ультрафонофорез лекарственных мазей или гелей на область пораженного сустава;
- вакуумный и ручной массаж, теплотечение (парафиновые или озокеритовые аппликации), гидромассаж; ультразвуковая терапия, вакуумный массаж, теплотечение на измененные суставы рекомендуется проводить только при отсутствии их отечности (припухлости) и явлений синовита.

Л.Г. Столярова и соавторы (1989) рекомендуют также ретаболил (анаболический гормон) по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в 7–10 дней (на курс 5–6 инъекций) [1].

С противоболевой целью, как подчеркивалось, традиционно применяют ДДТ и СМТ, а также короткоимпульсную электроаналгезию (КИЭА), ранее называвшуюся «чрескожная электрическая нейро-стимуляция».

### Диадинамические токи

Для анальгетического эффекта чаще всего используют ДДТ на область пораженного сустава в следующих вариантах (в порядке снижения активности):

- двухактный непрерывный;
- короткопериодный;
- длиннопериодный;
- двухактный волновой.

Дозировка — по ощущениям пациента. Длительность процедуры: при воздействии на одну зону — до 8–10 минут, на несколько полей — до 20–30 минут; продолжительность одной модуляции (вида тока) — от 1 до 6 минут. Курс лечения — 10–15 процедур.

СМТ представляет собой переменный синусоидальный ток частотой 5000 Гц, модулированный колебаниями низкой частоты. Этот ток свободно проходит через кожу, не вызывая ее раздражение. Аппараты для СМТ-терапии имеют 4 рода работы с частотой модуляции в пределах от 10 до 150 Гц, глубиной от 0 до 100%, режим работы — выпрямленный и невыпрямленный. Эти токи обладают выраженным обезболивающим и трофическим действием.

Для подавления боли чаще всего используют следующие виды токов, или рода работы:

- I — постоянные модуляции;
- III — посылки модулированного и немодулированного тока;
- IV — чередование посылок тока с разными параметрами модуляций.

Глубина модуляций (от 0 до 100%) — интенсивность воздействия возрастает с увеличением глубины модуляций. Частота модуляций (от 10 до 150 Гц) — интенсивность воздействия убывает с увеличением частоты модуляций.

Длительность посылок — пауз (полупериодов): 1–1,5 секунды, 2–3 секунды, 4–6 секунд; воздействие на одну зону — до 10–12 минут, на процедуру — до 30 минут. В течение одной процедуры используют 1–3 зоны. Количество процедур на курс лечения может колебаться от 2–3 до 20.

**Короткоимпульсная электроаналгезия**

КИАЭ — метод воздействия на болевые или рефлексогенные зоны импульсными токами силой до 10 мА.

Отличие этого метода от других способов противоболевого воздействия (амплипульс-, ДДТ-терапии, интерференц-терапии и др.) заключается в использовании при частоте 2–400 Гц коротких биполярных импульсов (0,1–0,5 мс), способных возбуждать чувствительные нервные волокна, не вовлекая в возбуждение двигательные волокна. Так создается избыточная импульсация по кожным афферентам, которая возбуждает вставочные тормозные нейроны на сегментарном уровне и опосредованно блокирует болевую сигнализацию в зоне терминалей первичных болевых афферентов и клеток спиноталамического тракта. Возникающий афферентный поток нервных импульсов в ЦНС перекрывает болевую импульсацию. В результате на некоторое время (3–12 часов) прекращается или уменьшается боль. Механизм обезболивающего действия КИАЭ R. Melzak, P. Wall (1965) объясняют с позиции теории «воротного контроля», согласно которой электростимулирующее воздействие вызывает активацию кожных низкопороговых нервных волокон типа А с последующим облегчающим влиянием на нейроны желатинозной субстанции. Это, в свою очередь, приводит к блокированию передачи болевой афферентации по высокопороговым волокнам типа С. Используют поперечное или продольное расположение электродов непосредственно на болевую зону. Время воздействия — 30–40 минут.

**Методика проведения процедур**

Выбор методики КИАЭ зависит от конструктивных особенностей аппарата, локализации боли и размеров (площади) болевой зоны.

