

# содержание

## ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП

Досвід догоспітального застосування стрептокінази в умовах спеціалізованих бригад швидкої медичної допомоги

*А.В. Вершигора, М.Д. Зундер, В.А. Несукай, М.Н. Долженко* .....5

## СТАЦИОНАР

Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»?

*К.К. Осадчий, В.И. Подзолков* .....7

Эффективность меропенема в лечении аспирационной пневмонии у пациентов пожилого возраста .....13

Особливості етіології, діагностики та лікування гнійних бактеріальних менінгітів у дітей

*Л.І. Чернишова, А.В. Бондаренко, А.П. Волоха, А.М. Бондаренко* .....16

Иммунопатогенез сепсиса. Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции

*В.К. Козлов* .....22

Інтоксикація піретроїдами

*В.С. Ткачишин* .....30

Отек головного мозга

*С.С. Дубовская* .....33

## РЕАБИЛИТАЦИЯ

Cell Saver у системі трансфузійного забезпечення оперативних втручань з приводу раку нирки, ускладненого метастатичним тромбозом нижньої порожнистої вени

*О.С. Шабанов, Ю.Г. Орел, Т.Г. Фецич, І.І. Солонинко, І.І. Шабанова* .....36

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии

*Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов, 2008* .....40

Диагностика и лечение ишемического инсульта

*Рекомендации Института усовершенствования клинических систем (ICSI), 2008* .....54

Ведение бронхальной астмы

*Шотландская межуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций (SIGN), 2008* .....59

## ДАЙДЖЕСТ

Инфекционный эндокардит в XXI веке .....32

Неблагоприятные исходы при комплексном использовании клопидогреля и ингибиторов протонной помпы на фоне острого коронарного синдрома .....39

*Разработана Фремингемская шкала риска развития фибрилляции предсердий* .....53

## ВСІ ПЕРЕВАГИ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ В ОДНОМУ ПРЕПАРАТІ

КОМБІНОВАНИЙ КОЛОЇДНО-КРИСТАЛОЇДНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ:

-  БІЛКОВОГО
  -  КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО
  -  ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНІВ
- БЕЗ ОБ'ЄМНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕНЬ

# ЛАКТОПРОТЕЇН З СОРБИТОЛОМ

(розчин для інфузій)

- швидко підвищує онкотичний тиск
- покращує мікроциркуляцію та перфузію
- здійснює дезінтоксикаційну дію
- попереджує розвиток поліорганної недостатності
- володіє вираженим осмодіуретичним ефектом
- не викликає різких змін рН



Україна, 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9  
тел. 529-21-93; www.biofarma.kiev.ua

Р.с. №464/09-300200000 от 13.01.09

## 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  
Елена Коробка

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 30.03.2009  
Печать – Частное Предприятие  
«Р.К. Мастер-принт».  
04074, г. Киев, ул. Шахтерская, 5

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:  
04208, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35А, этаж 2  
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25

А.В. Вершигора, М.Д. Зундер, В.А. Несукай, М.Н. Долженко,  
Київська міська станція швидкої медичної допомоги та медицини катастроф;  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Досвід догоспітального застосування стрептокінази в умовах спеціалізованих бригад швидкої медичної допомоги

**Ш**ирокое застосування тромболітичної терапії (ТЛТ) дозволило знизити стаціонарну летальність при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) до 5–7% [1]. При цьому, чим раніше від початку захворювання буде застосована ТЛТ, тим нижча смертність. За даними мета-аналізу Fibrinolytic Therapy Trials Collaboration Group (1994), проведення ТЛТ у перші 6 годин від початку гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST (ГІМ) дозволяє запобігти приблизно 30 випадкам смерті з 1000 пролікованих пацієнтів; при проведенні ТЛТ у проміжку від 7 до 12 годин цей показник зменшується до 20, а у період від 13 до 18 годин поліпшення спостерігалось тільки у 10% випадків [2].

У зв'язку зі збільшенням завантаженості автотранспортом міських шляхів та частим виникненням автозаторів немінуче збільшується і середній час від виникнення ГІМ до госпіталізації хворого. Так, у місті Києві від моменту виклику бригади швидкої медичної допомоги (БШМД) до моменту госпіталізації хворих із ГІМ проходить у середньому 1,4 години. При цьому транспортування пацієнта з місця виклику до палати кардіореанімаційного відділення займає, як правило, ще не менше 30–40 хвилин. Це змусило нас знову повернутися до проблеми догоспітального тромболітизму.

На сьогодні існує чимало тромболітичних засобів. Але найбільш поширеними серед тромболітиків залишаються препарати стрептокінази. Стрептокіназа одержується із фільтрату культури бета-гемолітичних стрептококів Лансфілда групи С, вона сприяє перетворенню плазміногену на плазмін. Плазмін руйнує згустки фібрину, а також призводить до деградації фібриногену та факторів згортання крові (V, VI). Після внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення стрептокінази починає системно або місцево активувати фібринолітичні процеси. Фібринолітичний ефект препарату досягає максимуму через 45 хвилин і зберігається протягом декількох годин, а тромбіновий час залишається пролонгованим ще протягом 24 годин внаслідок одночасного зниження рівня фібриногену і збільшення кількості циркулюючих продуктів деградації фібрину та фібриногену.

Метою дослідження було виявити вплив скорочення часу від розвитку симптомів ГІМ до введення тромболітичного засобу на ефективність ТЛТ при її проведенні на догоспітальному етапі.

Виходячи з фінансових можливостей, Київська міська станція швидкої медичної допомоги та медицини катастроф наприкінці 2007 року закупила 32 дози стрептокінази виробництва Bharat Serums & Vaccines Limited. Цим тромболітичним препаратом були укомплектовані всі 14 спеціалізованих кардіологічних реанімаційних бригад (СКРБ). Враховуючи ймовірність виникнення ускладнень, на станції було розроблено спеціальну медичну карту, яка включає фіксацію лікарем СКРБ наявності показань та відсутності протипоказань до проведення ТЛТ, а також інформовану згоду пацієнта на даний вид терапії.

Додатково до прийнятого протоколу лікування ГІМ (нітрати, ацетилсаліцилова кислота, знеболюючі препарати, переважно наркотичні анальгетики,  $\beta$ -блокатори за відсутності протипоказань) усім хворим перед початком ТЛТ вводили 8–12 мг дексаметазону (слід відмітити, що в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2008 року превентивне введення глюкокортикоїдів не показано) та 5000 ОД гепарину. Введення 1 500 000 МО стрептокінази, розчиненої у 100 мл 0,9% натрію хлориду, проводили внутрішньовенно крапельно протягом 30–40 хвилин.

У разі проведення ТЛТ на догоспітальному етапі працівниками СКРБ лікування розпочиналося в середньому через  $30,0 \pm 5,2$  хвилини від моменту отримання виклику. Час від появи симптомів ГІМ до початку проведення ТЛТ на догоспітальному етапі становив від 30 до 240 хвилин (у середньому  $144,0 \pm 26,4$  хвилини). Час від моменту виклику СКРБ до моменту госпіталізації при проведенні ТЛТ на догоспітальному етапі збільшувався на 30–40 хвилин, що пов'язано з неможливістю титрування крапельного введення без інфузоматів під час транспортування хворого від місця виклику до салону санітарного автомобіля та під час перевезення до стаціонару. Внаслідок цього транспортування хворих до стаціонару здійснювалося після закінчення крапельного введення ТЛТ на місці виклику.

Серед хворих було 13 жінок і 18 чоловіків. Середній вік становив  $60,0 \pm 2,1$  року.

## Результати дослідження

Ефективність ТЛТ оцінювали за такими критеріями: зменшення або ліквідація больового синдрому, найбільше зниження сегмента ST, наявність реперфузійних аритмій [3, 4]. Критерієм ефективності реперфузії при інфаркті

Таблиця. Результати дослідження

Локалізація ГІМ	Час від початку ГІМ до проведення ТЛТ/час від початку ГІМ до госпіталізації/різниця, хв	Початкова елевація сегмента ST, мм	Елевація сегмента ST на 60-й хвилині, мм	Кількість хворих, які мали зниження сегмента ST на 50%	
				абс.	%
Усі випадки (n=31)	135,5±35,1/ 251,8±45,4/ 116,5±21,9	3,96±1,65	2,35±0,3	27	55,5
Передній (n=21)	142,8±34,5/ 272,8±62,4/ 149,3±38,2	4,07±1,5	2,95±1,2	10	55,5
Задньонижній (n=10)	114,0±27,6/ 183,3±34,9/ 69,4±12,4	2,08±1,1	1,6±0,7	5	55,5

задньонижньої та передньої стінки лівого шлуночка вважали зниження сегмента ST на  $\geq 50\%$  [5]. Больовий синдром, як правило, зменшувався поступово і повністю зникав через 30–60 хвилин після проведення ТЛТ. При цьому треба врахувати, що больовий синдром не може бути базовим критерієм у даному випадку, тому що на момент введення стрептокінази був незначним внаслідок того, що всім хворим попередньо вводили наркотичні анальгетики.

Середній час до проведення ТЛТ становив  $135,5 \pm 35,1$  хвилини від початку розвитку симптомів ГІМ. Вихідна елевація сегмента ST становила  $3,96 \pm 1,65$  мм. Через 60 хвилин після початку проведення ТЛТ на догоспітальному етапі більш ніж у половини хворих (55,5%) спостерігалось зниження сегмента ST на 50% як при задній, так і при передній локалізації ГІМ.

Відомо, що при проведенні ТЛТ у клініці зниження сегмента ST на 50% на 60-й хвилині спостерігалось тільки у 10% хворих і лише на 180-й хвилині — у 53% [6].

Отже, чим раніше від початку ГІМ проводиться ТЛТ, тим найбільшу ефективність вона має. Доведено на вибірці більше ніж із 6 тис. пацієнтів, що при проведенні ТЛТ на догоспітальному етапі рання смертність знижувалася на 15–20%. З кожною годиною затримання ТЛТ кількість смертельних випадків збільшувалася на 1,6 на 1 тис. пролікованих пацієнтів. Таким чином, чим раніше проводиться ТЛТ, тим вище виживаність хворих з ГІМ [7].

У роботах вітчизняних вчених було доведено, що термін від госпіталізації хворого до проведення ТЛТ може становити  $27,5 \pm 0,17$  хвилини, що є значним результатом, але треба врахувати час від розвитку інфаркту міокарда до виклику СКРБ та час, необхідний для транспортування хворого до клініки, який у цілому становить  $195,8 \pm 10,3$  хвилини [6].

Як видно з наведених у таблиці даних, в середньому час від появи перших симптомів ГІМ до початку проведення ТЛТ на догоспітальному етапі для всіх груп хворих становив  $135,5 \pm 35,1$  хвилини, час від початку симптомів ГІМ до госпіталізації —  $251,8 \pm 45,4$  хвилини, тобто зберігалось  $116,5 \pm 21,9$  хвилини. Для хворих із передньою локалізацією ГІМ збереження часу за відсутності транспортування і проведення ТЛТ на догоспітальному етапі становило  $149,3 \pm 38,2$  хвилини, із задньонижньою —  $69,4 \pm 12,4$  хвилини.

Реперфузійні аритмії спостерігалися у 12 хворих: у 9 — шлуночкова екстрасистоля, у 2 — ритм з АВ-вузла, в одного хворого розвилася фібриляція передсердь. У решті випадків порушення ритму на догоспітальному етапі не зафіксовано. Але слід відмітити, що при транспортуванні

якість моніторингу серцевого ритму не завжди є задовільною, що може бути причиною відсутності зафіксованих його порушень після проведення ТЛТ.

Відсутність реперфузійних аритмій, поєднану з відсутністю зниження сегмента ST та неповним зменшенням больового синдрому відмічено у 4 хворих, у тому числі у 2 випадках не зареєстровано зниження артеріального тиску (АТ), що дає привід вважати ТЛТ неефективною у 12,9% випадків.

Зниження АТ спостерігалось у 13 пацієнтів. Найнижчі цифри АТ після введення стрептокінази зафіксовані на рівні 60/40 мм рт. ст. (при цьому початковий АТ був 120/80 мм рт. ст.), у середньому систолічний АТ знижувався на 28,6 мм рт. ст., діастолічний — на 17,8. У більшості випадків з метою попередження різкого зниження АТ паралельно зі стрептокіназою підключали другу крапельницю, в яку, за необхідності, додавали дофамін.

Ускладнення спостерігалися в одного пацієнта у вигляді алергічної реакції по типу кропивниці.

Протягом 6 місяців ТЛТ на догоспітальному етапі була проведена 31 хворому із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, тобто 5 хворим за місяць. Слід відмітити інертність лікарів СКРБ щодо застосування ТЛТ, отже можна передбачити, що потреба в тромболітичних препаратах надалі може досягти 10 доз на місяць, що не перевищить 4–5% від кількості всіх хворих на ГІМ, до яких виїжджали бригади станції.

## Висновки

Застосування ТЛТ на догоспітальному етапі СКРБ Київської міської станції швидкої медичної допомоги та медицини катастроф дозволяє скоротити середній час від моменту появи симптомів ГІМ до початку введення препарату майже на 2 години, що підвищує її ефективність.

Стрептокіназа може застосовуватися на догоспітальному етапі при ГІМ за неможливості доставки хворого в найкоротший термін у спеціалізований стаціонар для проведення більш ефективних заходів по відновленню прохідності вінцевої артерії.

## Література

1. Vahanian A. Thrombolytic therapy in Europe: current status // Eur.Heart J. — 1996 - Vol. 17 (Suppl. E). — P. 21–27.
2. Fibrinolytic Therapy Trialist's (FTT) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients // Lancet. — 1994. — Vol. 343 (8893). — P. 311–322.
3. Амосова Е.Н., Дькун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. — К., 1999. — 162 с.
4. Schroder R., Wegscheider K., Schroder K. et al. Extend of early ST segment elevation resolution: a strong prediction of outcome in patients with acute myocardial infarction and sensitive measure to compare thrombolytic regimen. A substudy of the international joint efficacy comparison of thrombolysis (INJECT) trial // J.Am.Coll.Cardiol. — 1995 — Vol. 26(7). — P. 1657–1664.
5. De Lemos J.A., Antman E.M., Giugliano R.P. et al. ST segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators // Am.J.Cardiol. — 2000. — Vol. 85(3). — P. 299–304.
6. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Оптимизация тромболитической терапии стрептокиназой у больных с острым инфарктом миокарда // Укр.мед.часопис. — 2005. — №5 (49). — С. 95–99.
7. Van Domburg R.T., Sonnenschein K., Nieuwlaet R. Sustained benefit 20 years after reperfusion therapy in acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 46 (1). — P. 15–20.



К.К. Осадчий, В.И. Подзолков,  
Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова

# Сердечно-сосудистый континуум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»?

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в современном мире остаются главной причиной смерти, унося ежегодно более 17 млн жизней, в основном вследствие развития фатального инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [1].

Развитие наиболее социально значимых ССЗ, в основе которых лежит прогрессирование атеросклероза с дальнейшим возникновением его осложнений, в последние 15 лет рассматривается с позиций сердечно-сосудистого континуума. Эта концепция, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году [2], сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную

цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе — от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ, до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [3]. Позднее было предложено определение «гипертонический каскад» сердечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия (АГ) и гипертоническое поражение сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума [4] (рис. 1).

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития

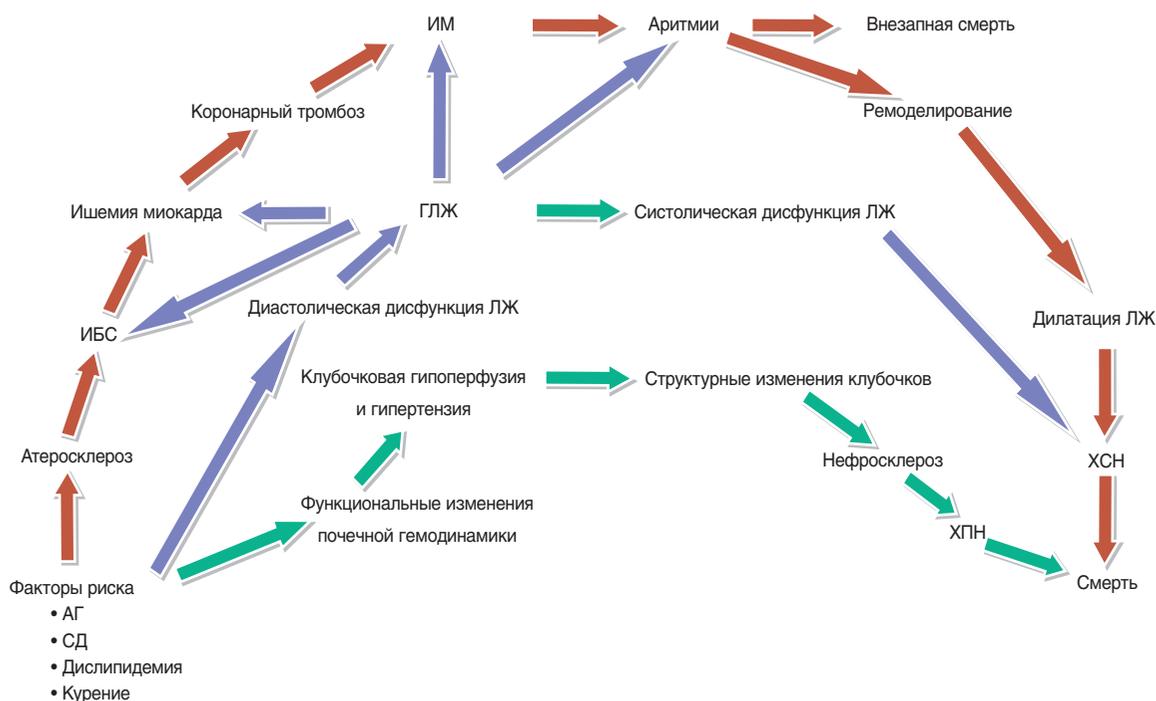


Рис. 1. Параллелизм сердечно-сосудистого (включая гипертонический каскад) и почечного континуумов

Примечания: — сердечно-сосудистый континуум; — гипертонический каскад; — почечный континуум.





рецепторы (AT<sub>1-p</sub>). На сегодняшний день выделены 4 подтипа AT<sub>1-p</sub>. Наибольшее значение имеет AT<sub>1-p</sub>, через стимуляцию которого реализуется большинство как физиологических, так и патофизиологических эффектов Анг II.

AT<sub>1-p</sub> локализованы в кровеносных сосудах, сердце, почках, надпочечниках, печени, головном мозге и легких. AT<sub>2-p</sub> широко представлены в мозге, почках и других тканях плода, их количество в постнатальный период резко уменьшается. Тем не менее, AT<sub>2-p</sub>, по-видимому, играют контррегуляторную роль в отношении AT<sub>1-p</sub>, что подтверждается в ходе их блокады специфическим антагонистом PD 123319. Функции AT<sub>3-p</sub> не изучены, а стимуляция AT<sub>1-p</sub> Анг II, Анг III и Анг IV модулирует синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [10]. Недавно выявлены также специфические рецепторы проренина, их роль уточняется. В эксперименте показана их роль в развитии диабетической нефропатии [11].

Выделение компонентов РААС из циркулирующей крови и различных тканей (сердца, почек, головного мозга, надпочечников, жировой ткани и др.) [12] позволило сформировать концепцию о наличии двух звеньев системы — циркулирующей РААС и тканевой РААС. Именно в рамках тканевой РААС (прежде всего, почек и сердца) выделены альтернативные пути образования Анг II без участия АПФ под воздействием химаза, катепсина G и калликреин-подобных ферментов.

Взгляды на место РААС в регуляции функций человеческого организма в норме и при патологии неоднократно пересматривались. Сегодня очевидно, что РААС является не только важнейшей регуляторной системой, но также играет центральную роль в широком спектре патологических процессов в различных тканях и органах человека. Выявленные изменения активности РААС (как активация, так и подавление) выявлены при более чем 30 нозологиях и синдромах [13].

В экспериментах *in vitro*, на животных моделях *in vivo* и в исследованиях у человека доказана роль РААС (прежде всего, активации ее тканевого звена) в развитии эссенциальной и вторичной АГ, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования артерий и атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемии миокарда, ремоделирования сердца после ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), диабетической и недиабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности (ХПН).

Таким образом, патофизиологическая роль РААС прослеживается на всех этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов.

Сегодня в арсенале врача имеются три группы лекарств, способных блокировать активность РААС — иАПФ, блокаторы AT<sub>1-p</sub> ангиотензина (БРА), прямой ингибитор ренина.

Первыми препаратами, блокирующими РААС, стали иАПФ, разработка которых началась еще в 60-х годах XX века, а первый непептидный иАПФ каптоприл был синтезирован в 1975 году. В настоящее время иАПФ являются важнейшим классом препаратов, применяемых в кардиологии, и входят в группу так называемых лекарств, спасающих жизнь (*life-saving drugs*), в связи с доказанной их способностью улучшать прогноз при целом ряде сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования Анг II — основного эффектора РААС, а с другой — к уменьшению деградации брадикинина, калликреина, субстанции P. Это обуславливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Механизм действия и основные фармакологические эффекты едины для всего класса иАПФ. Однако выбор

#### **Роль РААС в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек**

##### **Факторы риска**

- развитие и поддержание АГ
- новые случаи сахарного диабета (СД)
- альбуминурия

##### **Эндотелиальная дисфункция**

- нарушение биодоступности NO
- синтез эндотелина
- вазомоторная функция
- экспрессия молекул адгезии в эндотелиальных клетках
- экспрессия рецепторов окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (LOX-1)

##### **Сосудистое ремоделирование и атеросклероз**

- окисление ЛПНП
- захват окисленных ЛПНП
- активность НАДН/НАДФН-оксидазы
- воспаление (NFκB, адгезия макрофагов к эндотелиоцитам, экспрессия моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1))
- выработка тромбосана в эндотелиоцитах
- толщина комплекса интима-медиа (КИМ)

##### **Агрегация тромбоцитов и тромбообразование**

- повышение агрегации тромбоцитов
- изменение формы тромбоцитов

- синтез ингибитора активатора плазминогена (РАМ)
- коагуляция через тканевые факторы и фактор VII

##### **Ремоделирование сердца**

- изменение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ)
- фиброз миокарда
- синтез коллагена
- коронарная вазоконстрикция

##### **Аритмогенез**

- дисперсия QT

##### **Поражение почек**

- вазоконстрикция
- реабсорбция натрия
- экскреция калия
- протеинурия
- окислительный стресс
- воспаление
- изменение диаметра пор гломерулярной мембраны

##### **Трофические эффекты**

- гипертрофия кардиомиоцитов
- миграция, пролиферация и гипертрофия гладких миоцитов сосудистой стенки
- стимуляция протоонкогенов
- продукция факторов роста
- синтез протеинов экстрацеллюлярного матрикса
- синтез металлопротеиназ

конкретного лекарства из группы иАПФ для лечения конкретного пациента может иметь важное значение. Ингибиторы АПФ представляют собой гетерогенную группу препаратов, отличающихся между собой как по химической структуре, особенностям фармакокинетики и фармакодинамики, так и по наличию доказательной базы для применения по различным показаниям. Важно понимать, что, хотя способность иАПФ снижать АД и замедлять прогрессирование ХСН расценивается как класс-эффекты [14], многие органопротективные эффекты отдельных иАПФ не могут быть с позиций доказательной медицины перенесены на весь класс препаратов.

Ингибиторы АПФ различаются по химической структуре (наличию сульфгидрильной группы и др.), особенностям метаболизма (наличие эффекта первого прохождения через печень), путям выведения из организма (только почками или почками и печенью), тканевой специфичности (способности блокировать тканевые РААС) и продолжительности действия (таблица).

Одним из наиболее изученных по широкому спектру показаний иАПФ является рамиприл. Препарат характеризуется высокой липофильностью (превосходит эналаприл практически в 20 раз), тканевой специфичностью (превосходит эналаприл в 3–10 раз в зависимости от ткани), длительным путем полувыведения, что позволяет применять его один раз в сутки. Особенно важно отметить, что доказательная база по применению рамиприла при ССЗ, основанная на результатах рандомизированного клинического исследования (РКИ) с жесткими конечными точками, на сегодняшний день наибольшая среди всех иАПФ.

Антигипертензивная эффективность и безопасность рамиприла оценивались в крупном открытом исследовании CARE, проводившемся в условиях реальной клинической практики. В испытание были включены 11 100 больных с АГ I–II степени, эффективность лечения оценивали у 8261 пациента. Рамиприл назначали в виде монотерапии в дозе от 2,5 до 10 мг/сут. Через 8 недель лечения было отмечено достоверное снижение как систолического артериального давления (САД), так и диастолического (ДАД) в среднем на 13%, причем данный эффект отмечался и в группе больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Частота ответа на лечение (достижение целевого АД ниже 140/90 мм рт. ст., или снижение ДАД > 10 мм рт. ст., или снижение САД > 20 мм рт. ст. при ИСАГ) составила в группе систоло-диастолической АГ более 85%, а в группе ИСАГ — более 70%. Число побочных явлений в ходе терапии, оцененное у 11 100 больных, было невысоким, частота кашля не превысила 3% [15].

Многочисленные исследования показали, что иАПФ способны вызывать регресс ГЛЖ, и этот эффект обусловлен не только снижением АД, но и собственно блокадой РААС.

Метаанализы РКИ, в которых изучались возможности различных классов антигипертензивных препаратов вызывать регресс ГЛЖ, также выявили преимущества иАПФ перед другими препаратами [16, 17].

Способность рамиприла уменьшать выраженность ГЛЖ изучали в двойном слепом контролируемом плацебо РКИ НУСАР. В ходе исследования 115 больным с АГ

Таблица. Основные свойства иАПФ

Препараты	Выведение почками, %	T <sub>1/2</sub> , ч	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки
<b>Содержащие сульфгидрильную группу</b>				
Каптоприл	95	2	25–300	3
Беназеприл	85	11	2,5–40	2
<b>Содержащие карбоксильную группу</b>				
Эналаприл	88	11	5–40	2
Периндоприл	75	10–24	2–16	1
Квинаприл	75	2–4	10–40	2
Рамиприл	85	8–14	2,5–10	1
Лизиноприл	70	12	5–80	1
Трандолаприл	15	16–24	1–4	1
<b>Содержащие фосфинильную группу</b>				
Фозиноприл	50	12	10–40	1–2

назначали рамиприл в дозах 1,25 и 5 мг/сут либо плацебо. Через 6 месяцев масса миокарда ЛЖ достоверно увеличилась в группе плацебо и достоверно уменьшилась в группах рамиприла. Больше снижение было в группе, где больные получали дозу рамиприла 5 мг/сут [18].

В открытом многоцентровом РКИ со слепой конечной точкой RACE у 193 больных с АГ I–II степени сравнивали влияние рамиприла и ателолола на уровни АД и массу миокарда ЛЖ, оцененную с помощью эхокардиографии. Рамиприл назначали в дозе 2,5 мг/сут, ателолол — 50 мг/сут с последующей возможностью удвоения дозы через 2 недели. Длительность испытания составила 6 месяцев. В результате было отмечено, что и рамиприл, и ателолол достоверно снизили как САД, так и ДАД, причем в равной степени. Однако достоверное уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ отмечалось только в группе рамиприла [19].

Важной вехой в изучении возможностей иАПФ в профилактике осложнений у пациентов высокого риска стало крупное РКИ HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) [20]. Целью исследования была оценка возможности уменьшения заболеваемости и смертности от ССЗ у больных высокого риска под воздействием двух стратегий лечения: иАПФ рамиприлом и витамином Е. В это двойное слепое контролируемое плацебо исследование с факториальным дизайном был включен 9541 пациент с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений вследствие возрастных изменений (>55 лет), наличия сердечно-сосудистых заболеваний либо СД в сочетании с заболеванием сосудов или факторами риска (АГ, курение, дислипидемия). Особенности популяции больных, включенных в исследование, были отсутствие дисфункции ЛЖ и ХСН, невысокое среднее исходное АД (139 и 79 мм рт. ст.), хотя почти у половины из них была АГ, они использовали другие лекарственные препараты, которые могли повлиять на исходы лечения. Так, 76% пациентов получали антитромбоцитарные средства (в основном ацетилсалициловую кислоту), 45% — антагонисты кальция, 40% — β-адреноблокаторы, 30% — гиполипидемические препараты, 15% — диуретики. В ходе исследования частота использования гиполипидемических средств, β-блокаторов и диуретиков



повышалась, а антагонистов кальция — снизилась на 5%. Исходно низкие значения АД в исследуемой популяции объясняются именно широким использованием антигипертензивных препаратов. Рамиприл назначали, начиная с дозы 2,5 мг/сут, с последующей титрацией до 10 мг/сут. Максимальную дозу к концу первого года исследования получали 82% пациентов, а к концу исследования (4,5 года) — 65% больных. Первичной конечной точкой исследования были такие компоненты: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

Исследование HOPE было остановлено досрочно (на полгода раньше) в связи с явными преимуществами рамиприла перед витамином E. Эффективность последнего не отличалась от плацебо. Частота достижения первичной конечной точки в группе рамиприла составила 14% по сравнению с 17,8% в группе плацебо, что соответствует снижению относительного риска на 22% ( $p < 0,001$ ). Относительный риск развития отдельных компонентов первичной конечной точки также снизился: инсульта — на 32%, ИМ — на 20%, сердечно-сосудистой смерти — на 26%. Применение рамиприла обеспечило также достоверное снижение риска развития ХСН (на 23%) и необходимости проведения процедур реваскуляризации (на 15%). Важнейшим результатом исследования HOPE стало снижение под влиянием рамиприла общей смертности на 16% ( $p = 0,005$ ), причем кривые Каплана — Майера разошлись уже к первому году и продолжали расходиться до конца исследования.

Результаты исследования не зависели от применения других препаратов и были значимы для различных подгрупп (с СД, АГ, предшествующими поражениями сосудов, мужчин и женщин).

На фоне применения рамиприла частота развития новых случаев СД была на 33% ниже, чем на фоне приема плацебо.

Важным выводом из исследования HOPE стал тот факт, что снижение частоты наступления конечных точек было гораздо более выраженным, чем ожидаемое от снижения АД. То есть протективные эффекты рамиприла явно простирались дальше его антигипертензивного действия. Это позволило предположить, что рамиприл активно воздействовал на процессы ремоделирования сосудов и атерогенеза.

Способность иАПФ тормозить развитие атеросклероза была продемонстрирована на животных [21, 22]. Однако исследования у человека дали противоречивые результаты. Среди всех иАПФ, тестирувавшихся на возможность торможения атерогенеза *in vivo*, наибольшая доказательная база накоплена для рамиприла и периндоприла. В рамках испытания HOPE проводилось подисследование SECURE, в котором у 753 пациентов оценивалась способность рамиприла замедлять прогрессирование атеросклероза. На фоне применения высокой дозы рамиприла (10 мг/сут) отмечено замедление на 37%, по сравнению с группой плацебо, прогрессирования атеросклероза в сонной артерии, оценивавшееся по увеличению толщины КИМ. В группе, где применялась низкая доза рамиприла (2,5 мг/сут), толщина КИМ тоже оказалась меньше, чем в группе плацебо, однако различия не были

достоверными. Таким образом, антиатерогенный эффект рамиприла можно считать доказанным, но его следует рассматривать как дозозависимый [23].

Антиатерогенное действие рамиприла, выявленное в исследовании SECURE, по-видимому, объясняет во многом эффективность препарата во вторичной профилактике ССЗ, убедительно продемонстрированную в исследовании HOPE.

Продолжением исследования HOPE стал проект HOPE-TOO [24], призванный оценить, сохраняется ли во времени способность рамиприла уменьшать число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и новых случаев СД у больных высокого риска. В исследование включили 4 528 пациентов из исследования HOPE, которые либо продолжали принимать рамиприл по 10 мг/сут в открытом режиме, либо переводились на рамиприл после приема плацебо. К концу периода наблюдения (2,6 года) было отмечено дальнейшее достоверное снижение относительного риска первичной конечной точки на 17%, ИМ — на 19%, проведения процедур реваскуляризации — на 16%, новых случаев СД — на 34%. Снижение относительного риска неблагоприятных событий отмечалось в различных подгруппах пациентов, включая подгруппы низкого, среднего и высокого риска. Таким образом, было доказано, что протективные эффекты рамиприла не только сохраняются во времени, но их выраженность существенно выше, чем это было показано в исследовании HOPE.

Применение рамиприла при ИМ, осложненном развитием сердечной недостаточности, изучалось в крупном двойном слепом контролируемом плацебо рандомизированном исследовании AIRE. В испытании участвовали 2 006 пациентов с подтвержденным ИМ и симптомами сердечной недостаточности. Рамиприл назначался в дозе 5 мг/сут, начиная с 3–10-го дня болезни, с последующей титрацией до 10 мг/сут в течение 2 дней. Первичной конечной точкой была общая смертность, вторичными — неблагоприятные сердечно-сосудистые события (смерть, повторный ИМ, инсульт, прогрессирование сердечной недостаточности). Длительность исследования составила в среднем 15 месяцев (минимум 6 месяцев). В группе рамиприла 59% пациентов были подвергнуты тромболизису, 77% больных принимали АСК, 25% —  $\beta$ -адреноблокаторы, 56% — нитраты. Применение рамиприла обеспечило достоверное снижение общей смертности на 27%, ставшее очевидным уже через 30 дней лечения. Относительный риск наступления вторичных конечных точек достоверно снизился на 19%. При этом кривые выживаемости продолжали расходиться на всем протяжении исследования (до 30 месяцев). Эффект рамиприла сохранялся в различных подгруппах пациентов (мужчины и женщины, больные с АГ и без нее и др.). Частота отмены препарата достоверно не отличалась от частоты отмены плацебо [25].

Продолжением AIRE стало исследование AIREX, целью которого была оценка эффективности долговременной (5 лет) терапии рамиприлом больных ИМ с симптомами сердечной недостаточности. В испытании включили 603 пациента из исследования AIRE, которые продолжали получать либо рамиприл, либо плацебо.

Длительность лечения составила в среднем 59 месяцев (минимум 42 месяца). К 59-му месяцу абсолютная величина выживаемости была на 11,4% выше в группе рамиприла, что соответствует достоверному снижению относительного риска смерти на 36%. Среднее увеличение продолжительности жизни в группе рамиприла составило 1,45 года. В результате была вновь подтверждена высокая эффективность препарата в этой группе пациентов и ее сохранение во времени. Был также сделан вывод о том, что «лечение рамиприлом в дозе 5 мг дважды в сутки после острого ИМ, будучи однажды начатым, должно продолжаться неопределенно долго» [26].

Благоприятное влияние рамиприла на выживаемость больных пожилого возраста, перенесших ИМ, показано в канадском ретроспективном исследовании, в которое включили 7 512 пациентов старше 65 лет, получавших после выписки из стационара различные иАПФ [27]. По влиянию на выживаемость в течение первого года рамиприл достоверно превзошел эналаприл, фозиноприл, каптоприл, квинаприл и лизиноприл.

Интересные сравнительные данные получены при анализе исходов у пациентов, включавшихся в регистр MITRA PLUS. Среди 14 608 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST 4,7% больных получали рамиприл, 39,0% — другие иАПФ, 56,3% — не получали иАПФ. По сравнению с отсутствием терапии иАПФ и, что особенно важно, по сравнению с терапией другими иАПФ лечение рамиприлом обеспечило достоверно более низкие показатели госпитальной летальности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных событий. Однако по частоте развития сердечной недостаточности различий между иАПФ не было [28].

Интересные данные получены в результате двойного слепого контролируемого плацебо исследования DIAVHUSCAR, в котором оценивалось влияние низких доз рамиприла (1,25 мг/сут) на частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у 4 912 пациентов с СД 2-го типа и нефропатией, проявлявшейся микроальбуминурией или протеинурией. Применение препарата в столь низкой дозе способствовало некоторому снижению АД и уменьшению экскреции белка с мочой, однако не привело к значимому снижению ни сердечно-сосудистых, ни почечных конечных точек [29]. Этот результат еще раз подчеркивает, что благоприятные эффекты рамиприла реализуются при применении соответствующих доз — 10 мг/сут.

Недавно завершилось крупнейшее сравнительное РКИ ONTARGET, в котором сравнивались возможности профилактики осложнений у больных ССЗ или СД без сердечной недостаточности с помощью трех режимов терапии: иАПФ, БРА и комбинации иАПФ + БРА. В исследование включили 25 620 больных с ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, цереброваскулярными заболеваниями или СД. Исходно у 89% пациентов были ССЗ, у 69% — АГ и у 38% — СД. При включении в исследование 80,9% больных принимали антиагреганты, 61,6% — статины, 56,9% —  $\beta$ -адреноблокаторы, 28% — диуретики. Пациентов рандомизировали в три группы: терапия рамиприлом в дозе 10 мг/сут (n=8502), терапия телмисартаном в дозе

80 мг/сут (n=8542) и терапия рамиприлом в комбинации с телмисартаном (n=8502). Продолжительность наблюдения составляла 56 месяцев.

В результате первичной комбинированной конечной точки (смертность от осложнений ССЗ, ИМ, инсульт или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) достигли 16,5% пациентов в группе рамиприла, 16,7% — в группе телмисартана и 16,3% — в группе комбинированного лечения. То есть не было отмечено различий между монотерапией рамиприлом, монотерапией телмисартаном и комбинированной терапией обоими препаратами. Частота развития отдельных неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель, и общая смертность также достоверно не различались. В то же время ухудшение функции почек чаще отмечалась в группе комбинированной терапии: относительный риск развития ХПН составил 1,33 (p<0,001) [30].

Таким образом, это крупнейшее сравнительное исследование не выявило преимуществ применения БРА перед традиционной терапией иАПФ у больных ССЗ и СД, за исключением несколько меньшей частоты развития ангионевротического отека. Фактически, телмисартан в дозе 80 мг/сут обеспечивал 94% эффективности рамиприла в дозе 10 мг/сут, установленной в исследовании HOPE. Эти данные согласуются с результатами РКИ VALIANT, в котором эффект валсартана также не превзошел эффект каптоприла [31].

Все это позволило J. McMurray в редакционной статье *New England Journal of Medicine* высказать мнение, что поскольку БРА не превосходят традиционные иАПФ по эффективности, но существенно дороже, то область их применения в основном сводится к случаям непереносимости иАПФ из-за кашля [32].

Результаты исследования ONTARGET имеют большое научное значение не только в практическом плане. Они еще раз заставляют обратить внимание на предполагаемую роль брадикинина в обеспечении клинической эффективности препаратов, блокирующих РААС. И хотя иАПФ полностью не блокируют образование Анг II, в отличие от БРА, они уменьшают деградацию брадикинина до неактивных метаболитов.

Следовательно, полученные результаты РКИ с применением рамиприла показывают, что препарат обеспечивает положительное влияние на конечные точки, в том числе общую смертность, при различных ССЗ. По сути дела, это дает возможность обеспечивать органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого (включая гипертонический каскад) континуума, начиная от воздействия факторов риска (прежде всего, АГ и СД) и заканчивая терминальными органными поражениями (ХСН). При этом следует подчеркнуть важность правильного выбора дозы препарата и необходимость длительного, зачастую пожизненного лечения.

Список литературы находится в редакции.

Впервые статья опубликована в «Русском медицинском журнале», №17, 2008.

# Эффективность меропенема в лечении аспирационной пневмонии у пациентов пожилого возраста

Пневмония стоит на четвертом месте среди основных причин смерти в Японии. Среди всех фатальных исходов пневмонии 90% случаев приходится на пациентов пожилого возраста. Ухудшение состояния у лиц пожилого возраста связано со старением и наличием основного заболевания [1].

По всей вероятности, главной причиной пневмонии в этой группе населения является аспирация при цереброваскулярных [2] или нейродегенеративных заболеваниях [3] инфекционных агентов из ротоглотки в нижние отделы дыхательных путей [4]. Bartlett и его коллеги обнаружили, что колонизация анаэробов в полости рта играет ключевую роль в развитии большинства случаев аспирационной пневмонии [5]. Меропенем является антибиотиком группы карбапенемов с широким спектром действия, эффективным против грамотрицательных, грамположительных и анаэробных бактерий [6]. Для лечения аспирационной пневмонии рекомендуется применять антибактериальные средства, к которым чувствительны анаэробы, например комбинированные  $\beta$ -лактамы с ингибиторами  $\beta$ -лактамазы, клиндамицин, карбапенемы [7–9]. В данной статье приводится краткое описание исследования по изучению патогенных микроорганизмов, включая анаэробные бактерии, а также эффективности и побочных действий меропенема при лечении аспирационной пневмонии у больных пожилого возраста, опубликованное в журнале *Internal Medicine* (Vol. 48, 2009, No. 3 pp. 129–135): Hirokazu Tokuyasu, Tomoya Harada, Etsuko Watanabe, Ryouta Okazaki, Hirokazu Touge, Yuji Kawasaki, Eiji Shimizu «Effectiveness of meropenem for the treatment of aspiration pneumonia in elderly patients».

## Пациенты

Это проспективное исследование проводилось в госпитале Красного Креста в Мацуэ (Япония) с октября 2005 по март 2007 года. В нем приняли участие 62 пациента с аспирационной пневмонией в возрасте 75 лет и старше. Демографическая информация о больных включала данные о возрасте, поле, показателях шкалы оценки повседневной активности, сопутствующих заболеваниях, предшествующей антибактериальной терапии.

Диагноз аспирационной пневмонии устанавливали на основании наличия лихорадки, кашля, гнойной мокроты,

дисфагии; соответствующих изменений в анализах крови; обнаружения инфильтративной тени на рентгенограмме грудной клетки и компьютерной томограмме. Дисфагия подтверждалась:

- при нахождении аспирационного содержимого в дыхательных путях;
- при возникновении кашля или удушья до, во время глотания либо после него;
- с помощью видеофлюорографии.

Тяжесть заболевания определялась в соответствии с критериями внебольничной пневмонии Японского

респираторного общества (JRS) — возраст, уровень мочевины в крови, сатурация кислорода крови, нарушение сознания, уровень артериального давления; индекс тяжести пневмонии (ИТП), выведенный Американским обществом инфекционных болезней (IDSA) [10]. Критериями исключения были: тяжелая иммуносупрессия (проведение гормональной и/или противоопухолевой терапии), рак легкого, ожидаемый летальный исход при метастазировании опухоли; химический аспирационный пневмонит, развившийся после рвоты.

### Микробиология

Для идентификации бактериальной флоры в нижних отделах дыхательных путей были взяты образцы мокроты во время бронхоскопии. Содержимое ротоглотки не исследовали из-за возможного наслоения на него микрофлоры из верхних дыхательных путей. Для изучения анаэробных микроорганизмов у постели больного были взяты пробы с последующим посевом их на различные питательные среды. Также были выполнены бактериологические исследования крови. Рост  $10^4$  или более колониеобразующих единиц (КОЕ) патогенных микроорганизмов или анаэробов в 1 миллилитре содержимого нижних дыхательных путей считался патогенным [11].

### Исследования

Все больные аспирационной пневмонией принимали меропенем по 0,5 грамм два раза в день. Курс лечения длился до 14 дней в зависимости от клинического течения заболевания. Результаты оценивались по двум параметрам: по лечебному эффекту и неблагоприятному воздействию меропенема. Лечебный эффект определяли с помощью измерения температуры тела (снижение ниже  $37^{\circ}\text{C}$ ), оценки динамики изменений на рентгенограммах грудной клетки (уменьшение размеров тени не менее 70% от исходных), определения количества лейкоцитов (меньше  $9 \times 10^9/\text{л}$ ), уровня С-реактивного протеина (уменьшение не менее 30% от исходной величины). Позитивным считался результат при наличии трех из перечисленных критериев и более [12]. Эти исследования проводились в первый день (до начала лечения) и на 3-и и 7-е сутки госпитализации. Если терапия считалась неэффективной, лечащий врач заменял антибиотик другим, с предполагаемой большей эффективностью. Для изучения биологического влияния меропенема осуществлялось исследование мокроты на бактериальную флору на 3-и и 7-е сутки пребывания больного в стационаре.

### Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения (StatMate, версия III для Windows; ATMS, Токио, Япония). Результаты выражены как среднее арифметическое (M)  $\pm$  стандартное отклонение (SD). Для непрерывных переменных использовался U-критерий Манна — Уитни, для соотношений — критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Величина  $p < 0,05$  считалась статистически значимой.

## Результаты

### Характеристика пациентов

Среди 62 участников исследования было 34 мужчины и 28 женщин. Средний возраст пациентов составил  $86,6 \pm 6,7$  года. Лежачими были 58 (93,5%) больных, у 29 (46,8%) человек питание осуществлялось с помощью чрескожной эндоскопической гастростомии (ЧЭГ), 17 (27,4%) пациентов уже получали антибактериальную терапию. У 48 (77,4%) больных были сопутствующая цереброваскулярная патология, деменция или нейродегенеративное заболевание. В соответствии с ИТП у 50 (80,7%) больных пневмония была определена как тяжелая.

### Этиология

У 54 (87,1%) больных при бронхоскопии было изолировано более одного вида патогенной флоры. Всего при исследовании выявлено 111 видов микроорганизмов. Доля анаэробов (из них 14 остались не идентифицированными) и грамотрицательных кишечных палочек составила по 19,8%. Анаэробные микроорганизмы были выделены у 17 (27,4%) пациентов. У тех пациентов, у кого удалось определить микрофлору, число случаев пневмонии, вызванной одним и несколькими видами возбудителей, составило 20 (32,3%) и 34 (54,8%) соответственно. Грамотрицательные палочки были изолированы у 32 (51,6%) больных.

Результаты бактериологического исследования крови были отрицательны в отношении всех микроорганизмов, за исключением коагулазонегативного стафилококка. При этом анаэробной флоры выявить не удалось.

### Клиническая эффективность и побочные эффекты

Показатель эффективности лечения меропенемом составил 61,3%. Средняя длительность лечения —  $8,7 \pm 2,6$  дня. Зарегистрировано 6 (9,7%) летальных исходов. В 5 случаях причиной смерти была пневмония, в 1 случае — дыхательная недостаточность.

Среди выявленных первичных побочных эффектов были умеренная дисфункция печени (17,7%), эозинофилия (14,5%), диарея (8,1%), увеличение уровня щелочной фосфатазы (4,8%). Эти явления носили умеренный транзиторный характер.

### Сравнение пациентов с ЧЭГ и без таковой

Периоды голодания у пациентов, которым была необходима ЧЭГ, были значительно длиннее, чем у больных, питавшихся естественным путем (3,10 и 6,28 дня соответственно). По классификации тяжести JRS, в группе с ЧЭГ чаще наблюдалось тяжелое клиническое течение, чем в группе без ЧЭГ (51,7 и 21,2% соответственно). Эффективность лечения меропенемом в группе с ЧЭГ составила 44,8%, что значительно ниже, чем без нее (75,8%).

### Обсуждение

В проспективных исследованиях очень редко уделяют внимание аспирационной пневмонии у больных пожилого возраста и вызывающей ее патогенной микрофлоре,

включая анаэробные бактерии. Также на сегодняшний день мало доступной информации об эффективности и безопасности применения меропенема при этой патологии у пациентов пожилого возраста. В данном исследовании все эти вопросы были рассмотрены.

Аспирационная пневмония имеет тяжелое течение и является одной из основных причин летальности среди пациентов пожилого возраста. Bartlett и его коллеги, выявив анаэробные бактерии у 93% своих больных, сделали предположение, что возбудители аспирационной пневмонии аналогичны флоре, населяющей ротоглотку [13]. Появилось мнение, что в развитии аспирационной пневмонии именно они играют главную роль [13, 14]. El-Solh и соавторы сообщают, что у больных с тяжелой аспирационной пневмонией в идентифицированной микрофлоре преобладали грамотрицательная кишечная палочка (49%) и анаэробные микроорганизмы (16%) [15]. Bartlett также приводит данные об обнаружении у больных с подозрением на аспирационную пневмонию в транстрахеальном аспирате анаэробов с грамотрицательной кишечной палочкой [16]. В этом исследовании основным этиологическим фактором аспирационной пневмонии была именно кишечная палочка. Ранее считалось, что анаэробы *Peptostreptococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Bacteroides sp.* и *Streptococcus meilleri* [13, 15–18] являются основными возбудителями аспирационной пневмонии, однако в данном исследовании они были выявлены только в 12,9% случаев. Несмотря на это, у пациентов пожилого возраста с наиболее тяжелым течением аспирационной пневмонии были обнаружены именно анаэробы, и поэтому у данной категории больных целесообразно использование антибиотиков, эффективных против них.