1. Локальное воздействие — электроды накладывают непосредственно на болевые зоны и зоны уплотнения, выявляемые при пальпации; режимы воздействия (параметры стимулирующего тока — частоту и длительность импульсов) изменяют каждые 3–5 минут. Например, при боли в плечевом суставе, электроды с влажной гидрофильной прокладкой фиксируют спереди и сзади него и отпускают процедуру.

2. Рефлекторно-сегментарная методика — один электрод фиксируют в зоне боли, другой — в соответствующем болевом сегменте. Например, при боли в коленном суставе один электрод располагается на этом суставе, другой — паравертебрально, в области позвонков L12–L2 (сегментов L3–L4).

3. СКЭНАР-терапия, или динамическая электронейростимуляция — метод электротерапии (КИАЭ) с применением коротких биполярных импульсов, автоматически изменяющихся в зависимости от значений полного электрического сопротивления (импеданса) тканей. В данной методике предпочтение отдается лабильной тактике, когда электроды, расположенные в специальной головке, без отрыва от поверхности тела плавно перемещают по зоне воздействия со скоростью 0,5–3 см/с. Лечебные воздействия могут проводиться с небольшой компрессией-массажем.

Основными особенностями СКЭНАР-воздействия являются: использование высокоамплитудных, но короткой продолжительности импульсов, обеспечивающих активацию не только низкопороговых волокон типа А, но и высокопороговых безмиелиновых волокон типа С; применение принципа обратной связи по электрокожному сопротивлению, что существенно уменьшает процесс

привыкания, так как каждый последующий импульс отличается от предыдущего. Конструкция самого прибора обеспечивает методические особенности СКЭНАР-терапии, при которой стимулирующий электрод можно свободно перемещать по коже, воздействуя одновременно на большие площади поверхности тела.

Проведение процедур КИАЭ, в том числе СКЭНАР-терапии, может осуществляться по принципам классической АП, т.е. с воздействием на нужные точки акупунктуры (АТ), например противоболевые; верх лечить через низ и, наоборот, использовать контралатеральную сторону и др.

Научно-методический центр «Мединтех» выпускает аппарат для КИАЭ (СКЭНАР-терапии) РЭНИС (резонансная электронейроинформационная стимуляция). Он состоит из электронного блока, контактных и выносных электродов, батареи питания и других элементов (рис. 1, 2). Параметры биполярных импульсов регулируются по силе (от 0,1 до 10 мА) и частоте (от 1,2 до 3000 Гц), что позволяет использовать широкий диапазон методик.

**Параметры процедуры**

- Сила тока регулируется по ощущениям (покалывание, вибрация) пациента в первые сеансы, в последующие — на уровне болевого порога.
- Частотная модуляция — от 2 до 400–3000 Гц. В процессе лечения следует изменять частотный диапазон: при значительно выраженной боли рекомендуется начинать КИАЭ с более высоких частот (200–400–3000 Гц) и продолжать сеанс далее при частоте 80–200 Гц, 40–80 Гц, 2–40 Гц.
- Длительность процедур — от 2–3 до 30–90 минут.
- Периодичность процедур — 2–3 раза в день,



Рис. 1. Общий вид аппарата РЭНИС

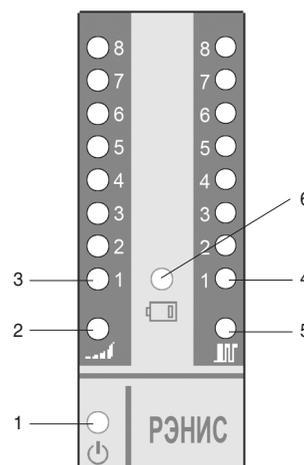


Рис. 2. Электронный блок аппарата РЭНИС

Примечания: 1 — включение аппарата; 2 — выбор программы лечения; 3 — уровень силы тока; 4 — индикация выбранной программы лечения; 5 — выбор программы лечения; 6 — индикация разряда батареи

ежедневно или через день; при назначении несколько раз в день экспозицию одной процедуры уменьшают до 20–60 минут; на курс — от 1–3 процедур до назначения в течение недель и месяцев. Сеансы КИЭА могут проводить родственники больных или они сами. Рекомендуются аппаратура для КИЭА: РЭНИС, дельта-101, Z-11, аппараты серии МИТ и другие.