Наиболее часто выявляемым микроорганизмом в этом исследовании был *Streptococcus agalactiae*. Согласно классификации, он относится к стрептококкам группы В (грамположительным). Инфекции, вызванные стрептококками группы В, диагностировались, главным образом, у пациентов пожилого возраста, основным заболеванием у которых были сахарный диабет, злокачественные опухоли и болезни печени [19]. Была подсчитана частота бессимптомного носительства стрептококков группы В, наблюдаемого в практике одного из авторов данного исследования. Hoffmann исследовал 2626 пациентов, у которых не было ангины или другого заболевания стрептококковой этиологии в анамнезе. Среди них выявлено 7,2% носителей данного микроорганизма [20]. Однако результаты этого исследования предоставляют мало полезной информации. Verghese и коллеги сообщают о 7 случаях госпитальной пневмонии, вызванной стрептококком группы В, которые закончились фатально [21]. Trivalle обследовал 66 больных в возрасте старше 70 лет с бактериемией, обусловленной стрептококками группы В, и указал на связь последней с тяжелым течением пневмонии [22]. Таким образом, можно предположить, что у лежачих пациентов пожилого возраста с инфекционным процессом в легких высока вероятность обсеменения ротовой полости стрептококками группы В.

И это следует учитывать при лечении аспирационной пневмонии у лиц пожилого возраста.

В целях изучения мокроты из нижних отделов дыхательных путей посредством волоконно-оптической бронхоскопии проводилась транстрахеальная аспирация без использования специальной защитной щетки [23]. Использовались транспортные среды и среды для идентификации анаэробов. Есть сообщение о проведении чрескожной транстрахеальной аспирации у пациентов с пневмонией, когда удалось точно определить возбудителя [24]. Однако данная методика является инвазивной, что требует введения противосвертывающих средств, больших затрат времени и использования специальной защитной щетки. Методика, примененная в этом исследовании, имеет несколько преимуществ.

1. Использование бронхоскопа не является трудно-выполнимой процедурой и обеспечивает быструю аспирацию мокроты, что помогает предотвратить дыхательную недостаточность, вызываемую обструкцией бронха мокротой.
2. Есть возможность аспирировать гнойную мокроту из более низлежащих дыхательных путей (сегментарный бронх).
3. Аспирация мокроты с использованием бронхоскопа позволяет более точно определить возбудителя.

Однако у этого метода также могут быть и ограничения. Это вероятность попадания ротоглоточной флоры в трахею во время процедуры или при взятии образцов.

Количественный анализ образцов, взятых с использованием защитной щетки, при острой пневмонии показал наличие нормальной ротоглоточной флоры в концентрации ниже  $10^3$  КОЕ/мл и патогенной флоры в концентрации более  $10^3$  КОЕ/мл [25–27]. Это может натолкнуть на мысль, что методика, примененная в этом исследовании, обладает меньшей чувствительностью и специфичностью [28]. Поэтому в качестве порогового значения была принята концентрация  $10^4$  КОЕ/мл [11].

Меропенем — антибиотик класса карбапенемов с широким спектром действия против грамотрицательных, грамположительных и анаэробных бактерий. Меропенем устойчив к хромосомным и  $\beta$ -лактамазам расширенного спектра действия. Японское респираторное общество в свои рекомендации по лечению внебольничной пневмонии у взрослых включило использование карбапенемов у больных пневмонией средней, тяжелой и очень тяжелой степени тяжести. Согласно этому документу, у пациентов старше 75 лет тяжесть пневмонии возрастает. Kawakami и его коллеги также сообщают, что эффективность меропенема при лечении аспирационной пневмонии легкой и средней тяжести у пациентов пожилого возраста составляет 61,3% [29].

Таким образом, можно заключить, что лечение аспирационной пневмонии меропенемом у пациентов пожилого возраста клинически эффективно и хорошо переносимо.

Подготовил Александр Корцыгин.

Л.І. Чернишова, А.В. Бондаренко, А.П. Волоха, А.М. Бондаренко,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Особливості етіології, діагностики та лікування гнійних бактеріальних менінгітів у дітей

**М**енінгіт — тяжке захворювання, що спричиняє значну кількість залишкових явищ, ускладнень і навіть летальних випадків [1–4]. Згідно з підрахунками ВООЗ, щорічно у світі від бактеріального менінгіту помирає близько 171 тис. людей [5]. Пік захворюваності і смертності внаслідок менінгіту у дітей припадає на вік до 1 року. Незважаючи на досягнення в етіотропній та інтенсивній терапії, гнійні менінгіти призводять до летальних наслідків (у середньому 5–10%). За даними різних авторів, серйозні залишкові явища спостерігаються у 10–50% пацієнтів, що перенесли гнійний менінгіт [6, 7]. Негативний прогноз корелює із пізньою діагностикою [3, 6, 7]. Цим визначається особлива актуальність ранньої діагностики і госпіталізації.

Ключовими моментами щодо покращання ситуації з гнійними менінгітами є їх рання діагностика, вдосконалення інтенсивної та антибактеріальної терапії, широке проведення профілактичних заходів, таких як активна імунізація та хіміопрофілактика.

## Особливості етіології гнійних менінгітів у дітей

За етіологією менінгіти поділяються на вірусні, бактеріальні, грибкові та неінфекційні [8, 9], проте для практичного використання більш зручною є класифікація за характером запальних змін у спинномозковій рідині — гнійні й серозні [10]. Гнійний менінгіт характеризується мутною спинномозковою рідиною і плеоцитозом, що визначається підвищенням кількості лейкоцитів у лікворі від декількох десятків до тисяч клітин в 1 мкл, у поєднанні з одним із таких показників, як переважання нейтрофільних гранулоцитів ( $\geq 80\%$ ), підвищений рівень білка ( $>1,0$  г/л) або знижений рівень глюкози ( $<2,22$  ммоль/л) [11]. У зарубіжній літературі частіше зустрічається розподіл менінгітів за етіологічним принципом на бактеріальні та асептичні [12, 13]. Бактеріальний менінгіт — запалення мозкових оболонок, викликане бактеріальним збудником [7]. Підтвердженням випадок бактеріального менінгіту вважають за наявності наступних критеріїв:

- позитивна культура бактерії, виділена із спинномозкової рідини;
- гнійний ліквор із позитивною культурою при аутопсії;
- гнійний ліквор при виділенні збудника з крові або сечі або при визначенні його антигену в крові або сечі [9].

Збудника не завжди вдається виділити навіть за його наявності у спинномозковій рідині [7], тому гнійний

менінгіт ще визначають як бактеріальний [5, 14], хоча його збудниками можуть бути не лише бактерії, а й гриби [15–17]. Водночас бактерії можуть спричинити прояви серозного менінгіту, зокрема при туберкульозі, сифілісі, лістеріозі тощо [4, 6]. До серозних можна віднести також недоліковані бактеріальні менінгіти [7, 10].

Менінгіт у період новонародженості звичайно розглядається окремо, оскільки має особливі епідеміологічні та етіологічні характеристики [18]. Визнано, що будь-який мікроорганізм, навіть маловідомий, може викликати розвиток інфекційного процесу у новонародженого [19, 20]. За даними різних авторів, етіологічна структура неонатальних менінгітів дещо відрізняється. У зарубіжній літературі на сьогодні найбільш частими збудниками визнаються стрептокок групи В (65–70%) та *Escherichia coli* (10–30%) [18, 21, 22]. За результатами наших досліджень [23], проведених у м. Київ у 1999–2004 роках, при розшифровці, що становила 43,5%, в етіології гнійних менінгітів у дітей віком до 1 місяця спостерігалось переважання умовно-патогенних грампозитивних бактерій. На них припадає близько 70% усіх розшифрованих випадків, з яких приблизно дві третини становлять *Streptococcus spp.* Інші 25% розшифрованих гнійних менінгітів у новонароджених викликані грамнегативними бактеріями — *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter anitratum*, *Ps. aerogenes*, *E. coli*, *Neisseria meningitidis*. Можливими причинами можуть бути *Citrobacter diversus*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Haemophilus influenzae (Hib)*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* [4, 9, 10, 19].

Більшість випадків менінгітів у дітей після періоду новонародженості спричинена *H. influenzae*, *N. meningitidis* і *S. pneumoniae*. Захворюваність, спричинена окремими збудниками, має чіткі вікові закономірності. *Hib* найчастіше зустрічається у дітей віком від 1 місяця до 4 років, при цьому пік захворюваності в різних країнах відрізняється. У США, наприклад, він спостерігається у дітей віком 6–9 місяців, а в країнах Східної Європи, зокрема в Росії — 3–4 років [9, 24]. *N. meningitidis* виявляється у хворих будь-якого віку, найчастіше — від 6 місяців до 4 років і у 15–19 років [25–28], *S. pneumoniae* — у всі вікові періоди, найбільш уразливими є діти перших 2 років життя та особи похилого віку [4, 22, 25]. До 70% випадків менінгітів, спричинених цими трьома збудниками, спостерігаються у дітей віком до 5 років [7, 16]. Після 12 років найбільш частими збудниками є *N. meningitidis* і *S. pneumoniae* [3, 22].

У 1999–2004 роках у Києві за підтримки міжнародної неурядової організації РАТН проведено поглиблене епідеміологічне дослідження частоти та етіології гнійних менингітів у дітей віком до 5 років із вдосконаленими методами мікробіологічної лабораторної діагностики. Вдосконалення полягало у стандартизації проведення мікробіологічних досліджень шляхом навчання персоналу, підключення зовнішнього контролю (бактеріологічна лабораторія ЦЕСЕС України), забезпечення лабораторій якісними поживними середовищами та експрес-наборами для латекс-аглютинації, збагачення середовищ факторами росту, дослідження зразків ліквору за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Це дало змогу підвищити відсоток розшифрованих гнійних менингітів і виявити більш достовірну картину щодо питомої ваги кожного зі збудників.

Отримані наступні дані щодо вікового розподілу збудників гнійних бактеріальних менингітів. У дітей грудного віку за частотою в різні роки переважають менингокок та пневмокок, наступним є *Hib*, на частку якого в окремі роки припадає до 33,3% від усіх лабораторно підтверджених бактеріальних менингітів. Інші збудники, такі як *H. parainfluenzae*, *E. coli*, *Acinetobacter lwoffii*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pr. Mirabilis*, становлять сумарно 11,1–25%.

У дітей віком 1–5 років перше місце за частотою займає менингокок (55–70%), друге — пневмокок, третє — *Hib*. Хоча у віковій групі 1–3 роки друге місце у різний час ділять між собою пневмокок (14,3–22,2%) та *Hib* (11,1–21,4%). На інших збудників — *Acinetobacter lwoffii*, *S. aureus*, *S. viridans*, *S. suis*, *S. pyogenes* — припадає близько 5% випадків.

У дітей віком від 5 років основними збудниками гнійних менингітів є менингокок (близько 70%) та пневмокок (близько 30%).

Етіологію бактеріальних менингітів у різних вікових групах за даними дослідження 2002–2004 років схематично зображено на рисунку.

Слід зазначити, що до покращання умов лабораторної діагностики у дітей віком від 3 років серед збудників культурально підтверджених гнійних менингітів відзначався виключно менингокок, який у вікових групах 1–12 місяців та 1–3 роки становив від 80 і 66,7% відповідно [21]. Після оснащення лабораторій відповідними поживними середовищами

і факторами росту значну частку в етіології зайняли *S. pneumoniae* та *Hib*, які раніше виявлялися лише епізодично.

За даними, отриманими при дослідженні штамів виділених культур від хворих на гнійні менингіти (ЦЕСЕС України), на сьогодні в нашій місцевості циркулюють збудники бактеріальних менингітів, переважна кількість яких чутлива до антибактеріальних препаратів, найчастіше застосовуваних для лікування менингіту. Проте є численні дані, що в світі вже давно відмічається зростання резистентності збудників до антибіотиків (особливо стосується *S. pneumoniae*), що зумовлює появу нових терапевтичних проблем [29–34].

### Клініка гнійних менингітів у дітей

Варіабельність клінічних симптомів залежить від віку пацієнта, тривалості хвороби на момент огляду, а також відповіді організму дитини на інфекцію. Рання діагностика менингітів надзвичайно важлива, але у багатьох випадках ускладнена, оскільки клінічні прояви захворювання в дітей раннього віку неспецифічні, слабо виражені.

Найчастіше першими проявами менингіту у дітей є різке підвищення температури до 38–39 °С, сильний головний біль, повторне блювання, сонливість або збудження. У дітей першого року життя може спостерігатися напруження великого тім'ячка. Здебільшого виявляють позитивні менингеальні симптоми: ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського. У новонароджених і дітей до 3–4 місяців основні ранні ознаки — зміни свідомості і поведінки. У новонароджених менингіт можна запідозрити за наявності ознак сонливості або роздратування. У 50% випадків спостерігається анорексія або блювання. Невисока лихоманка або інші системні маніфестації, такі як жовтяниця або респіраторний дистрес, зустрічаються досить часто, але не є специфічними. За нашими даними, вибухання, напруження і пульсація тім'ячка реєструються лише у 12–15% новонароджених із менингітом. Слід відмітити, що у деяких з них при детальному обстеженні відмічалось розходження швів або відкрите мале тім'ячко без змін великого (15,6%).

Однією з перших ознак менингіту у 20–30% дітей є судоми. Судоми як одна із маніфестних ознак ураження центральної нервової системи (ЦНС) спостерігаються у

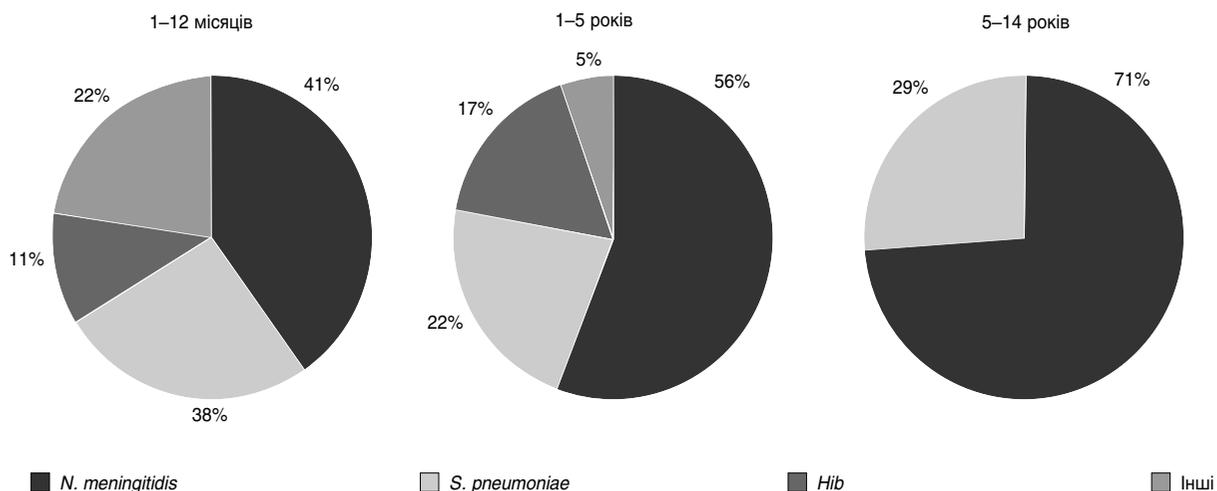


Рисунок. Етіологічна структура бактеріальних менингітів у дітей різного віку

34% новонароджених. Крім того, у деякого відмічаються так звані мінімальні судоми: напади апное, посмикування м'язів, вегетативні кризи. Фебрильні судоми клоніко-тонічного характеру, які виникають у перші дні захворювання, не мають серйозного прогностичного значення. Водночас генералізовані судоми, що розвиваються після 3–4-го дня лікування менінгіту, а також судоми вогнищевого характеру на тлі захворювання мають несприятливий прогноз щодо розвитку віддалених наслідків. Причинами таких пізніх, або «вторинних» судом можуть бути тромбоз судин, формування абсцесів, вогнища ішемії та некрозу в корі великого мозку, субдуральний випіт. Поява пізніх судом при гнійному менінгіті потребує більш детального обстеження хворого з метою уточнення причин їх виникнення, за необхідності, — використання інструментальних методів, таких як комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія, а також проведення протисудомної терапії.

У 15% дітей під час госпіталізації з підозрою на менінгіт може визначитися вогнищева неврологічна симптоматика, особливо це стосується пневмококового менінгіту (30%). Як правило, наявність вогнищевих симптомів є поганою прогностичною ознакою і корелює з розвитком неврологічних аномалій у віддалені терміни після перенесеного менінгіту. Здебільшого вогнищева неврологічна симптоматика у вигляді геміплегії, моноплегії, що виникає під час менінгіту, є наслідком васкуліту або тромбозу кортикальних вен.

Підвищення внутрішньочерепного тиску різного ступеня — характерне ускладнення гнійного менінгіту, зумовлене двома основними механізмами: розвитком гострої гідроцефалії та набряку головного мозку.

Гостра гідроцефалія спричинена порушеннями циркуляції та резорбції ліквору внаслідок наявності густого лептоменінгеального екссудату в базальних цистернах та на конвексимальній поверхні головного мозку в ділянці пахіонових грануляцій або через вентрикуліт з оклюзією водопроводу. Ці зміни зазвичай транзиторні, але можуть призводити до розвитку пізньої гідроцефалії при поширеному менінгеальному фіброзі у випадках пізньої або неадекватної терапії.

В основі розвитку набряку головного мозку лежать декілька основних механізмів. Вазогенний набряк зумовлений підвищенням проникності капілярів гематоенцефалічного бар'єру. Інтерстиціальний набряк розвивається в результаті зниження абсорбції ліквору ворсинками павутинної оболонки і формування обструктивної гідроцефалії. Цитотоксичний набряк мозку опосередкований дією численних токсичних речовин, що вивільнюються при руйнуванні нейтрофільних гранулоцитів і бактерій, порушують водно-електролітні механізми і призводять до набряку клітин. У багатьох випадках при гнійному менінгіті розвивається синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, що проявляється затримкою води в організмі, гіпонатріємією, що також призводить до прогресування набряку головного мозку. Важливим є контроль маси тіла, кількості введеної і виділеної рідини, а також рівня сироваткового натрію. При цьому бажано проводити моніторинг осмолярності сироватки крові і сечі. Доведено, що при адекватному проведенні інфузійної терапії кількість вазопресину в крові швидко нормалізується.

Клінічні прояви підвищення внутрішньочерепного тиску залежать від його ступеня і включають прогресуюче порушення свідомості, блювання, головний біль у дітей старшого віку, напруження і вибухання тім'ячка та розходження швів у дітей першого року життя. Набряк сосочка

зорового нерва рідко діагностується при гострих менінгітах, ця ознака характерна для тривалого підвищення внутрішньочерепного тиску. За наявності однобічного набряку сосочка зорового нерва слід виключити абсцес головного мозку, субдуральну емпієму, оклюзію венозного синуса.

### Діагностика гнійного менінгіту

Діагноз бактеріального менінгіту базується на дослідженні спинномозкової рідини, отриманої шляхом люмбальної пункції (ЛП) [1, 9, 10]. З метою ранньої діагностики захворювання (у перші 24 години) ЛП слід здійснювати при підозрі на менінгіт за відсутності протипоказань. У деяких випадках для отримання спинномозкової рідини можна використовувати інші доступи, включаючи шлуночки мозку і шунти.

За критеріями ВООЗ випадок, підозрілий щодо бактеріального менінгіту у дитини від народження до 5 років, визначається як захворювання із раптовим початком з лихоманки ( $>38^{\circ}\text{C}$  у пахвинній ділянці або  $>38,5^{\circ}\text{C}$  ректально) і наявністю одного з таких симптомів, як ригідність потиличних м'язів, вибухання великого тім'ячка (у дітей віком до 12 місяців), в'яле ссання, порушення свідомості, дратівливість, інші менінгеальні симптоми, ознаки інтоксикації, судоми, петехіальна або пурпурова висипка. У таких випадках показане проведення пункції спинномозкового каналу. Бактеріальний менінгіт вважається підтвердженим при виділенні бактеріального збудника із спинномозкової рідини [26]. Деякі категорії пацієнтів можуть не мати основних проявів даного захворювання [4, 9–11, 18–20].

Оскільки клінічні прояви гнійних менінгітів відрізняються за віком, запідозрити випадок цього захворювання у дітей віком від 18 місяців можна за наявності таких критеріїв, як раптовий початок з лихоманкою і наявність одного з наступних симптомів: постійного головного болю дифузного характеру; блювання у поєднанні з головним болем або будь-яким із нижче наведених ознак; ригідності потиличних м'язів; позитивних симптомів Керніга і/або Брудзинського; гіперестезії; менінгеальної пози; порушення свідомості; будь-якої вогнищевої неврологічної симптоматики; генералізованих або вогнищевих судом (уперше виниклі фебрильні або такі, що не зникають при зниженні температури тіла).

Запідозрити випадок менінгіту у дітей віком 1–18 місяців можна за наявності трьох з наступних симптомів: лихоманки; ригідності потиличних м'язів або закидання голови назад; вибухання або напруження великого тім'ячка; позитивного симптому Лесажа; ознак гіперестезії; монотонного пронизливого крику; немотивованої зміни поведінки; відмови від їжі, блювання; порушення свідомості; судом; тремору кінцівок; окорохових порушень; будь-якої вогнищевої неврологічної симптоматики; інших менінгеальних симптомів.

Запідозрити випадок менінгіту у дітей віком до 1 місяця можна за наявності щонайменше двох з наступних симптомів: температурної нестабільності (гіпо- або гіпертермія); змін у поведінці дитини (апатичність, стан збудження); гучного (високочастотного) крику; відмови від їжі; зригання або блювання; появи судом, гіперкінезів, тремору рук; окорохових порушень; вибухання або напруження великого тім'ячка, розходження швів; закидання голови назад; позитивного симптому Лесажа; порушення свідомості. Відсутність лихоманки, змін з боку великого тім'ячка, негативний симптом Лесажа не виключають наявність менінгіту.

Крім того, ЛП показана, якщо у разі підвищення температури тіла або навіть при нормальній температурі, особливо на тлі антибактеріальної терапії, змінюється поведінка дитини (загальмованість, в'ялість або виражений неспокій, збудження, дратівливість), з'являються в'ялосання, відмова від їжі, блювання, монотонний або пронизливий крик, гіперестезія, тремор кінцівок, ознаки інтоксикації, а також запальні зміни периферичної крові у вигляді лейкоцитозу або лейкопенії, підвищення швидкості зсідання еритроцитів. Проведення ЛП обов'язково показане всім новонародженим із проявами сепсису або підозрою на нього.

Оскільки найчастіше менінгіту передують бактеріємія, не виключено, що у дитини із позитивною культурою крові наявний або може розвинутися менінгіт. Проведення ЛП дитині з позитивною культурою крові показане при тривалій лихоманці або за наявності ознак подразнення мозкових оболонок.

Повторна ЛП показана за відсутності клінічного покращання у перші 24–36 годин від початку лікування, за наявності тривалої лихоманки або її рецидиву, рецидивуючого менінгіту, менінгіту у хворих із імунодефіцитом. При неускладненому перебігу гнійного менінгіту повторна ЛП показана на 10–14-й день для контролю ефективності лікування. Для диференціальної діагностики серозного та бактеріального менінгіту ЛП показана через 36–48 годин після початку лікування.

Серед протипоказань для термінового проведення ЛП виділяють:

- ознаки прогресуючого підвищення внутрішньочерепного тиску, такі як порушення свідомості з розвитком коми (<8 балів за шкалою Глазго), артеріальна гіпертензія у поєднанні з брадикардією та порушенням дихання, прогресуюча вогнищева неврологічна симптоматика, пролонговані тонічні судоми;
- шок із тяжкими кардіореспіраторними порушеннями, що вимагають термінового проведення реанімаційних заходів;
- ознаки локальної інфекції у місці проведення ЛП (піодермія, флегмона).

При кожному проведенні ЛП слід зважати на її ризик, визначати необхідність цієї процедури і пам'ятати, що несвоєчасна діагностика бактеріального менінгіту більш небезпечна, ніж можливі наслідки ЛП.

Підвищення внутрішньочерепного тиску при менінгітах спостерігається майже завжди, а отже не може бути протипоказанням для проведення ЛП, за винятком прогресуючої внутрішньочерепної гіпертензії при загрози вклинювання.

#### Діагностика менінгіту за даними дослідження ліквору (ВООЗ, 1996)

Можливий випадок менінгіту: цитоз >10 клітин у 1 мкл.

Вірогідний випадок бактеріального менінгіту: цитоз >100 клітин в 1 мкл із кількістю нейтрофільних гранулоцитів >80% або вміст глюкози <2,2 мкмоль/л та білка >1 г/л.

Підтверджений випадок бактеріального менінгіту при виділенні бактеріального збудника або його антигенів із спинномозкової рідини або крові. Для виявлення антигену бактерії застосовують такі методи, як реакція аглютинації латексу або зустрічний імуноелектрофорез.

Можливе використання методу полімеразної ланцюгової реакції для виявлення як бактеріальних, так і вірусних збудників.

ЛП небезпечна при внутрішньочерепних об'ємних утвореннях (пухлина, абсцес, гематома), тому за наявності прогресуючої вогнищевої симптоматики рекомендується попереднє проведення комп'ютерної томографії.

У разі прогресуючого синдрому внутрішньосудинного згортання крові, а також при природжених порушеннях системи згортання та тромбоцитопеніях ЛП слід проводити обережно у зв'язку із можливим розвитком спінальної епідуральної гематоми.

### Лікування гнійних менінгітів у дітей

#### Антибактеріальна терапія

Емпіричний режим антибактеріальної терапії призначається негайно після забору крові та ліквору для бактеріологічного дослідження. Вибір антибактеріальних препаратів для емпіричного режиму здійснюється з урахуванням найбільш поширених збудників гнійного менінгіту та їх чутливості у даній віковій групі, а також додаткових чинників, що можуть вказувати на можливу етіологію захворювання. У більшості пацієнтів терапію слід починати з цефалоспоринів 3-го покоління (цефотаксим або цефтріаксон), дітям віком до 3 місяців слід додавати ампіцилін, оскільки частими в етіології є *S. agalactiae* і *Listeria monocytogenes* [9, 18, 19, 26]. За деяких обставин у ці рекомендації можуть бути внесені зміни: так, в імунодефіцитних пацієнтів (наприклад, що отримують цитостатики або глюкокортикоїди у високих дозах) лікування має включати ампіцилін (оскільки можливим збудником є лістерії) або цефтазидим, який має більшу активність проти грамнегативних мікроорганізмів. Пацієнтам із недавньою травмою голови або тим, які перенесли нейрохірургічне втручання і мають шунти, необхідно призначати антибіотики широкого спектру, що діють однаково як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних мікроорганізмів (наприклад, комбінація ванкоміцину із цефтазидимом). У всіх хворих треба переглянути лікування після отримання результатів бактеріологічного дослідження ліквору і визначення чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків. Рекомендовані режими терапії при позитивному результаті бактеріологічного посіву ліквору наведені у таблиці [35].

Таблиця. Антибіотики, рекомендовані для специфічної етіотропної терапії гнійних менінгітів

Вид збудника	Рекомендований антибіотик
<i>S. pneumoniae</i>	Бензилпеніцилін або ампіцилін при виділенні штамів, чутливих до пеніциліну Ванкоміцин + цефалоспорин 3-го покоління (цефотаксим або цефтріаксон) за відсутності даних про чутливість чи при підозрі на резистентність до пеніциліну
<i>H. influenzae</i>	Цефалоспорин 3-го покоління або меропенем
<i>N. meningitidis</i>	Бензилпеніцилін або ампіцилін, або цефалоспорин 3-го покоління (цефотаксим, цефтріаксон)
<i>S. aureus</i>	Ванкоміцин або рифампіцин
<i>L. monocytogenes</i>	Ампіцилін або бензилпеніцилін, доцільна комбінація з аміноглікозидами
<i>S. agalactiae</i>	Бензилпеніцилін або ампіцилін, або ванкоміцин
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорин 3-го покоління + аміноглікозид
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>	Цефтазидим + аміноглікозид
<i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i>	Цефалоспорин 3-го або 4-го покоління чи аміноглікозид 2-го або 3-го покоління
<i>Candida</i>	Флюконазол або амфотерицин В

**Протизапальна терапія**

Призначення кортикостероїдів для лікування гнійних менінгітів довгий час залишається предметом дискусій. За результатами клінічних досліджень призначення дексаметазону перед введенням першої дози антибіотика у частини дітей дозволило знизити частоту віддалених наслідків ураження ЦНС та втрати слуху при менінгітах, спричинених *H. influenzae*. На сьогодні широко використовують рекомендацію щодо призначення дексаметазону в дозі 0,15 мг/кг за 15–20 хвилин до введення першої дози антибіотика, далі стільки ж через 6 годин протягом 2–4 днів.

**Підтримуюче лікування**

**Інфузійна терапія.** Найбільш оптимальними для проведення дезінтоксикаційної інфузійної терапії при гнійних менінгітах є 5% розчин глюкози, ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера-лактат. Обсяг рідини призначають з урахуванням фізіологічних потреб, деякі обмеження можливі в перші дні захворювання у зв'язку із загрозою розвитку набряку головного мозку.

**Контроль підвищення внутрішньочерепного тиску:**

- осмотичні діуретики (манітол по 0,25–1,0 г/кг на добу), за необхідності додають фуросемід;
- дексаметазон широко застосовується, хоча ефективність на сьогодні не доведена.

**Антиконвульсанти** призначають негайно внутрішньовенно при судомах. Судоми усуваються поступово, оскільки необхідний рівень препаратів у ЦНС досягається через 15–60 хвилин. Оптимальним вважається введення фенобарбіталу (20 мг/кг), діазепаму (0,2–0,3 мг/кг на добу) та лоразепаму (0,05 мг/кг на добу).

**Симптоматична терапія:** жарознижувальні препарати та інші.

**Профілактика**

Для попередження гнійних бактеріальних менінгітів у дітей застосовують хіміопротекцію (призначення антибіотиків контактним хворим), для цього використовують рифампіцин, цефтріаксон, ципрофлоксацин.

Зважаючи на зростання стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, ризику летальних випадків та тяжких залишкових явищ після перенесеного гнійного менінгіту навіть у разі своєчасного й адекватного лікування, одним із шляхів зменшення смертності й інвалідизації населення внаслідок гнійних менінгітів є проведення активної профілактики. Розроблено ефективні вакцини проти *Hib* та деяких штамів пневмокока і менінгокока. ВООЗ рекомендує проводити вакцинацію при рівні захворюваності на генералізовані форми менінгококової інфекції більше 2 випадків на 100 тис. населення. Існують вакцини проти серогруп А, С, А + С, А + С + Y + W135.

Із 2006 року в нашій країні, як і у більшості країн світу, у календар щеплень введено вакцину проти збудника *Hib*, який крім менінгіту викликає у дітей такі захворювання, як пневмонія, епіглотит, флегмона, артрити і остеомиєліти. Введення кон'югованих вакцин проти *Hib* у більшості країн Західної Європи і Північної Америки значно змінило ситуацію в бік різкого зниження частоти менінгітів, викликаних цим збудником [36–38].

У багатьох країнах, зокрема в США, до календаря профілактичних щеплень вже включено кон'юговану вакцину проти пневмокока, яку вводять дітям на першому році життя. В Україні зареєстровано полісахаридну

пневмококову вакцину, яку застосовують у дітей з 2 років, тому щеплення цією вакциною в нашій країні рекомендоване окремим дітям з груп ризику за станом здоров'я.

**Висновки**

Спектр клінічних проявів при менінгітах у дітей досить широкий і різноманітний, часто подібний до інших інфекційних і неінфекційних захворювань, тому індекс підозри на менінгіт має бути завжди високим у всіх медичних працівників, що контактують із дитиною.

Найбільш перспективним шляхом попередження негативних наслідків гнійних менінгітів у дітей є проведення активної імунопрофілактики.

**Література**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for public health surveillance // MMWR. — 1990. — Vol. 39. — P. 6–13.
2. Hib-Pediatric Bacterial Meningitis (Hib-PBM) Surveillance Network. Surveillance Manual // WHO. — 2001. — 50 p.
3. Kellner J.D., Scheifele D.W., Halperin S.A. Outcome of penicillin-susceptible *S. pneumoniae* meningitis: a nested case-control study // The Pediatric Infectious Diseases Journal. — 2002. — Vol. 21. — P. 903–909.
4. Крамарев С.О., Закордонць Л.В., Мартинюк В.Ю., Надоненко О.М. Можливі наслідки менінгітів у дітей / Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України від 18–19 травня 2000 р., м. Львів. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.
5. Tunkel A.R., Scheld W.M. Acute meningitis / In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. — Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. — P. 959–997.
6. Aronin S.I. Bacterial meningitis: principles and practical aspects of therapy // Curr Infect Dis Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 337–344.
7. Верещагин И.А., Бобровицкая А.И. и др. Особенности течения гнойных менингитов у детей // Врачебное дело. — 1991. — № 2. — С. 57–60.
8. Dawson K.G., Emerson G.C. Fifteen years of experience with bacterial meningitis // Pediatric Infectious Disease Journal. — 1999. — Vol. 18, № 9. — P. 816–822.
9. Hasbun R. The acute aseptic meningitis syndrome // Curr Infect Dis Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 345–351.
10. Bottner A., Daneschnejad S., Handrick W. et al. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects // Pediatr Infect Dis J. — 2002. — Vol. 21, № 12. — P. 1126–1132.
11. Lagos R., Munoz A., Valenzuela M.T. et al. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2002. — Vol. 21. — P. 1115–1123.
12. Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — Том 2, № 6. — С. 12–27.
13. Kumar A. Meningitis, Bacterial // Medicine Journal. — 2001. — Vol. 2, № 11. — P. 11–23.
14. Seidel H.M., Rosenstein B.J., Pathak A. Primary Care of the Newborn // Mosby-Year Book. — USA, 1993. — 383 p.
15. Ramgoolam A., Kwara A., Silio M. A Neonate With Meningitis // Infect Med. — 2003. — Vol. 20, № 7. — P. 330–332, 349.
16. Sharon B., Zell E.R., O'Brien K.L., Roome A., Noga H., Thayu M., Schuchat A. Impact of Intrapartum Antibiotics on the Care and Evaluation of the Neonate // Pediatr Infect Dis J. — 2003. — Vol. 22, № 10. — P. 853–857.

Повний список літератури, який включає 23 пункти, знаходиться в редакції.

Міністерство охорони здоров'я України  
Ужгородський національний університет  
Обласний центр нейрохірургії та неврології  
ВГО "Українська асоціація боротьби з інсультом"

АНОНС

**3-5**  
**ЧЕРВНЯ**  
**2009 РОКУ**



**м. Ужгород**  
**Закарпатський музично-драматичний театр**  
**Толстого, 12**

# НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

<p><b>3 ЧЕРВНЯ</b></p> <p><b>АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ</b></p> <p><b>АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Організаційні питання надання допомоги хворим із судинно-мозковою патологією</li> <li>• Менеджмент інсульту</li> <li>• Первинна і вторинна профілактика інсульту</li> </ul>	<p><b>4 ЧЕРВНЯ</b></p> <p><b>АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ</b></p> <p>ГОЛОВНА ТЕМА: <b>«РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТУ»</b></p> <p><b>«Пленарне засідання Реабілітація після інсульту – стратегічні питання»</b></p> <p>В програмі прийме участь професор <b>Udo Kischka</b> – Центр неврологічної реабілітації Оксфорд, Велика Британія</p>	<p><b>5 ЧЕРВНЯ</b></p> <p><b>ШКОЛА ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ НЕЙРОНАУК</b></p> <p>ГОЛОВНА ТЕМА: <b>«РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ»</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• За участю провідних неврологів України</li> <li>• В програмі прийме участь професор <b>Achim Gass</b>, нейрорадіолог, клініка університету Мангейм, Німеччина</li> </ul>
---	---	--

**5 ЧЕРВНЯ**

в рамках Карпатських читань буде проведений День боротьби з інсультом



В.К. Козлов,

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

# Иммунопатогенез сепсиса

## Алгоритмы диагностики по параметрам иммунной дисфункции

Окончание. Начало в журнале ОНСПВ № 4, 5 2008 года

**К**акие составляющие дисфункции иммунной системы наиболее значимы в патогенезе хирургического сепсиса? Высокая клиническая эффективность ронколейкина в качестве иммунокорректора при инфекционных осложнениях у больных хирургического профиля придает этому, на первый взгляд, теоретическому вопросу очевидное практическое звучание и открывает новое перспективное направление патогенетической терапии.

### Основные звенья иммунопатогенеза сепсиса в определении целей использования дрожжевого rIL-2 в качестве компонента комплексной терапии патогенетической направленности

Основные звенья иммунопатогенеза сепсиса подробно описаны нами ранее [25, 26, 29], и несмотря на то что подробный анализ проблемы патогенеза госпитальных инфекций не является темой настоящей работы, тем не менее, необходимы хотя бы краткие комментарии. При генерализованных формах инфекционных осложнений у больных хирургического профиля целесообразно выделять следующие основные звенья патогенеза сепсиса, которые имеют непосредственное отношение к функционированию иммунной системы:

- прорыв защитных барьеров иммунитета;
- антигенемия и эндотоксикоз;
- дисбаланс цитокиновой регуляции при реализации генерализованной формы воспаления;
- неспецифическое иммуносупрессорное воздействие на иммунную систему активационных гормонов стресса и других супрессорных факторов (неспецифическая иммунодепрессия);
- анергия иммунокомпетентных клеток и другие варианты специфической иммунодепрессии.

Выделение именно этих патогенетических звеньев хорошо обосновано результатами выполненных в Российской Федерации клинических исследований [1, 6, 20, 23, 24, 37–39, 40, 47, 51, 52, 54, 55, 58, 61–63, 64, 75, 76]. В многочисленных научных источниках, опубликованных за рубежом, в основном обсуждается патогенетическое значение системного воспалительного ответа (СВО) и соответствующего этой форме реактивности организма клинического синдрома (SIRS). Очевидно, что реальная картина взаимоотношений основных патогенетических процессов (рис. 1),

которые развиваются в организме в условиях генерализации инфекции, вызываемой микроорганизмами-комменсалами, на схеме значительно упрощена.

Однако те компоненты, которые традиционно рассматриваются [8, 10, 15–17, 34, 36, 43, 49, 57, 59, 65–67, 69, 74, 84–86, 92, 93, 106, 109, 111, 113], когда речь идет о патогенезе септических процессов: антигенная агрессия, эндотоксикоз, генерализованная воспалительная реакция, компенсаторный противовоспалительный ответ, роль групп цитокинов с оппозитной активностью и других регуляторных факторов, обеспечивающих развитие основных патогенетических процессов и их клинических проявлений, на схеме обозначены. На рисунке 1 отдельным блоком выделена иммунодепрессия как значимое звено



**Рис. 1. Звенья иммунопатогенеза сепсиса и точки приложения иммуноориентированной активности ронколейкина при реализации установок иммунокоррекции (1) и иммунореставрации (2) как компонента комплексного лечения**  
Примечание: CARS — компенсаторный противовоспалительный синдром.

патогенеза, а также перечислены последствия преобладания этого сценария развития событий. Показана взаимосвязь системной иммунодепрессии с балансом цитокинов и дефицитом продукции эндогенного ИЛ-2, а также точки приложения цитокинотерапии дрожжевым гИЛ-2 при назначении этого лекарственного средства септическим больным. Толстой стрелкой обозначено применение препарата в случаях преобладания клинических манифестаций, взаимосвязанных с компенсаторным противовоспалительным ответом и общей иммунодепрессией (целевая установка «иммуноrestaрация»). Тонкой стрелкой показано применение препарата при преобладании клинической симптоматики генерализованной воспалительной реакции (целевая установка «иммунопротекция» и «иммунокоррекция») [22, 24, 25, 29]. Препарат в клинических ситуациях, различающихся по манифестации и соответствующим гипер- и гипореактивности иммунной системы, может назначаться в значительно различающихся разовых и курсовых дозах [24]. На рисунке 1 перечислены также события, сопутствующие неблагоприятному (без цитокинотерапии, блоки А и В) и благоприятному (в условиях проведения цитокинотерапии, блок С) сценариям. Далее остановимся на краткой характеристике основных составляющих иммунопатогенеза сепсиса.

### Прорыв защитных барьеров иммунитета

Селективная барьерная функция характерна для любых биологических мембран. Функцию первой линии защиты выполняют поверхностные клеточные структуры и ассоциированные с ними гуморальные факторы эпителия кожи и внешних слизистых оболочек, клеточные структуры слизистой оболочки кишечника и других полых органов, серозные покровы внутренних полостей. При ранениях и травмах естественные барьеры утрачивают анатомическую целостность и функциональную состоятельность. Эти барьеры становятся проницаемыми и при реализации повреждающего потенциала генерализованной воспалительной реакции.

Барьерные функции свойственны грануляционной ткани, образующейся в областях травматических повреждений при процессах репарации, и «лимфо-лейкоцитарному валу» воспалительных очагов. Во всех региональных лимфотических узлах и селезенке — специализированных органах иммунной системы, «проверяющих» кровь и лимфу на содержание в них антигенов, происходит избирательное улавливание последних. Эти анатомические образования иммунной системы являются местом инициации реакций адаптивного иммунитета, что требует предшествующей обработки (процессинга) антигенов и реализации процессов клеточной кооперации. В выполнении системной барьерной функции участвуют печень и почки, которые одновременно специализированы на детоксицирующей функции. Барьерную функцию выполняет и вся система мононуклеарных фагоцитов организма, а также плазматические гуморальные системы, активирующиеся путем каскадного протеолиза.

Основной причиной прорыва естественных барьеров иммунитета представителями экзогенной микрофлоры является несоответствие этиопатогенной нагрузки защитным возможностям факторов и механизмов естественной резистентности покровных тканей (кожа, эпителий), анатомических образований иммунной системы на органном и региональном уровнях, а также интенсивности системного ответа

острой фазы воспаления. При травмах различной этиологии происходит прямое разрушение барьеров.

Гипоэргоз клеток кишечного барьера, который является следствием системных расстройств микроциркуляции и нарастающей тканевой гипоксии, а также воздействие иммуносупрессорных факторов и механизмов углубления общей иммунодепрессии снижают защитный потенциал кишечной стенки, что создает условия для транслокации микроорганизмов из кишечного содержимого в кровь и служит одним из существенных источников бактериемии и токсемии [5, 6, 16, 29, 57, 67, 106].

Кишечная ишемия/реперфузия (например, при гипоксии после травмы и кровопотери) могут также активировать легочные макрофаги, приводя (за счет освобождения свободных радикалов кислорода и TNF $\alpha$ ) к повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому взрослых (ARDS) [111]. В страдающих от гипоксии клетках синтезируются белки теплового шока, которые тоже способны нарушать функции Т-лимфоцитов.

### Антигенемия и эндо-, аутооксикоз

Гиперантигенемия — избыток антигенов различного происхождения — является одной из важных составляющих иммунопатогенеза хирургического сепсиса. Велико значение этого феномена и при других угрожающих жизни состояниях у хирургических больных. Причиной гиперантигенемии, а затем эндо-, аутооксикоза, является массивное поступление экзогенных антигенов (экзо- и эндотоксины, другие факторы вирулентности микроорганизмов), аутоантигенов, продуктов клеточной деградации и продуктов метаболизма белковых макромолекул, которые высвобождаются при первичном разрушении тканей, при их последующем метаболическом повреждении в результате полного выключения из функционирования, а также при реализации процесса инвазии инфекционных возбудителей. Антигены и токсические продукты как эндогенного, так и экзогенного происхождения во внутренние среды организма (кровь, лимфу и интерстициальную жидкость) поступают при прорыве защитных биологических барьеров. В условиях гиперантигенемии и эндо-, аутооксикоза резко изменяются естественные условия обезвреживания антигенов и реализация основных процессов иммунореактивности. Так, при развитии и углублении патологически значимых процессов, формирующих генерализованную форму воспаления, из которых наибольшее значение имеют коагулопатия, микротромбоз сосудов, ишемия и гипоксия тканей, усиливается системная воспалительная реакция, изначально индуцированная первичной альтерацией тканей, а также воздействием факторов вирулентности инфекционных этиопатогенов и их суперантигенов. Одновременно с этими процессами нарастает общая иммунодепрессия.

В роли антигенов, способных запускать, а при избыточной антигенемии — и блокировать гуморальные и клеточные составляющие адаптивного иммунитета, обычно выступают:

- секретируемые и структурные антигены микроорганизмов;
- аутоантигены, модифицированные при воздействии факторов вирулентности микроорганизмов-возбудителей и продуктов ферментативной медиаторной агрессии, а также свободных радикалов.

Все эти агенты в избытке образуются при сопутствующих повреждениях процессах некробиоза, микротромбоза сосудов, ишемии и гипоксии органов и тканей.

Наличие анатомических повреждений естественных барьеров и местный специфический эффект экзотоксинов и других секретруемых антигенов грамположительных микроорганизмов облегчают последующее проникновение в ткани грамотрицательных возбудителей, которые, в свою очередь, также являются источниками антигенных и токсических субстанций. Массовый выброс эндотоксинов происходит при гибели грамотрицательных микроорганизмов в процессе реализации инвазии и осуществлении неизбежных взаимодействий с факторами и клетками системы естественной резистентности организма. По биологической природе эндотоксины являются составной частью наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов и представляют собой единый белково-липополисахаридный комплекс, в котором белковый компонент тесно связан с липополисахаридной частью (ЛПС).

Молекула ЛПС грамотрицательных микроорганизмов считается ключевым фактором генерализации системной воспалительной реакции и эндотоксикоза [8, 15, 106, 110]. Так как грамотрицательные микроорганизмы широко представлены в экосистеме пищеварительного тракта человека, то, вероятно, в случае нарушения кишечного барьера с биологической активностью ЛПС связано разноплановое участие этого компонента биоценоза в различных патологических процессах, в том числе и как источника эндотоксикоза.

Мононуклеарные клетки различной морфологии и функциональной специализации (моноциты крови, тканевые макрофаги, купферовские клетки печени, лимфоциты) активируются ЛПС и начинают продуцировать  $TNF\alpha$ , который обладает местным провоспалительным действием и разноплановыми системными эффектами, активирует широкий круг клеток, а также вызывает последующую продукцию медиаторов. Активация клеток и избыточное образование ими медиаторов лежит в основе системных патофизиологических нарушений и клинических проявлений эндотоксикоза [74, 78]. Особая роль отводится ЛПС в инициации патологических процессов, сопутствующих эндотоксиновому шоку, основным патогенетическим компонентом которого оказывается избыточная концентрация  $TNF\alpha$  в системной циркуляции [82, 86, 96, 109–111, 113].

В аспекте формирования совокупности патологических процессов, лежащих в основе патогенеза эндо-, аутоксикоза, токсичные вещества могут действовать на разных уровнях биологической организации [15]. На уровне клеточных структур и клеток блокируются энергетические процессы в митохондриях, иницируются свободнорадикальные реакции, активируются лизосомальные ферменты, реализуется некробиоз клеток, наблюдается их цитоллиз. На уровне тканей иницируется возникновение зон некроза. На межорганным и межсистемном уровнях наблюдаются активация калликреин-кининовой системы, а также усиление коагуляции и фибринолиза.

Ишемия тканей является одним из пусковых механизмов развития эндо-, аутоксикоза и может быть обусловлена как нарушением регионарного кровотока в магистральных сосудах, так и расстройствами микроциркуляции. Клеточный метаболизм при этом нарушается путем интенсификации перекисного окисления липидов, что сопровождается дестабилизацией биологических мембран всех типов, и при анаэробной трансформации гликолиза. Ведущим фактором другого пускового

механизма является воздействие микроорганизмов-возбудителей. Основными факторами его реализации выступают экзо- и эндотоксины микроорганизмов, которые выделяются при их жизнедеятельности и иницируют протеолиз тканей. Развитие эндотоксикоза может быть также связано с нарушениями барьерной функции тканей при их повреждении, что способствует проникновению за пределы инфекционно-воспалительного очага и дальнейшему распространению как продуктов аутолиза тканей, так и эндотоксинов микроорганизмов [5, 16, 67]. Третий пусковой механизм вторичного некробиоза заключается в суммации последствий многоплановых нарушений внутриклеточного метаболизма и накопления ультраструктурных изменений в клетках, которые способны завершиться реализацией программы некробиоза. Названные пусковые механизмы редко являются самостоятельными в развитии эндотоксикоза. Чаще они реализуются совместно.