Успех лечения путем электростимуляции при болевом синдроме в значительной степени зависит от выбора области раздражения и определяется характером патологии, локализацией боли, а также индивидуальными особенностями пациента. При лечении больных после инсульта с сопутствующим поясничным остеохондрозом наиболее часто электроды располагают паравертебрально, над проекцией корешка соответствующего сегмента или периферического нерва либо непосредственно в зоне боли.

При боли в плече, плечевом поясе или верхних конечностях электроды располагают в области проекции срединного и локтевого нервов или ветвей плечевого сплетения, в участке боли. При боли в нижней конечности — в проекции бедренного и малоберцового нервов и т.д.

Особого внимания заслуживает то, что при иррадиирующей и отраженной боли, а также многочисленности болевых зон положительный эффект наблюдается при одновременной стимуляции нескольких областей (например, над проекцией спинномозгового корешка и непосредственно в участке боли).

Болевые ощущения уменьшают тепловые процедуры, особенно парафиновые, озокеритовые или грязевые аппликации на область соответствующего сустава. Однако таким больным наиболее целесообразно назначать воздействие ДДТ (сочетание фиксированного двухфазного и короткопериодного модулированного токов) и СМТ (сочетание чередующихся модулированных колебаний с несущей частотой и перемежающихся частот) на пораженный сустав.

При нейроциркуляторных синдромах особое место в лечении занимает электростимуляция (ЭС) мышц, окружающих пораженный сустав или прикрепляющихся в зоне сустава, в сочетании с другими методами — фармакопунктурой, лазеро- и магнитолазеротерапией, ультразвуковой и мануальной терапией. Длительность процедуры ЭС — 20–30 минут, курс — 20–30 процедур, лечение проводят ежедневно или через день.

### Зоны электромиостимуляции при лечении контрактур суставов

При ЭС у больных с контрактурами суставов используют парное наложение электродов на определенные зоны.

*Контрактура плечевого сустава:* надостная мышца — дельтовидная мышца; передняя зубчатая мышца — дельтовидная мышца.

*Контрактура локтевого сустава:* трехглавая мышца плеча — место перехода ее в сухожилие; трехглавая мышца плеча — супинатор предплечья.

*Контрактура тазобедренного сустава:* ягодичная мышца — отводящая мышца бедра — место перехода ее в сухожилие.

*Контрактура коленного сустава:* четырехглавая мышца бедра — место перехода мышцы в сухожилие; двуглавая мышца бедра — место перехода мышцы в сухожилие; двуглавая мышца бедра — камбаловидная мышца.

*Контрактура голеностопного сустава:* двигательная точка малоберцового нерва — передняя малоберцовая мышца; двигательная точка большеберцового нерва — передняя большеберцовая мышца; двигательная точка малоберцового нерва — длинная малоберцовая мышца.

Параметры ЭС синусоидальными модулированными токами: режим переменный, род работы II, частота модуляций — 150–100–30 Гц, глубина — 75%, длительность посылок и пауз — 2–3 секунды; сила тока — до появления сокращений мышц; длительность — 3 минуты, перерыв — 1–2 минуты и снова ЭС — 3 минуты (2–3 раза). Желательно, чтобы ЭС была динамической (активной), т.е. чтобы больной во время посылок электрического сигнала выполнял произвольное движение с участием стимулируемых мышц. Курс лечения — 20–30 процедур (ежедневно или через день), повторные курсы (3–6) назначают с интервалом 3–4 недели.

При контрактурах суставов у постинсультных больных наряду с СМТ, прямоугольными импульсами, экспоненциальными токами для ЭС могут использоваться аппараты типа «Миоритм», СММ 2-01, Z-11, серии МИТ и другие.

В.Г. Ясногородский (1985) предлагает при выраженной спастичности определенных групп мышц применять два способа ЭС. Первый — попеременное воздействие одним из двоящихся коротких импульсов (0,1–0,3 мс) на спастическую мышцу, второй — на мышцу-антагонист. Основной смысл методики заключается в том, чтобы во время расслабления спастической мышцы и понижения ее возбудимости после сильного одиночного сокращения (подергивания в результате действия короткого импульса) вторым импульсом через 100 мс вызвать такое же сокращение мышцы-антагониста. Такие циклы повторяются каждую 1 или 1,5 секунды (частота их — от 0,66 до 1 Гц). Вариантом этого способа является метод, при котором после сокращения спастической мышцы одиночным импульсом вызывают титаническое сокращение мышцы-антагониста воздействием серии импульсов.