Клиническим проявлением эндо-, аутоксикоза является синдром эндогенной интоксикации в виде нарушений сосудистого тонуса, капиллярной перфузии, реологических свойств крови, водного и электролитного баланса, гиповолемии, тромбозов и других органно-системных проявлений, метаболических расстройств [14, 36, 67, 74]. Нарастающая эндогенная интоксикация типична при наличии массивных зон повреждения тканей (множественная травма, панкреанекроз при остром деструктивном панкреатите) [37, 57, 63, 64]. Антигены экзогенных микроорганизмов могут попадать в кровь из инфицированных ран. Крайне опасна высокая вирулентность микроорганизмов, контаминирующих раневую поверхность. В этом случае динамика клинической картины может иметь молниеносный характер (раневой сепсис, бактериально-токсический шок).

Очевидно, что основные причины и патологические процессы, приводящие к гиперантигемии (рис. 2), едины для травматической болезни, острого деструктивного панкреатита, генерализованных инфекционных осложнений у больных хирургического профиля [24, 26, 37, 40, 64]. Запуск механизмов СВО происходит в условиях избытка антигенов, и гиперантигемия может сохраняться в течение длительного времени.

Дополнительным источником антигенов являются переливания консервированной донорской крови и ее компонентов. В системную циркуляцию поступают также антигены эндогенных микроорганизмов. В частности, источником микробных антигенов может быть кишечный микробиоценоз, преодолевающий кишечный барьер при нарушенных барьерных функциях слизистой оболочки кишечника [5, 6, 16, 106].

Некоторые факторы конституционального (наследственного) иммунитета являются агентами, которые так же, как и иммуноглобулины, активируют систему

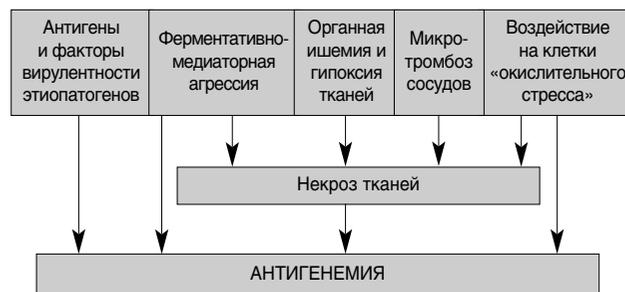


Рис. 2. Источники гиперантигемии

комплемента, что при избыточной активации может сопровождаться альтерацией собственных клеток и тканей. Итоги подобного варианта иммунореактивности могут быть разрушительными как по силе, так и по точкам приложения повреждающих воздействий. Как итог первичной и вторичной альтерации тканей в системной циркуляции появляются аутоантигены.

### Эффекты бактериальных суперантигенов

Суперантигенами являются бактериальные и вирусные белки, способные вызывать одновременную активацию более 20% клеток, составляющих популяцию Т-лимфоцитов, посредством взаимодействия с их антигенсвязывающим рецептором, которое осуществляется вне зоны комплементарности пептидного фрагмента обычного антигена. Одновременное высвобождение множеством лимфоидных клонов избыточного количества IL-2 чрезмерно активирует цитокиновую сеть и моноциты/макрофаги. Высвобождение клетками воспалительных медиаторов в токсических концентрациях, которое следует за этим, является причиной фульминантного воспаления после контакта с суперантигенами. При этом главным эффекторным медиатором последующих клеточных и тканевых повреждений выступает TNF $\alpha$  [6, 8, 34, 86, 92, 111].

Неизбежным следствием первоначальной и чрезмерной активации лимфоцитов после взаимодействия с суперантигенами оказывается их последующая глубокая анергия, которая характерна для Т- и В-клеток. Из циркуляции исчезают также специфические иммуноглобулины широкого репертуара специфичностей, которые связываются суперантигенами, продуктами аутолиза тканей и другими токсическими субстанциями. Примерами бактериальных суперантигенов являются: стрептококковый суперантиген (SSA) *Streptococcus pyogenes*, энтеротоксин некоторых штаммов *Clostridium perfringens*, стафилококковый энтеротоксин В (SEB) и токсин-1 стафилококкового токсического шокового синдрома (TSST-1).

### Дисбаланс цитокинов

При сепсисе и тяжелом сепсисе может наблюдаться дисбаланс регуляции цитокинов всех функциональных групп (медиаторы доиммунного воспаления; регуляторы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов; регуляторы иммунного воспаления; факторы роста клеток-предшественников гемопоэза), а не только цитокинов с про- и противовоспалительными эффектами. Именно дисбаланс цитокинов, а не общий уровень гиперцитокинемии характеризует вклад цитокиновой дезрегуляции в патогенез сепсиса [25, 26, 29].

### Системная иммунодепрессия

Общее угнетение иммунной системы — системная иммунодепрессия — при любых заболеваниях, включая сепсис, оказывается результирующей двух равноценных патогенетических составляющих: неспецифической и специфической иммунодепрессии. Иммуносупрессорные факторы и механизмы, ответственные за формирование состояния системной иммунодепрессии, воздействуют как на систему естественной резистентности организма (эндотоксиновая толерантность моноцитов, анергия других фагоцитирующих клеток), так и на систему адаптивного иммунитета (иммунопаралич В-лимфоцитов, анергия Т-клеток) [25]. В роли факторов иммунодепрессии могут выступать как специфические (избыток

антигена, супрессорные факторы специфических лимфоидных клонов), так и неспецифические регуляторные молекулы (глюкокортикоиды, простагландины, TGF $\beta$ , IL-1Ra), цитокины (IL-4; IL-6; IL-10), а также клетки (В- и Т-лимфоциты с функциональной активностью клеток-супрессоров) [8, 10, 25, 29, 40, 46, 48, 50, 64, 73, 78, 85, 87, 88, 97, 100, 113, 114, 116, 117].

В формировании неспецифической иммунодепрессии самыми значимыми являются супрессорные эффекты факторов компенсаторного противовоспалительного ответа: противовоспалительные цитокины, растворимые антагонисты провоспалительных цитокинов и их рецепторов, простагландины, глюкокортикоиды [55]. Из этих факторов наибольшее значение при сепсисе имеют противовоспалительные (иммуносупрессорные) цитокины [25, 48, 50, 114], которые способны подавлять активность различных клеток, участвующих в обеспечении иммунореактивности, и рецепторные антагонисты провоспалительных цитокинов [48], блокирующие активационные сигналы провоспалительных цитокинов. Существенной составляющей неспецифической иммунодепрессии являются также регуляторные иммуносупрессорные механизмы, противодействующие обычно наблюдаемой при генерализованных инфекциях поликлональной активации лимфоцитов [78, 92]. Наконец, весомый вклад в развитие неспецифической иммунодепрессии может вносить толерантность мононуклеарных фагоцитов к активационным эффектам бактериальных эндотоксинов, прежде всего к липополисахаридам грамотрицательных бактерий [87, 91, 110].

Одним из важнейших компонентов специфической иммунодепрессии следует считать блокаду антигенраспознающих структур иммунокомпетентных клеток в условиях массивной антигенемии, когда фактически все распознающие структуры блокируются избытком антигена. В этих условиях зрелые клетки-эффекторы иммунных реакций длительное время не могут осуществлять свои функции, а незрелые клетки просто не способны к эффекторным функциям, так как не достигли должного уровня дифференцировки [29, 78].

При сепсисе существенное значение в формировании специфической иммунодепрессии имеет также уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов различной специфичности [46, 96] — тех иммунокомпетентных клеток, которые ответственны за большинство защитных эффектов адаптивного иммунитета и должны быть основным компонентом противинфекционной защиты при гематогенном и лимфогенном путях распространения этиопатогенов. Например, при стафилококковом сепсисе массивная гибель Т-лимфоцитов индуцируется их предшествующей поликлональной активацией стафилококковыми энтеротоксинами, которые являются суперантигенами для Т-лимфоцитов. При стафилококковом сепсисе и сепсисе, вызванном этиопатогенами кишечной флоры, В-лимфоциты блокируются протеином А стафилококка и кишечным сиалопротеином и на длительный срок (по механизму терминальной дифференцировки) становятся толерантными к различным антигенам. До 80% всех циркулирующих специфических иммуноглобулинов может быть одномоментно заблокировано суперантигенами названных микроорганизмов. При этом иммуноглобулины утрачивают изначально присущую им способность к опсонизации различных антигенов.

В соответствии с перечисленными механизмами Т- и В-лимфоциты и их продукты не участвуют в противоинфекционной защите, и инвазия гематогенно и лимфогенно распространяющихся бактериальных этиопатогенов становится бесконтрольной.

Таким образом, недостаток Т- и В-лимфоцитов, анергия зрелых эффекторных и регуляторных клеток адаптивного иммунитета, а также неспособность специфических к антигену эффекторных молекул (прежде всего, иммуноглобулинов, имеющих низкую аффинность) взаимодействовать с антигенами — второй важнейший компонент специфической иммунодепрессии при сепсисе. Еще за одну составляющую специфической иммунодепрессии ответственны супрессорные эффекты противовоспалительных цитокинов и других клеточных супрессорных факторов. В этом случае речь идет о факторах супрессии, продуцируемых специфичными к антигену клонами регуляторных лимфоцитов [78].

### Дисфункция иммунной системы в патогенезе полиорганной недостаточности

Системная воспалительная реакция и роль компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS-ответ) в патогенезе сепсиса хорошо описаны [6, 8, 14, 43, 53, 60, 67, 72, 74, 79, 83–85, 104, 110, 113]. В настоящей работе на этом вопросе отдельный акцент не делается. Однако вклад различных составляющих дисфункции иммунной системы в развитие полиорганной несостоятельности и связанного с ней соответствующего клинического синдрома нуждается в дополнительных комментариях. Главный смысл нашей позиции по этому вопросу состоит в том, что тяжелые иммунные расстройства, которые сопровождают гнойно-септическую патологию (прежде всего, сепсис), вносят существенный вклад в формирование и углубление полиорганной несостоятельности. При этом иммунные расстройства характеризуются бимодальностью [31], то есть могут быть разнонаправленными — как активационными, так и депрессивными. Когда речь идет о ранней полиорганной несостоятельности, то в первую очередь следует иметь в виду последствия процессов, связанных с генерализацией воспаления, — активационную дисфункцию иммунной системы. При развитии поздней полиорганной несостоятельности превалируют последствия гнойно-септических осложнений, вызванных условно-патогенной флорой, на фоне глубокой общей иммунодепрессии (рис. 3) [25].

Таким образом, для сепсиса, прежде всего, типична ситуация несоответствия этиопатогенной нагрузки барьерным возможностям иммунитета. В этих условиях защитные барьеры иммунной системы оказываются прорванными, а инвазия этиопатогенов становится бесконтрольной. При сепсисе формируется и углубляется дисбаланс регуляторных систем, контролирующей воспалительную реакцию, — цитокинов и других факторов. Одновременно развивается общая иммунодепрессия как результат интегрального воздействия следующих факторов и патологических механизмов:

- эндотоксиновой толерантности мононуклеарных фагоцитов;
- уменьшения количества клеток-эффекторов реакций иммунореактивности и эффекторных молекул;
- блокады активационного и эффекторного потенциалов антигенраспознающих клеток, а также лимфоцитарных мононуклеаров, относящихся к специфичным к антигену клоном лимфоидных клеток.

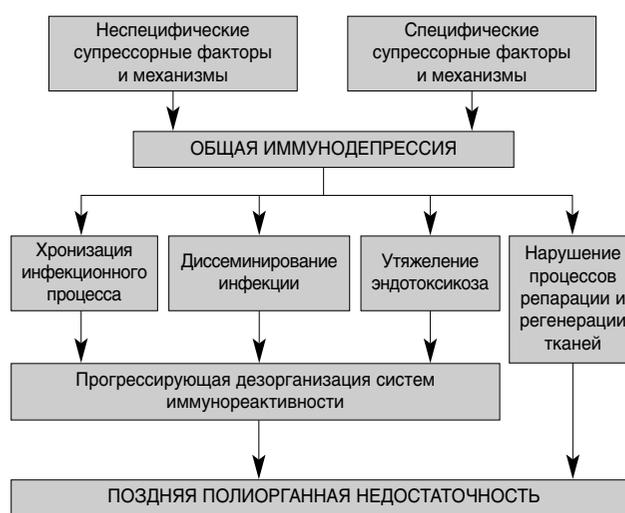


Рис. 3. Патогенетические составляющие поздней (септической) полиорганной недостаточности

### Патогенетическая иммуноориентированная терапия дрожжевым $\text{rIL-2}$ и современная стратегия комплексного лечения хирургического сепсиса

На основании результатов применения дрожжевого рекомбинантного  $\text{IL-2}$  для лечения больных с тяжелой хирургической патологией [1, 6, 13, 17, 23, 30, 37–39, 40, 42, 47, 51, 53, 54, 55, 62, 63, 71, 75, 76], высокой эффективности препарата, доказанной по критериям исхода, клинического, детоксикационного и иммунокорректирующего эффектов, были сформулированы представления о патогенетической иммуноориентированной терапии данным цитокиновым препаратом (рис. 4) [22, 24]. При проведении цитокинотерапии достигается:

- мобилизация адаптивного иммунитета;
- восстановление цитокинового баланса регуляции СВО;
- коррекция системной иммунодепрессии;
- обеспечение abortивного течения инфекции в местных септических очагах и возможность асептической секвестрации очагов некроза;
- активация процессов репарации и регенерации поврежденных факторами системного воспаления и факторами вирулентности микроорганизмов тканей.

Несмотря на обнадеживающие результаты цитокинотерапии дрожжевым  $\text{rIL-2}$ , несомненно, что лечение больных с сепсисом и другой тяжелой гнойно-септической патологией должно быть комплексным (рис. 5).



Рис. 4. Патогенетически обоснованные предпосылки клинической эффективности цитокинотерапии ронколейкином



Рис. 5. Необходимые компоненты современного комплексного лечения хирургических больных с тяжелыми формами инфекционных осложнений

Дополнительного комментария требует вопрос об адекватности иммунокоррекции. Очевидно, что эффективным лекарственным средством, широко используемым в комплексной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке, являются иммуноглобулины для внутривенного введения, которые содержат полиспецифические донорские антитела [82, 99, 115]. Их эффективность при тяжелом сепсисе и септическом шоке доказана в многоцентровых клинических исследованиях по такому клиническому критерию, как летальность [99]. Однако при тяжелой хирургической патологии патогенетическая структура иммунных дисфункций такова, что иммуноглобулины, в принципе, не способны полноценно корригировать вторичную иммунную недостаточность той патогенетической структуры, которая описана выше. Смысл пассивной иммунотерапии препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов состоит в восполнении циркулирующих макромолекул, способных к опсонизации бактериальных токсинов, эндотоксинов различной природы, продуктов распада клеток.

Эффективность иммуноглобулинов будет максимальной при бактериально-токсическом шоке. Защитные эффекты иммуноглобулинов существенны также при противодействии инвазии гематогенно распространяющихся бактериальных возбудителей [29, 78]. Иммуноглобулины способны, кроме того, индуктивно активировать систему комплемента, иммунный фагоцитоз и антителоопосредованную цитотоксичность [38, 63, 115]. Перечисленные варианты исчерпывают возможные эффекты пассивной терапии препаратами иммуноглобулинов.

T-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный иммунодефицит с преобладанием проявлений системной иммунодепрессии, который является значимым звеном патогенеза тяжелого сепсиса, острого деструктивного панкреатита и травматической болезни, полиспецифичными иммуноглобулиновыми препаратами для внутривенного введения невозможно корригировать, даже с помощью больших доз. Индуктивные эффекты по отношению к моноцитам/макрофагам иммунных комплексов, образующихся после введения иммуноглобулинов, требуют времени для своего развития и лишены

клональной направленности. Следовательно, специфический компонент системной иммунодепрессии не компенсируется. Существенный недостаток иммуноглобулиновых препаратов состоит также в том, что они являются хотя и высокоочищенными, но препаратами донорской крови. Кроме того, курс терапии иммуноглобулинами для внутривенного введения имеет беспрецедентно высокую стоимость, которая составляет несколько тысяч долларов. Пассивная иммунотерапия иммуноглобулинами септических больных — это жест отчаяния в попытке спасти жизнь пациента, а не способ надежной и эффективной коррекции дисфункции иммунной системы.

Средствами эффективной иммунокоррекции при сепсисе могут быть только те препараты, которые имеют спектр иммунотропной активности, адекватный патогенетической структуре иммунных расстройств. В частности, при глубокой дисфункции иммунной системы с преобладанием системной иммунодепрессии необходимо одновременное воздействие на предшественники клеточных эффекторов и на зрелые иммунокомпетентные клетки, которые относятся не только к клеткам-продуцентам иммуноглобулинов, но и к цитотоксическим лимфоцитам, регуляторным T-лимфоцитам-хелперам, а также ко всем мононуклеарам. В иммунореактивность вовлечены и прочие клетки. В частности, клетки, участвующие в процессах фагоцитоза, презентации и переработки антигенов. Названным качествам соответствует дрожжевой  $\gamma$ IL-2 [24]. Именно по этой причине данный препарат оказался столь эффективным средством комплексной терапии сепсиса.

#### Алгоритмы диагностики дисфункции иммунной системы при тяжелой хирургической патологии: показания к проведению цитокинотерпии дрожжевым $\gamma$ IL-2

В определении целесообразности назначения больным хирургического профиля цитокинотерапии дрожжевым  $\gamma$ IL-2 самыми главными являются ориентиры клинических проявлений генерализации инфекционного процесса. Соответствующий симптомокомплекс (SIRS-критерии) хорошо описан и давно используется для формулирования клинической настороженности на наличие сепсиса [59, 60, 79]. Его диагностические возможности неоднократно подвергались жесткой критике [6, 9, 14]. В настоящее время SIRS-критерии уже не удовлетворяют требованиям специалистов, хотя и продолжают озвучиваться в научной литературе [2, 60, 67]. Как на Западе, так и в России предприняты попытки увеличения диагностической ценности этих не совсем надежных критериев посредством использования сложных исследовательских методологий [9, 10, 31, 43, 60, 67, 102], которые ориентированы на привлечение возможностей мультипараметрического лабораторного анализа по многим физиологическим системам, включая иммунную систему — параметры иммунного статуса [45]. Если уйти от излишней детализации, то, по сути, это — путь подтверждения факта наличия очага инфекции (как явного, так и скрытого), способного быть причиной генерализации типовой реакции воспаления. В случае, если наличие очага можно диагностировать, информация о признаках генерализации воспаления играет роль лишь дополнительных критериев диагностики. Если же очаг недоступен для визуализации, то признаки генерализованного воспаления

становятся определяющим критерием диагностики неадекватности ответа организма на инфекцию.

### **Критерии и алгоритмы диагностики сепсиса по параметрам иммунной дисфункции**

Необходимость формулировки принципиально другого, но не менее важного критерия — признаков критичного снижения защитной роли иммунной системы в противодействии инфекции — обосновывается логикой патогенеза тяжелых иммунных расстройств [29]. Очевидно, что эти признаки должны характеризовать патогенетически наиболее важную для общей несостоятельности организма составляющую разнообразных иммунных нарушений — системную иммунодепрессию. Желательно также, чтобы признаки системной иммунодепрессии достаточно просто определялись лабораторными методами, и определяемый параметр можно было ранжировать по степени выраженности с перспективой включения в ту или иную систему оценочных шкал или коэффициентов, традиционно используемых в критической медицине.

На роль подобного критерия может претендовать такой достаточно просто определяемый лабораторными методами показатель, как количество лимфоцитов в периферической крови (выраженность лимфопении). Критичное снижение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови ( $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$ , абсолютная лимфопения) имеет самое непосредственное отношение к реализации различных механизмов формирования системной иммунодепрессии [23–25, 76]. Относительная лимфопения может быть как признаком общей иммунодепрессии (если нет лейкоцитоза), так и критерием значимого дисбаланса в популяциях лейкоцитов (если есть лейкоцитоз). Наконец, существенным в определении показаний к назначению ронколейкина хирургическим больным является такой лабораторный критерий, как снижение абсолютного и/или относительного количества лимфоцитов с фенотипом CD3-позитивных клеток — Т-лимфоцитов. Из всей совокупности параметров, которые приводились при обсуждении проблемы иммунных дисфункций у хирургических больных, перечисленные выше клинико-лабораторные критерии являются достаточными для принятия решения о необходимости проведения цитокинотерапии ронколейкином.

Трудность трактовки большого объема информации и разнонаправленность тенденций в зависимости от фазовых характеристик патологического процесса и тяжести состояния септических пациентов затрудняют широкое практическое использование лабораторного мониторинга по паттернам цитокинов, поэтому эта методология имеет лишь исследовательскую ценность, и алгоритмы диагностики, пригодные для практического применения, отсутствуют. Вероятно, наиболее чувствительным и патогенетически обоснованным лабораторным тестом, позволяющим проводить раннюю диагностику дисфункции иммунной системы, которая при последующем углублении неизбежно будет проявляться нарушениями в различных звеньях иммунореактивности, является оценка интенсивности процессов апоптоза. Выраженность процессов апоптоза должна оцениваться для основных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. При развитии дисфункции иммунной системы интенсивность процессов апоптоза мононуклеарных клеток возрастает.

Для целей диагностики могут использоваться также критерии, считающиеся классическими в лабораторной диагностике наличия септического процесса — «суррогатные маркеры воспаления». При сепсисе содержание в плазме крови таких «суррогатных маркеров», как С-реактивный протеин, прокальцитонин, IL-6, повышается (CRP и прокальцитонин более 2 стандартных отклонений от нормальных значений) [105]. Однако эти критерии манифестируют развитие системной воспалительной реакции, они не характеризуют дисфункцию иммунной системы и не имеют никакого отношения к развивающейся системной иммунодепрессии. Сегодня очевидно, что в определении целесообразности назначения больным хирургического профиля цитокинотерапии ронколейкином ведущее значение имеет выраженность у таких пациентов признаков системной иммунодепрессии [6, 24, 29, 63].

### **Клинические признаки общей иммунодепрессии**

Очевидным клиническим признаком состояния общей иммунодепрессии является появление у больных с гнойно-септическими осложнениями после адекватно выполненной хирургической санации и на фоне проведения антибиотикотерапии вторичных септических очагов и/или развитие нозокомиальной пневмонии.

### **Общая иммунодепрессия: диагностика лабораторными методами**

Наличие прямой корреляционной связи между степенью эндо-, аутоксикоза и общей иммунодепрессией также несомненно, поэтому в качестве косвенных диагностических признаков общей иммунодепрессии могут использоваться лабораторные маркеры ауто-, эндотоксикоза:

- появление токсической зернистости в нейтрофилах;
- увеличение значений лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ);
- нарастание в плазме крови концентрации пептидов средней массы.

Эти критерии, определяемые методами лабораторного анализа, в совокупности с клиническими признаками позволяют достаточно точно выяснить степень тяжести эндотоксикоза, а, следовательно, и иммунодепрессии. Так, средняя тяжесть эндотоксикоза имеет место при ЛИИ менее 3,0; тяжелая — при ЛИИ от 3 до 6 и крайне тяжелая — при ЛИИ более 6.

При гнойно-септической патологии описаны прямые лабораторные маркеры состояния иммунодепрессии (таблица), которые можно рекомендовать для практического использования [25, 29]. Предложен также способ определения выраженности общей иммунодепрессии у хирургических больных с инфекционными осложнениями [48, 62], основанный на оценке биологической (супрессорной или воспалительной) активности сыворотки больного.

Направленность биологической активности сыворотки септического больного оценивают *in vitro* по результатам воздействия такой сыворотки на культуру бласттрансформирующих донорских мононуклеаров. Использование этого достаточно простого метода оценки выраженности общей иммунодепрессии у больных с тяжелым сепсисом и сепсисом, осложненным септическим шоком, позволило установить, что у 70% тяжелых септических больных в сыворотке преобладают факторы, проявляющие иммуносупрессорную активность (расчетный индекс иммуносупрессорной активности сыворотки  $\leq 0,8$ ), а не провоспалительные

**Таблица. Лабораторные критерии диагностики общей иммунодепрессии при тяжелом сепсисе**

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
Общая лимфопения	Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$
Субпопуляционная моноцитопения	Относительное количество HLA-DR+ моноцитов в периферической крови $\leq 30\%$
Преобладающая иммуносупрессорная активность крови больных (по наличию в периферической крови больных сепсисом преимущественно иммуносупрессорных факторов)	Индекс супрессорной активности сыворотки больных в отношении митогениндуцированной бласттрансформации донорских мононуклеаров $\leq 0,8$
Регуляторная иммуносупрессия (цитокиновый дисбаланс с преобладанием в системной циркуляции у больных сепсисом иммуносупрессорных цитокинов)	Отношение концентраций в периферической крови оппозитных цитокинов (IL-1Ra/TNF $\alpha$ ) $\geq 10$
Разнонаправленная интенсивность апоптоза клеток крови (иммуносупрессорно-активационный дисбаланс лимфоцитов и нейтрофилов)	Содержание в периферической крови апоптотических лимфоцитов $\geq 10\%$ Содержание в периферической крови апоптотических нейтрофилов $\leq 18\%$

факторы [62, 76]. Эта тенденция оказалась наиболее выраженной у больных с септическим шоком.

Выраженный цитокиновый дисбаланс со значительным преобладанием противовоспалительных (иммуносупрессорных) цитокинов также может рассматриваться как дополнительный критерий общей иммунодепрессии, определяемый лабораторными методами.

#### **Противопоказания к проведению цитокинотерапии дрожжевым rIL-2 у хирургических больных**

Практика клинического применения ронколейкина у хирургических больных позволяет сформулировать три основных противопоказания к проведению цитокинотерапии данным препаратом [24, 25, 29]. Эти противопоказания относительно и требуют дополнительных комментариев. При диагностике бактериально-токсического шока обязательны неотложные меры по выведению из этого состояния. После достижения стабильной гемодинамики можно проводить цитокинотерапию дрожжевым rIL-2, препарат таким больным следует вводить в разовых дозах 0,125–0,250 мг на инфузию. При выраженной иммунодепрессии у таких пациентов предпочтительно увеличение курсовой, а не разовой дозы. Если речь идет о декомпенсированной полиорганной недостаточности, то цитокинотерапия противопоказана при декомпенсации сердечной деятельности. Наконец, группа классических противопоказаний к проведению любой активной иммуноотерапии — состояния, обусловленные наличием системных аутоиммунных заболеваний [22, 35, 78]. Очевидно, что необходимо проявлять осторожность и принимать взвешенные решения в тех клинических ситуациях, когда активная манифестация аутоиммунных процессов сопровождается вкладом специфических факторов иммунореактивности в альтерацию тканей.

#### **Заключение**

Тяжелые иммунные дисфункции — один из ключевых компонентов патогенеза заболеваний, требующих хирургического вмешательства, и инфекционных осложнений у больных хирургического профиля. При развитии хирургического сепсиса как послеоперационного осложнения,

панкреатогенного сепсиса, акушерско-гинекологического сепсиса иммунокомпрометация пациента и выраженная дисфункция иммунной системы являются predisposing факторами возникновения этих грозных осложнений, а тяжесть иммунных расстройств во многом предопределяет течение и исход сепсиса. В процессах генерализации воспаления неадекватная работа иммунной системы является пусковым звеном формирования ранней полиорганной несостоятельности. Одним из важных компонентов патогенеза сепсиса следует считать системную иммунодепрессию. У трети хирургических пациентов выраженная иммунодепрессия имеет место даже на пике развития клинических манифестаций генерализованного воспаления. При развитии гнойно-воспалительных осложнений иммунодепрессия отмечается у 70% пациентов хирургического профиля и наблюдается у всех без исключения больных с тяжелым сепсисом.

Ронколейкин — действенное средство профилактики и терапии инфекционных осложнений у больных хирургического профиля и обязательный компонент адекватного лечения тяжелого сепсиса. При комплексном лечении хирургических больных с включением цитокинотерапии ронколейкином существенно снижается летальность пациентов от полиорганной несостоятельности в ранние сроки развития септического процесса и от последствий глубокой общей иммунодепрессии в отдаленные сроки. При тяжелой механической травме и остром деструктивном панкреатите включение цитокинотерапии ронколейкином в состав комплексной опережающей интенсивной терапии оказывается средством профилактики развития инфекционных осложнений, в том числе их генерализованных форм — посттравматического и панкреатогенного сепсиса.

Высокая клиническая эффективность препарата при гнойно-септической патологии в хирургии связана с ярко выраженным детоксикационным и иммунокорригирующим воздействием проводимой цитокинотерапии, что существенно увеличивает возможности противомикробной защиты. Резко возрастает общая эффективность проводимого лечения. Иммуноотерапия препаратами рекомбинантных цитокинов — необходимый компонент современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов хирургических стационаров.

#### **Литература**

1. Анисимов А.Ю. Иммуноотерапия Ронколейкином® в комплексном лечении больных с абдоминальным сепсисом: Пособие для врачей. — Казань, 2004. — 28 с.
2. Белобородов В.Б. Сепсис — современная проблема клинической медицины. — М., 1999. — 212 с.
3. Винницкий Л.И., Бунятян К.А., Инвиева Е.В. Отечественные иммунокорректоры в комплексном лечении гнойно-септических осложнений у хирургических больных // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. — Т.3 / Под ред. А.В. Караулова. — М.: Регион. отд. РАЕН, 2002. — С. 301–316.
4. Внутрибольничные инфекции: Пер. с англ.; Под ред. Р.П. Венцеля. — 2-е изд., перераб. — М.: Медицина, 2004. — 840 с.
5. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 11. — С. 697–706.

*Полный список литературы, включающий 150 пунктов, находится в редакции.*



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

## Інтоксикація піретроїдами

**П**іретроїди — синтетичні аналоги природних речовин піретринів, які містяться у квітах ромашки. Своєю назвою ця група речовин зобов'язана саме ромашці далматській (піретрум), що має інсектицидні властивості і використовувалася здавна для відлякування і знищення комах. Аналоги інсектицидів, виділені з ромашки, називають піретроїдами. Піретроїди подібні до піретринів за характером і механізмом фізіологічної дії, але іноді істотно відрізняються від них хімічною будовою (рисунок).

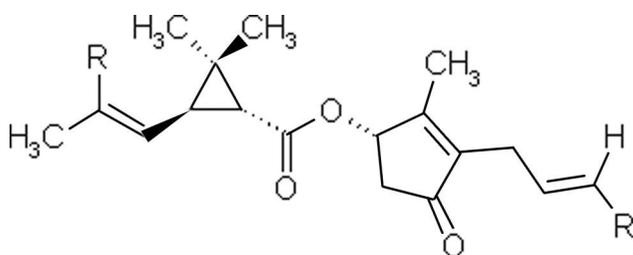


Рисунок. Хімічна будова піретринів

На сучасному етапі піретроїди розглядають як групу хімічних сполук, похідних монокарбонової, циклопропанкарбонової та хризантемової кислот. Вони досить широко й ефективно використовуються в якості інсектицидів у боротьбі зі шкідниками сільськогосподарських культур. Це ефективні інсектициди для знищення шкідників картоплі, плодових і городніх рослин, для боротьби з екзопаразитами сільськогосподарських тварин, зі шкідниками запасів продовольства у побуті. Піретроїди мають широкий спектр дії та ефективні при незначних нормах витрат, що складають десятки або сотні грамів на гектар площі, яку обробляють. Для більшості представників цієї групи ці величини коливаються у межах від 16 до 300 г/га. Для більш токсичних сучасних піретроїдів (дельтаметрин) норми витрат ще менші — від 5 до 20 г/га. Піретроїди мають різну токсичність по відношенню до людини та теплокровних тварин — серед них є як мало-, так і високотоксичні.

За характером гострої токсичності для ссавців усі піретроїди розподіляють на 2 типи. Піретроїди I типу, що не мають у своїй структурі групи CN (піретрини, аллетрин, перметрин), викликають гіперактивність, агресивне поведіння, генералізований тремор і м'язові контрактири у піддослідних тварин. Характерними рисами впливу на піддослідних тварин піретроїдів II типу — ціанопіретроїдів (дельтаметрин, циперметрин) — є салівація, судоми, хоретатоза. Піретроїди II типу є більш токсичними для людини, ніж I типу.

Застосування препаратів у наведених вище дозах знижує небезпечність розвитку інтоксикації у людей і теплокровних тварин. Крім того, піретроїди не стійкі в зовнішньому середовищі (швидко руйнуються під впливом ультрафіолету сонячного світла, особливо у спекотну, суху погоду), погано розчиняються у воді, мають низьку леткість. Саме тому їх краще використовувати у вечірні та нічні години, у похмурі дні. Через здатність швидко розпадатися цю групу препаратів можна використовувати також у другій половині вегетаційного періоду рослин, під час дозрівання плодів. Здатність до кумуляції у піретроїдів невелика у зв'язку зі швидким їх руйнуванням і виведенням з організму.

Піретроїди представлені великою кількістю інсектицидних препаратів, перший з яких — аллетрин — був синтезований ще у 1949 році. Піретроїди на сучасному етапі є найбільш перспективними серед пестицидів. Їх виробництво постійно зростає. Частка піретроїдів на світовому ринку інсектицидів 1976 року становила 1%, у 1987 — 22%, сьогодні — третину серед усіх пестицидів, що застосовуються.

Розрізняють піретроїди I покоління — синтетичні ефіри хризантемової кислоти. До них відносять аллетрин, ресметрин, тетраметрин, фенотрин. Сполуки мають високу інсектицидну активність, але, як і природні піретрини, легко окислюються на світлі і тому використовуються головним чином у вигляді аерозолів для боротьби з побутовими комахами в закритих приміщеннях.

Піретроїди II покоління — ефіри 3-(2,2-дигалогенвініл)-2,2-диметилциклопропанкарбонових кислот. Характерними їх представниками є перметрин, циперметрин, дельтаметрин, декаметрин (децис), фенвалерат. Вони більш стійкі до окислювання, використовуються для обробки плантацій багатьох сільськогосподарських культур, бавовнику, садів. Крім того, їх широко застосовують у боротьбі проти побутових комах, для обробки тканин і тарних матеріалів. Недоліками піретроїдів II покоління є висока токсичність для бджіл і риб, відсутність системної дії і непридатність для боротьби з комахами, що проживають у ґрунті.

До III покоління піретроїдів належать цигалотрин, флуцитринат, флувалінат, тралометрин, цифлутрин, фенпропатрин, бифетрин, циклопротрин. Деякі з цих представників мають високу активність по відношенню до кліщів, менш токсичні для бджіл, птахів і риб.

Піретроїди вважають препаратами повної дії, оскільки вони знищують як шкідливих, так і корисних комах, що є їх недоліком. Знищення корисних комах у значній

кількості призводить до порушень у біологічних системах. В основному це стосується птахів.

Інсектицидна активність піретроїдів залежить від їх стереохімічної конфігурації та ізомерного складу. Залежно від цих параметрів інсектицидна активність різко падає або взагалі зникає. Таким чином, не всі ізомери рівноцінні за активністю і токсичністю. Як правило, піретроїди одержують у вигляді суміші ізомерів, в якій переважають найбільш активні.

Піретроїди є інсектицидами контактної і кишкової дії. Вони дуже швидко всмоктуються в організм шкідників через зовнішні покриви і порушують процеси передачі нервових імпульсів, викликаючи параліч і загибель комах. Таким чином, токсичність піретроїдів для комах визначається в основному їх нейротропністю — нервово-паралітичною дією.

На сучасному етапі піретроїди успішно використовують в якості медичних препаратів для місцевого застосування (4% перметринова мазь) при демодекозі. Їх наносять на одягу (перметрин) для попередження укусів кліщами-кровососами.

### Патогенез

Патогенез впливу піретроїдів на організм людини і теплокровних тварин багатогранний і до кінця не вивчений. Загальноприйнятим є лише те, що вони є нейротоксичними і впливають на периферичну і центральну нервову систему (ЦНС).

Тривалий час вважали, що основний механізм дії піретроїдів — здатність пригнічувати активність холінергаси. Але відомо, що між токсичністю піретроїдів та їх антихолінергасними властивостями кореляційного зв'язку майже немає, тому немає достатніх підстав розглядати як єдиний механізм їх нейротоксичної дії саме пригнічення активності холінергаси. Нині говорять про помірно виражені антихолінергасні ефекти піретроїдів.

Поряд із цим піретроїди спричиняють дозозалежне блокування ацетилхолінових рецепторів, що призводить до функціональних змін постсинаптичної нейрональної мембрани. Неспецифічний і некооперативний характер зв'язування піретроїдів з ацетилхоліновими рецепторами є доказом впливу даних препаратів на хемозбудливі іонні канали. Нейротоксичний ефект піретроїдів зумовлений також порушенням процесу генерації і поширення хвилі збудження по нервовим волокнам у бік їх зменшення. Має місце блокування нервово-м'язової передачі. В результаті цього відмічається зниження амплітуди потенціалів дії скелетних м'язів, виникнення множинних скорочень м'язів навіть у відповідь на одиночне подразнення нерва. Можливе залучення у патологічний процес периферичних аксонів.

Змінюючи активність холінергаси в еритроцитах, піретроїди можуть порушувати структуру клітинних мембран, що призводить до змін функціональної спроможності (інактивації)  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-азної системи (натрієві канали нейрональної мембрани), що в них локалізована. Активнація входження натрію в період генерації потенціалу дії нейронів призводить до підвищення періоду незбудливості (рефрактерності) нервового волокна, порушується генерація імпульсу в перехватах Ранв'є, знижується швидкість поширення збудження.

Разом з тим піретроїди можуть впливати на трансмембранні іонні процеси — іонофорні канали рецепторів різних нейротрансмітерів. В експерименті було показано, що ціанопіретроїди можуть взаємодіяти з рецепторами

гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у синапсосомах мозку піддослідних тварин. Оскільки ГАМК-ергічні системи розташовані у ссавців в основному в ЦНС, тому піретроїди II типу мають більш виражену центральну дію порівняно з піретроїдами I типу.

Отже, механізм токсичної дії піретроїдів пов'язаний із порушенням балансу процесів збудження і гальмування не тільки в периферичній, але й у ЦНС. Це проявляється зниженням рівня загальної неспецифічної активності ЦНС — пригніченням умовних і безумовних рефлексів.

Поряд з екстрапірамідною системою, мозочком, нейронами спинного мозку у патогенезі отруєння піретроїдами можуть брати участь також структури мозкового стовбура, таламус і гіпокамп.

Піретроїди можуть змінювати вміст металокомплексів у тканинах. При тривалій дії вони є індуктором монооксигеназної системи, цитохрому P450, підвищують активність НАДФ-Н-цитохром-С-редуктази.

У механізмі токсичності піретроїдів важливе значення має активація перекисного окислювання ліпідів.

Вони справляють подразливу дію на шкіру і слизові оболонки. Мають шкірно-резорбтивну дію. Нікотиноподібна дія виражена слабо.

Піретроїди в печінці окисляються мікросомальними ферментами і гідролізуються з утворенням глюкуронатів.

Інтоксикації цими речовинами зустрічаються рідко. Чітке дотримання гігієнічних регламентів і правил роботи забезпечує безпечне застосування піретроїдів, однак при порушенні правил їх використання, в результаті випадкового прийому усередину або у випадку їх використання з метою суїциду розвиваються гострі отруєння. Можливе також хронічне отруєння піретроїдами.

Слід зазначити, що, зважаючи на незначну кількість отруєнь піретроїдами, недостатню кількість даних наукових досліджень, важко дати повну оцінку механізмам їх патогенезу.

### Клініка

Симптоматика гострого отруєння проявляється через 5–6 годин латентного періоду з ознак астеновегетативного синдрому. Спочатку виникають інтенсивний головний біль, запаморочення, загальна слабкість. Пацієнтів турбує відчуття печіння, поколювання і сверблячка шкіри обличчя, виражені болучі парестезії в цій та інших відкритих ділянках тіла. При огляді відмічається гіперемія шкіри обличчя, кінцівок, видимих слизових оболонок, склер. Протягом 2–3 перших діб отруєння спостерігається підвищення температури тіла до 38 °С.

У картині гострих отруєнь піретроїдами у людей і теплокровних тварин переважають симптоми ураження нервової системи. У перші години після початку проявів інтоксикації відзначаються м'язові фасцикуляції або судоми у згинальних і розгинальних м'язах кінцівок. Короткочасні міофасцикуляції у м'язах, що зазнають навантаження, відзначаються протягом 3–5 наступних діб. Згодом виникають тремор, порушення координації рухів, клоніко-тонічні судоми, парез кінцівок, токсична енцефалопатія з ознаками ураження мозочкової системи.

У неврологічному статусі переважають незначно виражені загально мозкові симптоми з наявністю ознак мезенцефальних порушень: утруднення поворотів очима, обмеження погляду вгору і назовні, млявість знічних реакцій. Відзначаються зниження корнеального і кон'юнктивального рефлексів, поява субкортикальних знаків, нестійкість у позі Ромберга, тремор пальців витягнутих рук, нечіткість

виконання координаторних проб, пожвавлення сухожильних рефлексів. Спостерігаються емоційно-вольові розлади (дратівливість, лабільність настрою, поганий сон, занепокоєння, тривога). Розлади больової чутливості не виявляються.

Піретроїди, в основному II типу, мають гепатотоксичну дію. Розвивається токсичний гепатит з ознаками помірної гепатомегалії. З'являються біль у правому підбер'язі, нудота, блювання з різним ступенем проявів. При проведенні біохімічних досліджень крові виявляється помірне підвищення активності ферментів переамінування (трансаміназ—аспартат- і аланінамінотрансферази), лужної фосфатази, сорбітдегідрогенази, рівня тимолової проби, зниження протромбінового індексу, вмісту білка і сечовини в сироватці крові.

У більшості випадків при гострому отруєнні піретроїдами спостерігаються помірна гіперсалівація, сльозотеча, кашель зі слизистим мокротинням. Зниження активності холінестерази еритроцитів носить короткочасний характер. Протягом доби вона спонтанно відновлюється. Має місце дерматоз обличчя та кистей. За даними загального аналізу крові розвивається вторинна гіпохромна анемія, у тяжких випадках — набряк легень, кома.

Хронічний вплив піретроїдів характеризується порушенням чутливості шкіри обличчя, появою симптомів подразнення верхніх дихальних шляхів за рахунок залучення у патологічний процес периферичних аксонів.

Враховуючи недостатню кількість спостережень, дослідження клінічних проявів інтоксикації піретроїдами повинні продовжуватися. В описаних випадках отруєнь не завжди представлені всі симптоми клінічних проявів, недостатньо обґрунтовані принципи раціональної комплексної терапії.

### Лікування

Лікування полягає у застосуванні протисудомних засобів і речовин, що беруть участь у детоксикації піретроїдів.

Результати експериментальних досліджень показали, що холінолітичні препарати (атропін, амізил) і реактиватори холінестерази (діпіроксим, діетиксим) у терапевтичних дозах не мають істотного впливу на перебіг гострої інтоксикації і виживання піддослідних тварин. Хоча при отруєннях піретроїдами, що супроводжуються антихолінестеразними ефектами (міоз, гіперсалівація, набряк легень), доцільно внутрішньом'язово вводити 0,1% розчин атропіну сульфату. Достатнім є одноразове введення 1 мл атропіну для ліквідації подібних проявів.

При отруєннях піретроїдами лікування має включати застосування ГАМК-міметика діазепаму (реланіум, седуксен, валіум). З появою ознак перезбудження ЦНС діазепам можна у тяжких випадках вводити внутрішньовенно (2–4 мл 0,5% розчину) повільно або внутрішньом'язово — в інших випадках в аналогічних дозах. При збереженні судомних нападів або їх рецидивів протягом наступних 5–7 днів ін'єкції діазепаму (по 2 мл 0,5% розчину) слід повторювати 3–4 рази на добу. Введення діазепаму доцільно комбінувати із глюкокортикоїдами.

У групі ГАМК-похідних найбільш ефективними вважаються ГАМК і гідрохлорид гідразиду ГАМК; у групі гліцину — гліцин, моноетаноламінна сіль і діетаноламінна сіль; у групі таурину — кальцієва і натрієва сіль N-ацетилтаурину, натрієві і кальцієві солі N-ацетилгліцину, ізетіонова сіль і гомотаурин. Дані препарати менш ефективні у порівнянні з діазепамом. Мала ефективність цих препаратів пояснюється тим, що в нейротоксичній дії піретроїдів поряд із їхнім впливом на зазначені системи мають місце й інші механізми.

Рекомендується застосування вуглецевих ентеросорбентів, ноотропів, цитопротекторів та вітамінів С, А, Е у звичайних дозах.

Детоксикаційна терапія включає промивання шлунка, кишечника, призначення сольових проносних, лужного питва у значній кількості, форсований діурез, інфузії реополіглюкіну, ізотонічного розчину натрію хлориду.

дайджест

дайджест

дайджест

## Инфекционный эндокардит в XXI веке

В настоящее время *Staphylococcus aureus* — наиболее частая причина инфекционного эндокардита (ИЭ) — заболевания с самыми высокими показателями смертности.

Основная часть информации об ИЭ основывается на результатах малых исследований, многие из которых были проведены несколько лет назад. Для получения более подробных и современных данных по этой проблеме в 1999 году было создано Международное сотрудничество по эндокардиту. В настоящее время имеются сообщения о клиническом течении, микробиологии ИЭ и результатах проспективных мультицентровых и наблюдательных исследований, проведенных в течение 5 лет.

С июня 2000 года до сентября 2005 года в 58 населенных пунктах 25 стран был зарегистрирован 2781 взрослый пациент с диагностированным ИЭ в соответствии с модифицированными критериями Duke. Средний возраст больных составил 58 лет. У большинства из них (72%) патология клапана сердца была врожденной; 23% эпизодов были следствием медицинских манипуляций. Самыми распространенными предрасполагающими к развитию ИЭ факторами были наличие врожденной патологии клапана (32%), инвазивная процедура в течение 60 предыдущих дней (27%), врожденный порок сердца (12%), активное внутривенное введение лекарственного

средства (10%). *Staphylococcus aureus* был самым распространенным патогенным микроорганизмом (31%) в сопровождении стрептококков группы *viridans* (СГВ; 17%). Клиническая картина ИЭ у большинства больных (77%) разворачивалась в течение одного месяца после появления первых симптомов. Лишь у немногих клинический дебют проходил по классической схеме: кровоизлияния (8%), симптом Джайнуэя (5%), узлы Ослера (3%), пятна Рота (2%). Наблюдаемыми серьезными осложнениями были застойная сердечная недостаточность (32%), эмболии без инсульта (23%), инсульт (17%), внутрисердечный абсцесс (14%). Внутрибольничная смертность составила 18%; 48% пациентов перенесли оперативное вмешательство по поводу ИЭ. Многофакторный анализ показал, что возраст, наличие протеза клапана, отек легких, стафилококковая инфекция, патология митрального клапана, околоклапанная регургитация были связаны с повышенным риском внутрибольничной летальности. С низким риском летальности связаны СГВ-инфекция, повышение СОЭ, хирургическое лечение ИЭ.

Murdoch D.R. et al. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009 Mar 9; 169:463.

## Отек головного мозга

**В** неотложной неврологии основным среди угрожающих жизни пациента состояний является отек головного мозга (ОГМ). Он может возникать при многих заболеваниях, протекающих с поражением нервной системы. Это, прежде всего, острые нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговые травмы (ЧМТ). Затем следует упомянуть инфекционные болезни, интоксикации, гипоксию, опухоли головного мозга, аллергию, длительные соматические заболевания (сердечно-сосудистой системы и органов дыхания), состояние после оперативных вмешательств. Развитие ОГМ возможно также при эпилептических припадках, болезнях крови, эндокринных нарушениях, воздействии ионизирующего излучения [5–7, 9, 10].

Патологический процесс, который характеризуется избыточным накоплением жидкости внутри клеток головного мозга, называется набуханием. ОГМ — увеличение объема головного мозга вследствие накопления жидкости в межклеточных пространствах [5, 6, 9, 10].