Метод ЭС занимает важное место в комплексном реабилитационном лечении постинсультных больных.

Способствуют устранению артралгии и местное применение токов д'Арсонваля (по 5–10 минут на сеанс), воздействие ультразвуком в непрерывном или импульсном режиме с небольшой и средней интенсивностью (0,2–0,6 Вт/см<sup>2</sup>). Продолжительность озвучивания — 5–15 минут, курс лечения состоит из 5–15 ежедневных или проводимых через день процедур. Во время воздействия ультразвуком возможно и введение (ультрафонофорез) болеутоляющих лекарств (анальгин, анестезин), гидрокортизона и другие.

Значительный лечебный эффект при периартрозах и остеоартрозах имеет электрофорез гелей нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности фастум геля. Препарат вводят с отрицательного полюса. Гель наносят на увлажненную прокладку из расчета 1 грамм на 10 см<sup>2</sup> и после присоединения к электродам проводят процедуру. Применяется, как правило, локальное воздействие, т.е. активный отрицательный электрод располагают в зоне боли, а положительный — с противоположной стороны сустава. В ряде случаев целесообразно использование сегментарно-локального воздействия или лабиальной методики электрофореза. Продолжительность процедуры — не менее 20 минут, плотность

тока — 0,1–0,05 мА/см<sup>2</sup>. Количество сеансов на курс лечения определяется индивидуально и может составить 15–20, процедуры проводят через день.

В НИИ неврологии РАМН комплекс лечения при постинсультных артропатиях включает: обезболивающие электропроцедуры (ДДТ и СМТ, чрескожная стимуляционная аналгезия, электрофорез лекарственных веществ) и иглорефлексотерапию; парафино- или озокеритолечение, вакуумный массаж, турбулентный гидромассаж; кинезотерапию, массаж и другие.

При артропатиях эффективны сочетанные методы: электрофорез с теплотечением, ультразвук с индуктотермией, либо с высокочастотной терапией, или электрофорезом. Эффективна при постинсультной артропатии ДДТ-терапия (по поперечной методике).

При выпадении головки плеча назначают: ношение фиксирующей повязки, электростимуляцию мышц плеча и плечевого пояса. Рекомендуется начинать лечение в тот период, когда трофические изменения суставов только возникают: появляется небольшая припухлость в области сустава, нерезкая болезненность в нем при движении и надавливании. У больных, которым проводится своевременное лечение, не наблюдается развитие контрактур (Черникова Л. А., 2005).

Из медикаментозных средств целесообразно применение анальгетиков (анальгин, реопирин или пирабутол) и нестероидных противовоспалительных препаратов (коротким курсом, не более 7–8 дней). Важно также проведение фармакопунктуры в болевые (триггерные) пункты. Используют 0,5 или 1% раствор новокаина по 0,3–0,5 мл в одну точку, суммарно — до 10 мл на один сеанс. При необходимости новокаин заменяют 2% раствором лидокаина (2,0 мл на один сеанс). Из препаратов компании НЕЕЛ при периаартрозах для фармакопунктуры используют траумель С или цель Т (ампулы по 2,2 мл), на 1 сеанс — 1 ампула по 0,3–0,5 мл в одну болевую точку. Фармакопунктуру проводят через 2–3 дня, курс лечения — 5–7 сеансов. Инъекции могут быть заменены ультрафонофорезом этих же препаратов, изготовленных в виде мазей.

### Акупунктура

При периаартрозе применяют мозные методики классической акупунктуры (АП). С этой целью сустав «обкалывают» со всех сторон с использованием как меридианных (например, G 115, G 116, TR 14, TR 15, IG 9, IG 10, P 1, P 2 и др.), так и болевых АТ. Из отдаленных точек часто используют контралатерально VB 41, E 37, VB 39; на больной стороне — P 5, GI 2 и другие точки. При сочетании этого заболевания с мышечной слабостью в руке дополнительно включают в рецептуру АТ GI 11, VB 34 и E 36.

При плечелопаточном периаартрозе, как и при артропатиях, целесообразно применение ухоиглотерапии (рис. 3).