### Патогенез

Можно выделить основные механизмы нарушения функций головного мозга при ОГМ. Он увеличивается в объеме, что, однако, ограничено внутричерепным пространством. Возникают явления масс-эффекта. Вследствие данной ситуации происходит вторичное повреждение — сдавление головного мозга. Повышается внутричерепное давление (ВЧД), снижается церебральное перфузионное давление; разница между средним систолическим артериальным давлением и ВЧД в норме составляет 75–80 мм рт. ст. [10]. Эти процессы приводят к нарушению мозгового кровообращения, т.е. возникает ишемия головного мозга. Метаболизм его ткани переключается на анаэробный тип [4].

Установлено, что в патогенезе ОГМ участвуют циркуляторный, сосудистый и тканевой факторы. Циркуляторный фактор можно разделить на два звена. Так, повышенные артериального давления и расширение артерий головного мозга приводит к значительному увеличению давления в его капиллярах. Происходит фильтрация воды из них в межклеточное пространство, что приводит к повреждению тканевых элементов. Вторым звеном является повреждение тканевых элементов со склонностью к накоплению воды в результате недостаточного кровоснабжения головного мозга.

К сосудистому фактору патогенеза ОГМ относится нарушение проницаемости сосудов, что приводит к

проникновению белка и компонентов плазмы крови в тканевые пространства мозга. В результате повышается осмолярность межклеточной жидкости и происходит повреждение клеточных мембран. Повреждение клеточных мембран и цитоплазмы нейронов — это тканевой фактор патогенеза ОГМ [5–7, 9].

Концепция патогенеза ОГМ была представлена учеными на модели прогрессирования ОГМ согласно фундаментальной концепции Монро — Келли [13] о взаимосвязи между компонентами ригидной черепной коробки (мозг, кровь, спинномозговая жидкость). Сущность ее заключается в том, что при всяком увеличении одного из компонентов системы пропорционально уменьшается объем другого, что обеспечивает постоянство ВЧД [1, 2].

В норме у взрослого человека в положении лежа ВЧД обычно составляет от 3 до 15 мм рт. ст. Возможны значительные его колебания (до 50–60 мм рт. ст.) при некоторых состояниях: кашле, чихании, резком подъеме внутрибрюшного давления. Эти колебания, как правило, непродолжительны и не приводят к нарушениям в центральной нервной системе [14].

Под термином «внутричерепное давление» обычно понимают равномерно распределенное давление в полости черепа. У взрослого человека головной мозг и окружающие его ткани занимают определенный фиксированный объем, ограниченный ригидными костями черепа.

Содержимое полости черепа можно разделить на три части: паренхима мозга, ликвор и внутрисосудистый объем крови (артериальной, венозной). На вещество мозга приходится 80–85% интракраниального объема, на ликвор — 5–15%, на кровь — 3–6% [15].

Внутричерепная гипертензия имеет три степени:

- первая степень — ВЧД повышено от 15 до 20 мм рт. ст.;
- вторая степень — от 20 до 40 мм рт. ст.;
- третья степень — 40 мм рт. ст. и более [8].

Доказано, что на каждом этапе прогрессирования внутричерепной гипертензии имеется соответствующий механизм системы церебральной защиты. Комплекс механизмов компенсации определяется свойством податливости, т.е. способностью адаптироваться к увеличению объема краниоспинальной системы [1, 2].

В современной литературе ОГМ по патогенетическому механизму разделяют на вазогенный, цитотоксический, осмотический и интерстициальный [10].

Наиболее часто встречается вазогенный ОГМ, он возникает в результате нарушения функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [10]. В его патогенезе: выход

плазмы во внеклеточное пространство, увеличение в объеме белого вещества головного мозга. После ЧМТ отек может формироваться в течение первых суток как реакция на воздействие механической энергии. Развивается вокруг опухолей, абсцессов, зон воспаления, хирургического вмешательства, участков ишемии. Данный отек является перифокальным. Также он может самостоятельно вызывать компрессию головного мозга [5–10].

Цитотоксический ОГМ главным образом развивается в результате гипоксии, ишемии и интоксикации. Он внутриклеточный и является следствием метаболических нарушений астроглии. Происходит расстройство осморегуляции мембран мозговых клеток, которое зависит от натрий-калиевого насоса. Локализуется преимущественно в сером веществе головного мозга. Возникает при вирусных инфекциях, токсико-гипоксической энцефалопатии, ишемическом инсульте, отравлении угарным газом, цианидами, продуктами распада гемоглобина [5–10].

Осмотический ОГМ возникает в результате гиперосмолярности мозговой ткани без нарушения функциональности ГЭБ. Бывает при метаболических энцефалопатиях, утоплении в пресной воде, гиперволемии, полидипсии, неадекватном гемодиализе [8, 10].

Интерстициальный ОГМ развивается вокруг боковых желудочков вследствие пропитывания воды через их стенки в ткани мозга [10].

W.F. Ganong и соавторы в 1979 году [12] установили и модифицировали факторы развития ОГМ:

- положительный водный баланс;
- повышение фильтрационного давления (повышение венозного давления, расширение артериол, сужение венул);
- снижение градиента осмотического давления между кровью и межклеточной средой (гипопротеинемия, избыток осмотически активных веществ в межклеточном пространстве);
- повышение проницаемости капилляров (действие гуморальных факторов, нарушение трофики стенки капилляров);
- нарушение оттока лимфы;
- нарушение нервной и гуморальной регуляции водно-электролитного обмена.

В соответствии с современными данными одним из ключевых звеньев в патогенезе ОГМ является повреждение эндотелия сосудов, который представляет собой орган с высоким уровнем метаболизма и доказанной ролью во многих процессах гомеостаза, заключающейся в продукции тканевого фактора [12].

В зависимости от распространенности процесса ОГМ разделяют на локальный, или местный, и генерализованный, который может охватить одно или два полушария [5–7, 9, 10].

### Патологоанатомическая картина

Препараты головного мозга при ОГМ имеют характерные патологоанатомические изменения. Макроскопически: головной мозг влажный, поверхность его полушарий помутневшая, границы между серым и белым веществом на разрезе — нечеткие.

При выраженном отеке вследствие увеличения объема мозга наблюдается смещение его участков под серповидный отросток твердой мозговой оболочки, намет мозжечка или в большое затылочное отверстие с появлением странгуляционных вдавлений в соответствующих

областях. Ткань мозга дряблая, на срезе — избыточно влажная, обнаруживаются местное полнокровие и отечность мягкой мозговой оболочки, с поверхности которой стекает прозрачная жидкость. При набухании вещество мозга имеет повышенную плотность, суховатое [5–7, 9].

### Клиническая картина

В клинической картине ОГМ отсутствуют патогномичные симптомы, особенно если причиной данного состояния является ЧМТ, и пациент находится в коме с момента ее получения [5, 7, 9].

Как правило, ОГМ при ЧМТ имеет диффузный характер с вовлечением ствола мозга. При нарастании отека ствола в первую очередь следует ожидать появления или усиление диэнцефального синдрома, для которого характерно развитие гипертермии, учащение дыхания, изменение ритма дыхания по диэнцефальному типу, учащение пульса до 120–150 в минуту, повышение артериального давления [11]. Иногда появляется симптом Вейса — Эдельмана: при разгибании нижней конечности в коленном суставе возникает спонтанный симптом Бабинского на соответствующей или противоположной стороне [11].

Выделены наиболее характерные для ОГМ синдромы. Основной из них — общемозговой, возникающий вследствие повышения ВЧД. У больного усиливается приступообразная головная боль распирающего характера, на фоне которой развивается рвота, изменяется деятельность сердечно-сосудистой системы. Возникает психомоторное возбуждение, нарушается сознание с последующим прогрессированием симптоматики. Частый признак — застойные соски зрительных нервов. При ОГМ общемозговой синдром, как правило, имеет ремиттирующе-прогредиентный характер [5–7, 9, 10].

Вторым выделяют синдром диффузного рострокаудального нарастания неврологической симптоматики, клиника при котором зависит от уровня постепенного вовлечения в патологический процесс структур головного мозга [10].

К третьему относят синдром дислокации мозговых структур [10, 11]. В результате нарастания ОГМ и дислокации развиваются характерные очаговые симптомы. Основными можно выделить ствольные симптомы с поражением глазодвигательных нервов. В случае сдавления задней мозговой артерии может появляться гомонимная гемианопсия. При выраженной дислокации головного мозга развиваются дещеребрационная ригидность, брадикардия, дисфагия и др. Часто возникают внезапная рвота, ригидность мышц затылка, возможна остановка дыхания [5–7, 9].

### Диагностика

При диагностике ОГМ необходимо ориентироваться на клиническую картину, но следует помнить, что на ранних стадиях он может протекать бессимптомно. На этом этапе при исследовании глазного дна выявляется застой дисков зрительных нервов.

Ценным методом диагностики является ядерно-магнитная резонансная томография, при проведении которой определяются области гипергидратации вещества головного мозга, а также изменения размеров желудочков и базальных субарахноидальных цистерн (признаки компрессионно-дислокационного синдрома) [4, 5, 7, 9, 10].

## Лечение

Лечебная тактика при ОГМ предусматривает, прежде всего, устранение вызвавшей его причины. Комплексное лечение включает применение препаратов, соответствующих звеньям патогенеза с учетом индивидуальных потребностей в каждом конкретном случае.

Лечебные мероприятия разделяют на общие и специфические [12]. Меры общего плана включают в себя: нормализацию системной и периферической гемодинамики, коррекцию метаболических процессов, дыхательных нарушений и нарушений других систем гомеостаза. Специфические мероприятия: нормализация проницаемости сосудистой стенки, коррекция местных нарушений лимфо- и гемодинамики, терапия диуретиками, которая включает в себя назначение осмодиуретиков и салуретиков.

При проведении интенсивной терапии следует придерживаться последовательных этапов, или ступеней, включающих предупреждающую, затем специфическую терапию и агрессивные методы [3]. К предупреждающей терапии относятся общереанимационные мероприятия, которые используются в нейрореанимации: поддержание оксигенации ( $pO_2 > 70$  мм рт. ст.) или перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ); поддержание церебрального перфузионного давления на цифрах выше 70 мм рт. ст.; поддержание объема циркулирующей крови; устранение двигательного возбуждения, контроль температуры тела, венозного оттока из полости черепа и устранение причин его нарушения.

К специфической терапии относят: проведение вентрикулярного дренирования, осмотерапии, умеренную гипервентиляцию, применение кортикостероидов [3]. Осмотерапия является важным патогенетическим компонентом лечения при ОГМ, особенно его осмотическом варианте [3, 8, 10].

Наиболее распространенным, с доказанной эффективностью препаратом является маннитол. Его необходимо вводить в дозе 0,5–1 г/кг массы тела в виде быстрой внутривенной инфузии 20% раствора. Важно отметить, что осмотерапия эффективна в первые 48–72 часа и не дает необходимого эффекта при генерализованном вазогенном ОГМ [3].

ИВЛ в режиме гипервентиляции, по мнению ряда авторов, на сегодняшний день является основополагающей методикой в лечении ОГМ, цель которой — достижение нормальной релаксации мозга. При ее проведении необходим обязательный контроль газового состава крови. Во избежание углубления ишемического повреждения мозговой ткани нельзя допускать снижение  $PaCO_2$  ниже 25–30 мм рт. ст. [3].

Из кортикостероидов, назначаемых в качестве препаратов, восстанавливающих сосудисто-тканевый барьер, нарушение которого является важным фактором в патогенезе ОГМ, используют преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон (сначала вводят 1 мг/кг, затем поддерживающую дозу из расчета 0,25 мг/кг каждые 6 часов). Их применение более целесообразно при перифокальном ОГМ [3, 10, 12].

Агрессивные мероприятия: применение барбитуратов, умеренная гипотермия, периодическая глубокая гипервентиляция, гипертензивная терапия, декомпрессивная краниотомия, назначение глюкокортикоидов [3].

При необходимости барбитураты применяют болюсно, тиопентал натрия вводят из расчета 10–15 мг/кг (стартовая доза) внутривенно медленно под контролем артериального давления с последующей инфузией в дозе 4–8 мг/кг в час.

В комплекс лечебных мероприятий также входит фармакологическая защита мозга по методике Л.В. Усенко, Е.Н. Клигуненко (1984) [3]. Используются антиоксиданты — препараты, восстанавливающие метаболизм мозговой ткани и улучшающие микроциркуляцию (актовегин, глутинин, мексидол, трентал, тиоцетам, церебролизин) [12].

Перспективным направлением терапии при ОГМ является применение L-лизина эсцината и перфторана. L-лизин эсцинат вводят в дозе 5–20 мл (в среднем 10 мл) в сутки курсом от 3 до 10 дней. Перфторан является кровозаменителем с газотранспортной функцией. Перед началом его применения проводят биологическую пробу, а затем медленно вводят первые 10–20 мл препарата со скоростью 5–20 капель в минуту. Благодаря данной схеме сосудистый тонус успевает адаптироваться к расширению микроциркуляторного русла. Затем перфторан вводят со скоростью 30–60 капель в минуту на фоне оксигенотерапии [12].

Так как ОГМ относится к состояниям, угрожающим жизни пациента, и к его возникновению может приводить большая группа заболеваний, поражающих нервную систему, то необходимо еще раз напомнить, что при диагностике данного состояния клиническая картина является основной, выступающей на первый план. Поэтому следует четко дифференцировать ухудшение состояния больного с проявлением первых симптомов данного состояния. Комплекс адекватных неотложных лечебных мероприятий формируется в зависимости от срока диагностирования признаков развития ОГМ.

## Литература

1. Башкиров М.В., Шахнович А.Р., Лубнин А.Ю. Внутрочерепное давление и внутричерепная гипертензия // Рос. журн. анестезиологии и интенсивной терапии. — 1999. — №1. — С. 4–11.
2. Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью // Журн. интенсивная терапия. — 2005. — № 1. — С. 9–13.
3. Завгородний В.Л., Налапко Ю.И., Мамчур С.Ю. Алгоритмы интенсивной терапии при заболеваниях и травмах головного мозга / Под ред. И.П. Шлапака. — Луганск: Янтар, 2002.
4. Интернет: <http://www.med74.ru>
5. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга. — К.: Здоров'я, 1988. — 184 с.
6. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике. — М.: Медицина, 1985.
7. Мчедлишвили Г.И. Отек головного мозга / Под ред. Г.И. Мчедлишвили. — Тбилиси: Мецниереба, 1986. — 176 с.
8. Павленко А.Ю. Отек мозга: концептуальные подходы к диагностике и лечению // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2(9). — С. 11–15.
9. Сировский Э.Б. Принципы интенсивной терапии отека мозга // Вопр. нейрохирургии. — 1987. — № 4. — С. 9.
10. Трошин В.Д. Неотложная неврология: Руководство для врачей и студентов медицинских вузов. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Мед. информ. агенство, 2006. — 592 с.
11. Угрюмов В.М. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга (диагностика и лечение) / Под ред. Угрюмова В.М. — М.: Медицина, 1984.
12. Усенко Л.В., Слива В.И., Твердохліб І.В. та ін. Інтенсивна терапія набрякового синдрому в клініці реаніматології, нейрохірургії та травматології: Метод. рекомендації. — Дніпропетровськ, 2006. — 43 с.
13. Lundberg N. The saga of the Monro-Kellie doctrine. In Ishii S., Nagai H. Intracranial Pressure, Springer-Verlag. — 1983. — P. 68–76.
14. Lundberg N. The sage of the Monroe-Kellie doctrine. // In Ishii H., Nagai H., Brock M., (eds): Intracranial pressure V. — Berlin: Springer-Verlag, 1983. — P. 29–34.
15. Mayhall C.G., Labm V.A., Arslar N. Ventriculostomy-related infections: A prospective epidemiological study // New Engl. J. Med. — 1989. — V. 310. — P. 553–559.

О.С. Шабанов, Ю.Г. Орел, Т.Г. Фецич, І.І. Солонинко, І.І. Шабанова,  
Львівська обласна клінічна лікарня;  
Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького

# Cell Saver у системі трансфузійного забезпечення оперативних втручань з приводу раку нирки, ускладненого метастатичним тромбозом нижньої порожнистої вени

**В** Україні щорічно діагностується 9 випадків раку нирки на 100 тис. населення. Згідно зі статистичними даними, щорічний темп зростання захворюваності становить від 6 до 10% [3]. Пухлинна інвазія стінки нижньої порожнистої вени (НПВ), метастатичний тромбоз НПВ є небезпечними для життя ускладненнями, які, за даними різних авторів, діагностуються у 3,5–9% пацієнтів від загальної їх кількості.

Радикальне оперативне втручання при раку нирки є травматичним, агресивним, як правило, супроводжується масивною крововтратою, тому вимагає виваженого підходу щодо забезпечення показників гомеостазу та профілактики прогнозованих ускладнень. Залежно від технічного оснащення та можливостей лікувальних установ існують різні шляхи запобігання гемічної гіпоксії та її наслідків: масивні трансфузії препаратів донорської крові, ізоволемічна доопераційна гемодилуція, використання інтраопераційної апаратної аутогемотрансфузії. Кожен з методів має свої переваги і недоліки [2, 3].

*Гемотрансфузія препаратів донорської крові.* Масивні трансфузії еритроцитарної маси та нативної плазми за умови суворого дотримання протоколу процедури не гарантують, що у пацієнта не виникнуть специфічні ускладнення. В деяких випадках для забезпечення операції проблематично отримати адекватні обсяги сумісної донорської крові та її препаратів, особливо для пацієнтів із рідкісними групами крові — 0 (I) та АВ (IV) резус-негативними.

*Ізоволемічна доопераційна гемодилуція із зберіганням аутокрові на оперативне втручання.* Створення передопераційного резерву можливе тільки у пацієнтів із задовільними показниками гемоглобіну (гематокриту). Депо аутокрові не виключає трансфузії препаратів донорської крові для корекції гемічних показників пацієнта.

*Інтраопераційна апаратна аутогемотрансфузія.* Це метод доведеного повернення зависі концентрованих аутоеритроцитів, звільнених від продуктів фібринолізу, протеїнолізу та гемолізу. Головна перевага методу — активний контроль крововтрати під час операції. Недоліком цього

методу є елімінація 95–98% плазми пацієнта, що вимагає відповідної корекції. Апаратна аутогемотрансфузія не виключає використання препаратів донорської крові для стабілізації гемічних показників пацієнта.

Незалежно від обраного шляху профілактики гемічної гіпоксії під час операції, фармакологічна корекція показників зсідальної системи та трансфузійна корекція проявів гіповолемії є обов'язковими.

У 1998 році Міжнародне трансфузійне товариство (The 25th Congress of International Society of Blood Transfusion, Осло, 27 червня – 2 липня 1998 р.) прийняло рішення про вилучення злякисних новоутворень з переліку абсолютних протипоказань до застосування апаратної аутогемотрансфузії, що спонукає до інтенсивного впровадження цього методу в забезпечення операцій [4, 6].

## Мета роботи

Головна мета даної роботи — аналіз досвіду відділення хірургії судин та перфузіологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ) у виборі оптимальної тактики забезпечення операцій та раннього післяопераційного періоду у хворих на рак нирки, ускладнений метастатичним тромбозом НПВ.

## Матеріали та методи

За період 1999–2007 роки з діагнозом «рак нирки, ускладнений метатромбозом НПВ» у відділенні хірургії судин ЛОКЛ перебувало 78 пацієнтів: 70 (89,75%) з них прооперовано; у 8 (10,25%) — після детального обстеження була виявлена дисемінація процесу, через що хірургічному втручання вони не підлягали; у 3 (3,85%) хворих були діагностовані флотуючі тромби правого передсердя (рис. 1), вони були переведені в кардіохірургічне відділення і прооперовані в умовах штучного кровообігу із запланованими його зупинками і глибокої гіпотермії (12–16 °С).

У відділенні хірургії судин ЛОКЛ прооперовано 67 (85,89%) пацієнтів.

Для аналізу сформовані 2 групи — контрольна (n=23) і дослідна (n=44). Розподіл пацієнтів на групи випадковий,

визначався організаційними можливостями щодо застосування аутогемотрансфузора. Групи були приблизно однаковими за параметрами: вік, стать хворих, стадія онкологічного процесу. З метою деталізації рівня тромбозу НПВ використовували класифікацію (рис. 1), яка максимально відповідає діагностичним та хірургічним критеріям щодо вибору оперативного втручання [5].

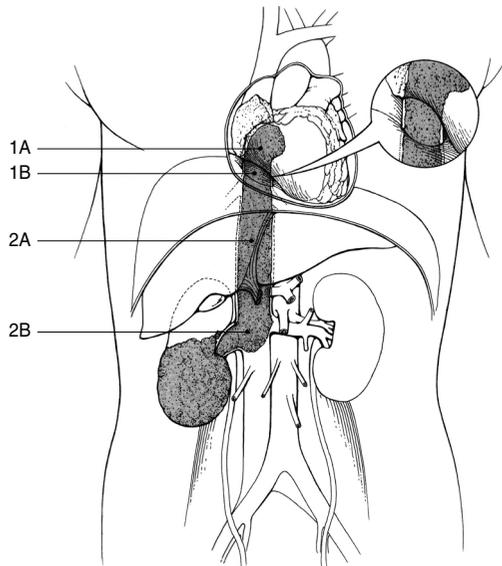


Рис. 1. Класифікація тромбозу НПВ (Thomas S. Vates, Kenneth B. Cummings, 1997)

Примітки: 1А — супрадіафрагмальний інтракардіальний; 1В — супрадіафрагмальний інтраперикардіальний; 2А — інфрадіафрагмальний внутрішньопечінковий; 2В — інфрадіафрагмальний підпечінковий.

Дані по контрольній та дослідній групам пацієнтів надані в таблиці 1.

Усім пацієнтам, прооперованим у відділенні хірургії судин, проведена радикальна нефректомія з тромбектомією з НПВ, паракавальною та парааортальною лімфаденектомією. У контрольній групі операції проводили в протокольному режимі, візуалізація операційного поля забезпечувалася серветками та анестезіологічним («брудним») відсмоктувачем, у дослідній — аутогемотрансфузором, частково серветками.

Метод знеболення — комбінація ендотрахеального наркозу та епідуральної анестезії, що дозволило значно зменшити кількість наркотичних середників.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів контрольної та дослідної груп

Параметри	Контрольна група	Дослідна група
Кількість пацієнтів, n	23	44
Вік, роки	49–67	47–71
Стать (чоловіки/жінки)	21/2	41/3
Маса тіла, кг	82,3±0,7	87,2±1,5
Пухлина нирки (права/ліва), n	19/4	37/7
<b>Рівень поширення метатромбу, n</b>		
1В	1	2
2А	8	19
2В	14	23
<b>Біохімічні показники крові до операції</b>		
Сечовина, ммоль/л	6,3±0,15	5,9±0,12
Креатинін, ммоль/л	0,099±0,012	0,085±0,011
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,3±0,11	16,1±0,09
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,2±0,3	4,1±0,15

Під час операції інотропні препарати не використовували, тому значну увагу приділяли збалансованій трансфузійній терапії як єдиному методу профілактики гіповолемічної гіпотензії та гемічної гіпоксії. Співвідношення колоїдних та кристалоїдних розчинів у загальному обсязі трансфузій становило 1:2.

Колоїдні розчини використовували із розрахунку максимальної дози 15–20 мл/кг. Інтраопераційний об'єм трансфузії становив 800–1200 мл, добовий — 1100–1600 мл. У дослідній групі до початку основного етапу операції застосовували метод інтраопераційної гемодилуції. Внутрішньовенним введенням колоїдів у дозі 3–5 мл/кг (350–400 мл) та кристалоїдів створювали «резерв циркулюючого об'єму». Заплановане зростання центрального венозного тиску становило 2–5 мм рт. ст. Контрольована відносна гіперволемія дозволила коригувати об'єм циркулюючої крові (ОЦК) на етапах операції без різких об'ємних навантажень на серцево-судинну систему. За необхідності після закінчення основного етапу операції та остаточного хірургічного гемостазу пацієнтам дослідної групи для нормалізації ОЦК внутрішньовенно вводили сечогінні препарати (фуросемід із розрахунку 0,5–0,75 мг/кг).

Враховуючи фармакологічні особливості препаратів гідроксиполісахаридів, його розчини (молекулярна маса — 200 000, ступінь заміщення — 0,5) не використовували через ризик можливих гіпокоагуляційних кровотеч на фоні позапланової додаткової гемодилуції.