Укалывают чаще всего АТ соответствующего сустава и шейного отдела позвоночного столба. Подобная манипуляция значительно уменьшает боль, что позволяет больному заниматься лечебной физкультурой, особенно в случаях с применением микроигл. Это важно при лечении периаартроза, что следует широко использовать в амбулаторной практике.

Положительно зарекомендовала себя методика электроакупунктуры (ЭАП) с одновременным воздействием на область пострадавшего плечевого сустава и его

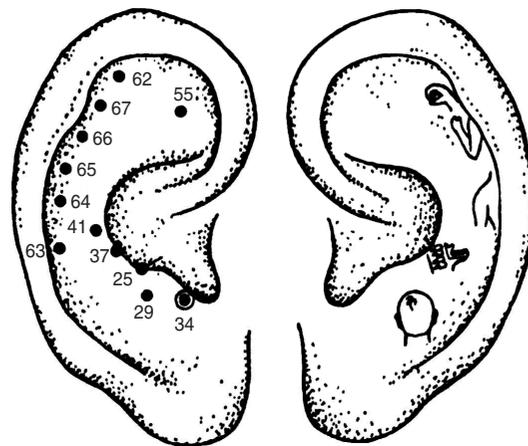


Рис. 3. Наиболее часто используемые аурикулярные зоны при плечелопаточном периаартрозе

проекционную АТ на соответствующей ушной раковине (рис. 4). Особенностью такого воздействия является быстрое снятие боли и значительное уменьшение контрактур.

### Синдром плечо — кисть, или синдром рефлекторной симпатической дистрофии

Синдром рефлекторной симпатической дистрофии (РСД) характеризуется болью в мышцах и суставах верхней конечности, явлениями гиперестезии и повышенной температурой тела, иногда отечностью и цианозом кисти. При неблагоприятном течении заболевания постепенно могут развиваться контрактуры суставов, остеопороз костей, а также атрофические изменения мышц, кожи, подкожной основы.

В последние годы РСД трактуется как комплексный регионарный болевой синдром (КРБС), представляющий собой локальный болевой синдром, сочетающийся с вегетативными и трофическими нарушениями. Выделяют три типа КРБС. КРБС I типа формируется при различных ноцицептивных повреждениях, не сопровождающихся поражением периферического нерва (переломы, вывихи, растяжения, бурсит). О КРБС II типа говорят при его развитии в случае поражения периферического нерва. К КРБС III типа относят случаи с преимущественным поражением структур ЦНС, в том числе при церебральных инсультах.

Основные методы физиотерапии при РСД у больных, перенесших инсульт:

- транскраниальные методики (электросон, центральная электроаналгезия, магнито- и магнитолазеростимуляция и другие);
- электротерапия — амплипульс- и ДДТ-терапия, флюктуаризация, лекарственный электрофорез и суперэлектрофорез анестетиков и другие;

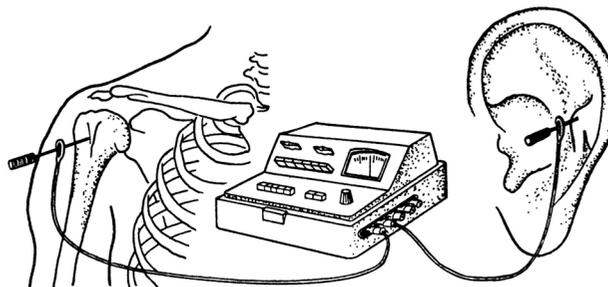


Рис. 4. Методика (схема) электроакупунктуры при плечелопаточном периаартрозе

- фототерапия — лазеро- и магнитолазеротерапия, фототерапия белым светом, эритемные дозы кварца и др.;
- акупунктура и пунктурная физиотерапия;
- локальная термотерапия (крио- или теплолечение);
- ультразвуковая терапия;
- местная дарсонвализация;
- местные скипидарные ванны и др.

Следует помнить, что при выраженном болевом синдроме и в острый период РСД местные процедуры (на пораженную конечность) проводят с большой осторожностью (опасность усиления боли). Назначают медикаментозное лечение (противоболевые препараты коротким курсом), а из методов физиотерапии — транскраниальные варианты, воздействие на сегментарные зоны и др. На зону боли допустимо применение КВЧ, лазеро- и магнитолазеротерапии.

Методы АП при РСД можно проводить во всех возможных вариантах (ЭП, ЭАП, классическая АП, микроиглотерапия). А. Thurneysen (1984) отмечает, что синдром плечо — кисть нередко сочетается с туннельным синдромом карпального канала, и этот факт необходимо учитывать (уточнить клинически и электромиографически) при реабилитации.

После уменьшения болевых проявлений используется ЭС (рис. 5) в сочетании с другими реабилитационными мероприятиями, подобными таковым при плечелопаточном периартрозе.

#### Методы физиотерапии при центральной постинсультной боли

Центральная постинсультная боль (ЦПИБ) развивается у 6–8% больных, перенесших нарушение мозгового кровообращения. Еще Дежерин и Руси (1906) описали интенсивную непереносимую боль в рамках так называемого таламического синдрома (поверхностная и глубокая гемианестезия, сенситивная атаксия, умеренный гемипарез, негрубый хореоатетоз) после инфарктов в области таламуса).

После внедрения в диагностику методов нейровизуализации удалось установить, что:

- ЦПИБ развивается при поражении как таламуса, так и внеталамических структур, связанных с таламусом афферентной системой;
- клинические особенности ЦПИБ зависят от локализации инсульта;

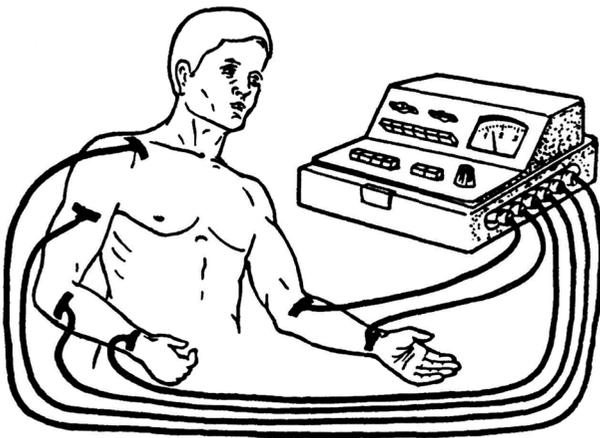


Рис. 5. Зоны электромиостимуляции при плечелопаточном периартрозе и синдроме плечо — кисть у постинсультных больных. На стороне пареза при указанных синдромах стимулируют мышцы-разгибатели, на здоровой — мышцы-сгибатели

• ЦПИБ может рассматриваться как генетически детерминированная идиосинкразия, возникающая при повреждении сенсорных структур и связанная с дефицитом определенных тормозных процессов в ЦНС. Известно, что ЦПИБ сопровождается развитием выраженных аффективных расстройств, изменением личности по астеническому и депрессивно-ипохондрическому типу, что замедляет функциональное восстановление пациента. Выделяют два возможных механизма формирования ЦПИБ — формирование генератора патологического возбуждения и неадекватное функционирование антиноцицептивных систем.

Лечение больных предполагает включение в лечебный комплекс препаратов, подавляющих пароксизмальную активность мозга, уменьшающих функционирование генератора патологической активности — антиконвульсантов, прежде всего карбамазепина, обладающего также антидепрессивным эффектом. Рекомендуются также назначение антидепрессантов (прежде всего, амитриптилина), обладающих не только антидепрессивным, но и антиноцицептивным эффектом. Используется транскраниальная электростимуляция (ТКЭС) (Сашима М.Б., 2004), активирующая эндорфинные структуры антиноцицептивной системы мозга, обладающая седативным и антидепрессивным действием. ТКЭС осуществляется с помощью аппарата «Трансаир», разработанного в НИИ имени В.М. Бехтерева. Используются два равных электрода площадью 3 см<sup>2</sup> каждый. Один (активный) электрод фиксируют на коже лба, другой (пассивный) — в шейно-затылочной области; частота стимулирующего тока — 77 Гц, сила — 2–3 мА. Средняя длительность процедуры — 25–30 минут, курс лечения — 10 процедур. Клинико-экспериментальные исследования показали, что ТКЭС с указанными параметрами стимулирует синтез эндогенных опиатов. По данным электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ) после курса ТКЭС наблюдалось достоверное увеличение  $\beta$ -составляющей с одновременным снижением  $\tau$ -составляющей. Выраженность  $\alpha$ -составляющей достоверно не изменилась. Кроме этого, после курса ТКЭС наблюдалось достоверное снижение выраженности болевых ощущений (по шкале ВАШ), сопровождающееся повышением психической активности больных и снижением ипохондрического фона настроения (по шкале Гамильтона). ТКЭС можно проводить также на аппаратах для центральной электроаналгезии и электросна.

Помимо ТКЭС при лечении больных с ЦПИБ в НИИ неврологии РАМН используют метод биоуправления по ЭЭГ ( $\alpha$ -тренинг) (Ланская Л.Д., 2004). Остроту таламической боли в отдельных случаях помогают уменьшить ДДТ. Получены положительные результаты терапии при таламическом синдроме у пациентов с локализацией ишемического инсульта в бассейне задней мозговой артерии путем воздействия на корпоральные точки гелий-неоновым лазером.

Значительное облегчение больным с последствиями мозгового инсульта и наличием таламического болевого синдрома может принести использование импульсного низкочастотного электромагнитного поля (аппарат «Инфита»). Применяется транскраниальная (лобно-затылочная) методика с постепенным, от процедуры к процедуре, увеличением частоты (от 30 до 80 Гц) и длительности воздействия (от 3 до 15 минут). Лечение

**Таблица. Варианты физиотерапии для лечения болевых синдромов с воздействием на различные уровни болевой и противоболевой систем**

Методы и зоны воздействия	Механизмы противоболевого действия
<b>Кора большого мозга</b>	
Транскраниальная магнитостимуляция Транскраниальная магнитолазерная терапия Центральная электроаналгезия и другие варианты транскраниальной электротерапии Психотерапия	Стимуляция образования дофамина и β-эндорфина, стабилизация мембранного потенциала нейронов, нормализация системной гемодинамики, нисходящая стимуляция других уровней противоболевых систем (таламус, ствол мозга, сегменты спинного мозга)
<b>Подкорково-стволовые образования, включая таламус, ретикулярную формацию, эпифиз и гипофиз, ядра черепных нервов</b>	
Электросон Эндоназальная и трансорбитальная гальванизация и электрофорез Аурикулярная электро-, лазеро- или КВЧ-пунктура Фототерапия белым светом, фотомагнитотерапия через зрительный анализатор Магнито- и магнитолазеростимуляция ствольных структур мозга через большое затылочное отверстие	Стимуляция образования β-эндорфина в гипофизе Влияние на тригеминоvascularную систему Стимуляция образования серотонина и накопление его в эпифизе Подавление генератора патологического возбуждения в клетках ретикулярной формации и таламусе Стимуляция механизмов воротного контроля на стволовом уровне
<b>Сегментарные образования спинного мозга, включая вегетативные симпатические центры и спинальные ганглии, корешки</b>	
Трансвертебральная магнито- и магнитолазерная стимуляция Моно-, би- и полисегментарная электростимуляция (ДДТ, СМТ, интерференционные и флюктуирующие токи, КИЭА, нисходящая гальванизация и др.) Ультразвуковая терапия и ультрафонофорез	Торможение ноцицептивных нейронов заднего рога путем активации энкефалинергических нейронов и угнетение образования субстанции Р Реализация механизма гетеросегментарной стимуляции (диффузный ноцицептивный ингибирующий контроль) Подавление генератора патологического возбуждения в заднем роге
<b>Периферические нервы, включая блуждающий, другие важные рефлексогенные зоны (glomus caroticus, крупные сосудисто-нервные образования)</b>	
Электрическая стимуляция токами различных форм Ультразвуковая терапия и ультрафонофорез Магнито- и магнитолазеротерапия КВЧ-терапия	Устранение симпатической активации при ХБ, особенно при стимуляции блуждающего нерва Стимуляция реституционных и регенераторных процессов «Искажение» болевых импульсов от рецепторов
<b>Рецепторные болевые зоны кожи, мышц, костей, зоны Захарьина — Геда и др.</b>	
КИЭА и другие варианты электротерапии (СМТ, ДДТ, электрофорез и др.) Ультрафиолетовое облучение Коривоздействие и тепловоздействие Магнито- и магнитолазеротерапия	Уменьшение воспалительных явлений в тканях, отека и др., нормализация возбудимости рецепторов посредством влияния на их мембранный потенциал (ионы K <sup>+</sup> и Ca <sup>2+</sup> ), интерстициальные медиаторы (кинины, простагландины, гистамин, медиаторы воспаления и др.) Стимуляция механизмов воротного контроля путем подавления активности немиелинизированных С-проводников

проводят ежедневно, курс состоит из 15–18 процедур (Шмаков И.П. и соавт., 1996).

В приведенной таблице представлены обобщенные нами возможные варианты физиотерапии для лечения болевых синдромов с воздействием на различные уровни болевой и противоболевой систем.

В заключение подчеркнем, что применение физических факторов при болевых синдромах после перенесенного

инсульта является патогенетически обоснованным, высоко эффективным методом лечения и практически не имеет противопоказаний. Использование физиотерапии позволяет существенно снизить лекарственную нагрузку на больного или вообще отказаться от лекарств.

Необходимы дальнейшее изучение и детализация методик физиотерапии при различных состояниях у пациентов, перенесших инсульт.

## Литература

1. Аверин С.В., Аверина Н.П., Караваева Н.С. Применение препарата МИГИ-К и ультразвука у больных остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника // *Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК.* — 1999. — № 6. — С. 39.
2. Амуц В.В. Структурная организация сенсорных проекций на ретикулярную формацию ствола мозга // *Журн. неврологии и психиатрии.* — 1999. — № 9. — С. 37–41.
3. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем.* — М.: Медицина, 1975. — 448 с.
4. Герасименко М.Ю., Филатова Е.В., Борисенко О.В., Левченкова В.Д. и др. Новые возможности магнито-лазерной терапии и электростимуляции у детей с незаращением неба и верхней губы // *Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК.* — 2000. — № 4. — С.35–37.
5. Епифанов В.А. *Реабилитация больных, перенесших инсульт.* — М.: Медпресс-информ, 2006. — 256 с.
6. Крыжановский Г.Н. Центральные механизмы патологической боли // *Журн. неврологии и психиатрии* — 1999. — № 12. — С. 4–7.
7. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход // *Транскраниальная электростимуляция.* — 1998. — СПб. — 528 с.
8. Мачерет Е.Л., Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний нервной системы. — К.: Здоров'я, 1989. — 232 с.
9. Пономаренко Г.Н., Енин Л.Д. Основы физиотерапии болевого синдрома // *Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК.* — 1998. — № 5. — С. 20–23.
10. Скупченко В.В. Фотонейродинамический механизм лазерной терапии // *Низкоинтенсивная лазерная терапия.* — М., 2000. — С. 115–140.
11. Тышкевич Т.Г., Берсенева В.П., Пономаренко Г.И. Многоуровневая магнитная и электрическая стимуляция в комплексном лечении нейрохирургических больных // *Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК.* — 1999. — № 6. — С. 27–30.
12. Филатова Е.Г. информация о VIII Всемирном конгрессе «Клиника боли» (6–10 мая 1998 г., Испания) // *Журн. неврологии и психиатрии.* — 1999. — № 1. — С. 69.
13. Шварков С.Б., Талицкая О.Е., Неудахин Е.В. Применение фототерапии при головных болях у детей // *Журн. неврологии и психиатрии.* — 2000. — № 12. — С. 40–42.
14. Цымбалюк В.И., Сапон Н.А. Классификация болевых синдромов // *Doctor.* — 2003. — № 1. — С. 11–13.
15. Brien M.O., Nutt D. Loss of consciousness and post-traumatic stress disorder // *Br J Psychiatr.* — 1998. — № 173. — P. 102–104.
16. Doherty M., Doherty J. *Clinical examination in rheumatology.* — London: Wolf Publishing Ltd., 1992. — 144 p.
17. Hansen H.C. Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era // *South Med J.* — 1999. — Vol. 92, № 7. — P. 642–649.
18. Grunhaus L., Dannon P.N., Schreiber S. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation is as Effective as Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Nondelusional Major Depressive Disorder: an Open Study // *Biol Psychiatr.* — 2000. — Vol. 47(4). — P. 314–324.
19. Melzak R., Wall P.D. *The Challenge of pain.* — New York: Penguin books, 1988. — 198 p.