Аутогемотрансфузію проводили за допомогою апарату Cell Saver Plus (Haemonetics), перевагу надавали дискретному методу обробки, режим — ручне керування, кінцевий продукт — завись концентрованих аутоеритроцитів (Ht 65–70%) в ізотонічному (0,9%) розчині хлориду натрію.

Для забезпечення мінімально допустимого рівня загального білка крові в межах 49–51 г/л застосовували одногрупну нативну плазму. Для підтримки гематокриту не нижче 24–26% під час операції використовували одногрупну еритроцитарну масу в контрольній групі та завись аутоеритроцитів і одногрупну еритромасу — в дослідній.

Для стабілізації показників системи згортання та зменшення активності плазміногену та плазміну під час операції у пацієнтів дослідної групи застосовували препарати групи аprotиніну (500 000–1 000 000 МО) та 5% ε-амінокапронову кислоту (доза насичення — 100–150 мг/кг, протягом наступних 3–5 годин — із розрахунку 10–15 мг/кг на годину).

Корекцію всіх показників гомеостазу за можливості проводили під час операції до моменту переведення хворого у відділення реанімації та інтенсивної терапії та перші 3–12 годин післяопераційного періоду.

Основними критеріями ефективності обраного методу забезпечення операції було вирішено взяти такі показники: фіксовані об'єми крововтрати під час оперативного втручання; об'єми донорської еритромаси та нативної плазми, перелиті пацієнту внутрішньовенно під час операції та в післяопераційний період; об'єм концентрованих відмитих аутоеритроцитів, внутрішньовенно повернутих пацієнтам дослідної групи під час операції.

Фіксований об'єм крововтрати — це об'єм крові, зібраної в мірні посудини (резервуари аутогемотрансфузора, анестезіологічного відсмоктувача). Інша (менша) частина крововтрати на тампонах, серветках ваговим методом не визначалася, в дослідній групі дана частина крововтрати була значно менша, ніж у контрольній.

Іншими критеріями оцінки були клінічні показники — час перебування пацієнта на штучній вентиляції легень (ШВЛ) після операції, середній погодинний діурез за 1-шу добу, наявність симптомів (синдромів), зумовлених гемічною гіпоксією; динаміка показників гематокриту, сечовини, креатиніну, загального білірубіну.

Для спрощення розрахунків уведена умовна одиниця — «абсолютний об'єм еритроцитів» (АОЕ) — 100% еритроцитарна маса. ОЦК розраховували за формулою:  $ОЦК (мл) = k \times m (кг)$ , де коефіцієнт перерахунку для дорослих  $k = 65$  [3].

**Результати та їх обговорення**

Основна частина крововтрати в обох групах припадала на виділення метатромбів з НПВ, мобілізацію верхнього полюсу нирки та нефректомію до моменту досягнення остаточного хірургічного гемостазу.

У контрольній групі середня крововтрата становила  $1455,5 \pm 45,5$  мл (АОЕ —  $425,5 \pm 25,0$  мл), в дослідній —  $1830,0 \pm 75,5$  мл (АОЕ —  $520,0 \pm 30,5$  мл). Дещо більший обсяг крововтрати в дослідній групі пояснюється готовністю хірургів до радикальних дій під прикриттям відповідного забезпечення операції.

Використання дискретного методу обробки з ручним керуванням Cell Saver в дослідній групі забезпечило контроль крововтрати. Аутоеритроцити постійно протягом агресивних етапів внутрішньовенно поверталися пацієнту порціями по 225 мл (Ht 65–70%), що дозволяло підтримувати гематокрит (відповідно і гемоглобін) на рівні, який забезпечував профілактику проявів гемічної гіпоксії незалежно від готовності до трансфузії препаратів донорської крові. У контрольній групі трансфузії донорської еритромаси проводили в міру її обстеження згідно з протоколом із урахуванням обсягів крововтрати (рис. 2, 3; табл. 2).

За розрахунками (АОЕ фіксованого об'єму крововтрати) пацієнтам дослідної групи повернено 70–75% їх власних еритроцитів. Корекція показників червоної крові в дослідній групі була послідовною, м'якою, без критичних коливань. Відповідно, кількість використаної під час операції донорської еритромаси в дослідній групі в середньому була на 33,1% менша, ніж у контрольній. Об'єм використаної нативної плазми був на 8,5% більше в дослідній групі внаслідок елімінації аутоплазми під час апаратної обробки (табл. 3).

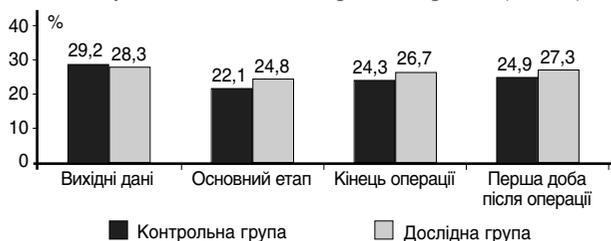


Рис. 2. Динаміка показників гематокриту у пацієнтів на етапах хірургічного лікування

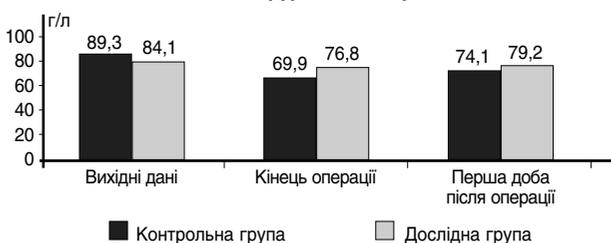


Рис. 3. Динаміка показників гемоглобіну у пацієнтів на етапах хірургічного лікування

Таблиця 2. Показники гемоглобіну та гематокриту у пацієнтів на етапах хірургічного лікування

Показники крові	Контрольна група	Дослідна група
<b>Гемоглобін, г/л</b>		
До операції	$89,3 \pm 1,5$	$84,1 \pm 0,73$
Кінець операції	$69,9 \pm 2,2$	$76,8 \pm 1,39$
Перша доба післяопераційного періоду	$74,1 \pm 1,8$	$79,2 \pm 1,45$
<b>Гематокрит, %</b>		
До операції	$29,2 \pm 0,35$	$28,3 \pm 0,43$
Основний етап	$22,1 \pm 0,13$	$24,8 \pm 0,15$
Кінець операції	$24,3 \pm 0,6$	$26,7 \pm 0,14$
Перша доба післяопераційного періоду	$24,9 \pm 0,18$	$27,3 \pm 0,23$

Таблиця 3. Порівняльна характеристика контрольованих об'ємів крововтрати та гемотрансфузій у групах пацієнтів на етапах хірургічного лікування

Показник	Контрольна група	Дослідна група
ОЦК, мл	$5350,5 \pm 45,5$	$5650,0 \pm 97,5$
АОЕ, мл	$1565,0 \pm 24,5$	$1605,0 \pm 30,5$
Об'єм фіксованої крововтрати, мл	$1455,5 \pm 45,5$	$1830,0 \pm 75,5$
АОЕ, мл	$425,5 \pm 25,0$	$520,0 \pm 30,5$
Об'єм аутоеритроцитів, мл	—	$593,5 \pm 20,5$
АОЕ, мл	—	$415,5 \pm 15,5$
<b>Об'єми трансфузії під час операції, мл</b>		
Донорська еритромаза	$650,5 \pm 75,0^*$	$435,5 \pm 52,0^*$
Нативна плазма	$325,0 \pm 53,0^*$	$355,5 \pm 42,5^*$
<b>Об'єми трансфузії в післяопераційний період, мл</b>		
Донорська еритромаза	$335,0 \pm 43,5^*$	$155,5 \pm 27,5^*$
Нативна плазма	$155,5 \pm 15,5^*$	$105,0 \pm 7,5^*$

Примітка: \* —  $p < 0,05$ .

У післяопераційний період екстубацію пацієнтів проводили при задовільних показниках м'язового тону, зовнішнього дихання, діурезу (стимуляція — 3–7 мг/кг фуросеміду на добу) та адекватних показниках кислотно-основного стану крові, які безпосередньо залежать від гемічних параметрів. Для компенсації показників крові в дослідній групі використано менше еритромаси (на 54,2%) та нативної донорської плазми (на 32,5%), ніж в контрольній групі. Відповідно, час перебування на ШВЛ у дослідній групі ( $16,2 \pm 1,12$  год) був менший на 19,1%, ніж у контрольній ( $19,3 \pm 1,43$  год). Як наслідок масивних трансфузій спостерігалось підвищення показників сечовини, креатиніну, загального білірубіну в обох групах пацієнтів: сечовини — на 9,5% у контрольній та на 3,3% — у дослідній групі, креатиніну крові — на 16,8 і 12,4%, загального білірубіну — на 16,9 і 2,2% відповідно. Менш різке підвищення біохімічних показників у пацієнтів дослідної групи зумовлено значним зменшенням (на 30–45% сумарно) трансфузій донорської крові та її препаратів на етапах хірургічного лікування (табл. 1, 4).

Основну частину пацієнтів двох груп склали особи похилого віку, тому різкі коливання гемодинаміки на фоні гіповолемії та перепади гемічних показників сприяли розвитку гіпоксичних ускладнень, які значно обтяжували післяопераційний перебіг. У дослідній групі, в якій завдяки вибраній тактиці забезпечення коливання були мінімальними, кількість гіпоксичних ускладнень значно менша (36,36%), ніж у контрольній (52,17%), — взагалі і по нозологічних одиницях відповідно (табл. 4).

**Таблиця 4. Порівняльна характеристика груп пацієнтів у післяопераційний період**

Показники	Контрольна група	Дослідна група
Час перебування на ШВЛ у післяопераційний період, год	19,3±1,43*	16,2±1,12*
Діурез, мл/кг на годину	4,95±0,5	5,55±0,15
<b>Біохімічні показники крові (1-ша доба після операції)</b>		
Сечовина, ммоль/л	6,9±0,11	6,1±0,09
Креатинін, ммоль/л	0,116±0,009	0,097±0,008
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,6±0,2	16,35±0,09
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,9±0,43	4,1±0,38
<b>Симптоми (синдроми), зумовлені гемічною гіпоксією, n (%)</b>		
Усього	12 (52,17)	16 (36,36)
Синдром поліорганної дисфункції	2 (8,69)	3 (6,81)
Корткочасні нейропсихологічні (пізнавальні) порушення	7 (30,43)	12 (27,27)
Змішана (дихально-гемічна) гіпоксія, дихальна недостатність	3 (13,04)	1 (2,27)

Примітка: \* — p<0,05.

Загальна летальність становила 4 (5,97%) пацієнта, по 2 пацієнта в групах (у контрольній — 8,69%, у дослідній —

4,54% відповідно). Причини летальності в дослідній групі були: 2 випадки — синдром поліорганної дисфункції (1 — на фоні ракової ендогенної інтоксикації); в контрольній: 1 випадок — синдром поліорганної дисфункції, 1 — гостра дихальна недостатність на фоні гемічної гіпоксії.

**Висновки**

1. Комплексний підхід щодо забезпечення операцій з приводу пухлин нирки, ускладнених метатромбозом НПВ, дозволяє радикально проводити оперативні втручання та зменшувати кількість прогнозованих гіпоксичних ускладнень.
2. Апаратна аутогемотрансфузія не виключає використання препаратів донорської крові, але сумарно зменшує її кількість на 30–45%.
3. Вибір оптимальної трансфузійної терапії на етапах хірургічного лікування є простим та доступним методом профілактики циркуляторних та гемічних ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

дайджест дайджест дайджест

**Неблагоприятные исходы при комплексном использовании клопидогреля и ингибиторов протонной помпы на фоне острого коронарного синдрома**

При проведении антитромбоцитарной терапии клопидогрелем в целях профилактики желудочно-кишечных кровотечений параллельно назначают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Недавно возникли подозрения, что ИПП уменьшают эффект клопидогреля, направленный на ингибирование скопления тромбоцитов. Кроме того, зарегистрированы случаи неблагоприятных исходов имплантации стента после применения указанной комбинации лекарств.

В ветеранских госпиталях проведено исследование по оценке распространенности применения клопидогреля в комплексе с ИПП после стационарного лечения по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и сравнению показателей летальности вследствие всех причин и повторных госпитализаций в связи с ОКС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) между группами пациентов, принимавших данную комбинацию препаратов, и лиц, в терапию которых она не была включена.

Проанализированы истории болезни 8205 пациентов с ОКС из 127 ветеранских госпиталей, которые получали клопидогрель в период с 1 октября 2003 по 31 января 2006 года.

Из указанного числа больных, принимавших клопидогрель после выписки, 63,9% пациентов (n=5244) ИПП были назначены во время лечения в стационаре либо после него, либо во время обоих периодов, 36,1% (n=2961) пациентов принимали клопидогрель без ИПП. Смертельные исходы или повторная госпитализация по поводу ОКС имели место в 20,8% (n=615) случаев среди больных, принимавших клопидогрель без ИПП, и в 29,8% (n=1561) случаев комбинированного приема препаратов. Как показал многомерный анализ, использование клопидогреля с ИПП было связано с более высоким риском летального исхода или повторной госпитализации по поводу ОКС, чем лечение без ИПП (скорректированный относительный риск [СОР] 1,25; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,11–1,41). Для пациентов, принимавших клопидогрель в комбинации с ИПП после лечения в стационаре, независимо от времени его назначения (n=5244), периоды комплексного приема препаратов (в отличие от периодов использования клопидогреля без ИПП) были связаны с более высоким риском

летального исхода или повторной госпитализации по поводу ОКС (СОР 1,27; 95% ДИ 1,10–1,46). Проведенный анализ вторичных результатов показал более высокий риск госпитализации по поводу рецидива ОКС (14,6 и 6,9% соответственно; СОР 1,86; 95% ДИ 1,57–2,20) и необходимости выполнения повторной реваскуляризации (15,5 и 11,9%; СОР 0,91; 95% ДИ 0,80–1,05) при комплексном приеме препаратов в отличие от приема клопидогреля без ИПП, а также большие уровни летальности от всех причин (19,9 и 16,6%; СОР 0,91; 95% ДИ 0,80–1,05). В результате дополнительного исследования типа «случай — контроль» обнаружена связь между использованным клопидогрелем с ИПП и повышенным риском неблагоприятных исходов (СОР 1,32; 95% ДИ 1,14–1,54). У пациентов, не принимавших клопидогрель после стационарного лечения (n=6450), использование только ИПП не было связано с летальным исходом или повторной госпитализацией по поводу ОКС (СОР 0,98; 95% ДИ 0,85–1,13).

Таким образом, по итогам этого исследования можно заключить, что комплексное использование клопидогреля с ИПП после повторной госпитализации по поводу ОКС, в отличие от применения клопидогреля без ИПП, связано с высоким риском неблагоприятных исходов. Обнаруженные закономерности этого исследования вместе с данными других аналогичных испытаний дают основание предполагать, что совместное использование клопидогреля и ИПП может снизить преимущества клопидогреля перед другими препаратами, назначаемыми после ОКС. Для подтверждения полученных результатов и проспективной оценки сердечно-сосудистых клинических исходов запланированы другие исследования.

Исходя из результатов данного исследования, можно предположить, что ИПП целесообразнее использовать при данной патологии не рутинно для профилактики, а строго по показаниям.

*Ho P.V., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA, 2009; 301(9):937–944*

# Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии

## Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов, 2008

### Эпидемиология

Возникновению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен способствуют одинаковые предрасполагающие факторы. Во многих случаях ТЭЛА является следствием тромбоза глубоких вен. У 50% пациентов с проксимальным тромбозом глубоких вен при сканировании легких отмечалось наличие асимптоматической ТЭЛА. В 70% случаев у пациентов с ТЭЛА при использовании чувствительных методов диагностики обнаруживается тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

В последнее время эпидемиология венозной тромбоэмболии была пересмотрена. Несмотря на то что и ТЭЛА, и тромбоз глубоких вен являются проявлениями одного и того же заболевания (венозная тромбоэмболия), ТЭЛА отличается некоторыми особенностями. Риск смерти в связи с первичной или повторной ТЭЛА более высок среди больных, госпитализированных по поводу ТЭЛА, чем среди тех, кто поступил в отделение в связи с тромбозом глубоких вен. Согласно результатам последних когортных исследований, уровень летальности вследствие ТЭЛА составляет 7–11%. Также было отмечено, что повторное развитие ТЭЛА чаще встречается среди пациентов, у которых ТЭЛА развивалась первично, чем среди пациентов, у которых первично развился тромбоз глубоких вен (60% при ТЭЛА и 20% — при тромбозе глубоких вен).

Распространенность ТЭЛА среди госпитализированных пациентов в США в период с 1979 по 1999 год составила 0,4%. Только за один год там зафиксировано 600 тыс. случаев диагноза ТЭЛА, что составило 40–53 случая на 100 тыс. населения. Аналогичные данные для стран Европы отсутствуют. Согласно результатам 2356 вскрытий, проведенных в 1987 году, что составило 79% умерших больных в шведском городе Мальмо (население 230 тыс. человек), было выявлено 595 (25%) случаев венозной тромбоэмболии, 431 (18,3%) случай ТЭЛА. В 308 (13,1%) случаях ТЭЛА была основной причиной смерти. В тот же период среди населения города Мальмо, согласно данным сцинтиграфии легких было зафиксировано только 48 (2%) случаев ТЭЛА. По данным вскрытий, флебографии и сцинтиграфии

легких, заболеваемость венозной тромбоэмболией среди жителей города Мальмо составила 42,5 случая на 10 тыс. населения в год, заболеваемость ТЭЛА — 20,8. Согласно данным исследования, проведенного среди жителей Британии (Франция) (342 тыс. населения), заболеваемость венозной тромбоэмболией и ТЭЛА составила 18,3 и 6,0 случаев на 10 тыс. населения в год соответственно. К сожалению, данные вскрытий не были предоставлены. Очень трудно оценить истинную заболеваемость ТЭЛА в связи с отсутствием специфичности клинических проявлений.

### Предрасполагающие факторы

Несмотря на то что ТЭЛА может возникнуть без каких-либо четких предрасполагающих моментов, обычно при диагностических исследованиях обнаруживают один или более факторов (вторичная ТЭЛА). Согласно данным Международного совместного регистра ТЭЛА (ICOPER), соотношение числа пациентов с идиопатической или неспровоцированной ТЭЛА составляет около 20%.

Венозная тромбоэмболия является результатом взаимодействия факторов риска, зависящих от пациента и обусловленных пребыванием в отделении. Факторы, связанные с личностью пациента, являются постоянными, в то время как факторы риска, связанные с отделением, — временные (табл. 1).

К предрасполагающим факторам риска, которые связаны с пациентом, относятся возраст, наличие предшествующих случаев венозной тромбоэмболии, активная стадия рака, неврологические заболевания с парезом конечностей, заболевания, требующие постельного режима (сердечная или дыхательная недостаточность), врожденная или приобретенная тромбофилия, заместительная гормональная терапия или прием пероральных контрацептивов.

Заболеваемость венозной тромбоэмболией увеличивается с возрастом (идиопатическая и вторичная). Средний возраст пациентов, у которых развилась ТЭЛА, составляет 62 года, 65% пациентов находятся в возрасте 60 лет и старше. Уровень заболеваемости ТЭЛА в 8 раз выше среди больных старше 80 лет, чем среди пациентов моложе 50 лет.

**Таблица 1. Предрасполагающие факторы развития венозной тромбоземболии**

Фактор	Связь с пациентом	Связь с отделением
<b>Серьезные предрасполагающие факторы (&gt;10)</b>		
Перелом нижней конечности, в том числе бедра		+
Смещение тазобедренного или коленного сустава		+
Массивное оперативное вмешательство		+
Массивная травма		+
Повреждение спинного мозга		+
<b>Предрасполагающие факторы средней степени значимости (2–9)</b>		
Артроскопические операции на коленном суставе		+
Центральный венозный катетер		+
Химиотерапия		+
Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность	+	
Заместительная гормональная терапия	+	
Онкологические заболевания	+	
Прием пероральных контрацептивов	+	
Инсульт	+	
Беременность, послеродовой период		+
Предшествующие случаи венозной тромбоземболии	+	
Тромбофилия	+	
<b>Слабые предрасполагающие факторы (&lt;2)</b>		
Постельный режим более 3 суток		+
Малоподвижный образ жизни		+
Возраст	+	
Лапароскопическая операция		+
Ожирение	+	
Беременность (дородовой период)	+	
Варикозное расширение вен	+	

Определение наличия и оценка значимости предрасполагающих факторов могут быть полезными для диагностики и первичной профилактики ТЭЛА. Согласно данным последнего исследования, которое было проведено в 358 госпиталях в 32 странах, только 58,5 и 39,5% пациентов с риском развития венозной тромбоземболии вследствие терапевтических или хирургических причин соответственно получали адекватную профилактику.

Недавно была определена связь между идиопатической ТЭЛА и сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфарктом миокарда и инсультом). Доклады о высокой частоте случаев ТЭЛА среди пациентов с ожирением, курильщиков и больных с системной гипертензией или метаболическим синдромом увеличили интерес ученых к связи между артериальной и венозной тромбоземболией.

### Этиология и патогенез

Учитывая, что ТЭЛА является следствием тромбоза глубоких вен, следует рассматривать этиопатогенез венозной тромбоземболии как одно целое, а не отдельно для ТЭЛА и тромбоза глубоких вен.

Первые исследования этиопатогенеза венозной тромбоземболии проводились в отделении ортопедической хирургии в 1960-х годах. На основании полученных данных стало очевидным, что венозная тромбоземболия начиналась с тромбоза глубоких вен голени у 30% пациентов. У трети больных тромбоз глубоких вен спонтанно исчезал через несколько дней, у 25% — он развивался в проксимальный тромбоз и ТЭЛА. Со времени проведения этого исследования данные

об этиопатогенезе венозной тромбоземболии несколько изменились. Тромбоз глубоких вен возникает реже в отделении общей хирургии, чем в отделении ортопедической хирургии. Риск развития венозной тромбоземболии в течение первых 2 недель после проведения оперативного вмешательства высокий и остается таким в течение 2–3 месяцев. Профилактическое назначение антитромботических препаратов значительно снижает риск развития предоперационной венозной тромбоземболии. Чем продолжительнее антитромботическая терапия, тем ниже вероятность развития данного осложнения.

У большинства больных с симптоматическим течением тромбоза глубоких вен имеют место проксимальные тромбы, и в 40–50% случаев такое состояние осложняется развитием ТЭЛА (зачастую без каких-либо клинических проявлений). Бессимптомное течение ТЭЛА часто встречается в послеоперационный период, особенно у пациентов с бессимптомным течением тромбоза глубоких вен, которым не проводилась профилактика.

ТЭЛА возникает через 3–7 дней после начала развития тромбоза глубоких вен и в 10% случаев может закончиться летально уже через 1 час после начала проявлений симптомов. В большинстве таких случаев диагноз остается невыясненным. У 5–10% больных одновременно с ТЭЛА развивается шок и гипотензия, у 50% — шок отсутствует, но есть лабораторное подтверждение нарушения работы правого желудочка сердца, что значительно ухудшает дальнейший прогноз. После устранения ТЭЛА у двух третей пациентов исчезают дефекты наполнения. Умирают 90% больных, которым не проводилось лечение в связи с несвоевременно диагностированной ТЭЛА. В 10% случаев смерть, связанная с развитием ТЭЛА, наступает у пациентов, которым проводилось лечение. У 0,5–5% больных, которым проводилось лечение, обнаружена хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия. Частота повторного развития венозной тромбоземболии не зависит от первичного клинического проявления (тромбоза глубоких вен или ТЭЛА). Она значительно выше у пациентов с идиопатической венозной тромбоземболией. Риск летального исхода ТЭЛА выше после предыдущего эпизода изолированного тромбоза глубоких вен в связи с тенденцией к повторению первичного типа в случае последующих рецидивов. Без проведения антикоагулянтной терапии у 50% больных с симптоматическим течением тромбоза глубоких вен и ТЭЛА тромбоз повторяется через 3 месяца. У пациентов с предшествующими случаями развития венозной тромбоземболии, которые получали курс антикоагулянтной терапии (в течение 12 месяцев), риск возникновения фатальной ТЭЛА составляет 0,19–0,49 на 100 человеко-лет (в зависимости от взятого диагностического критерия).

### Патофизиология

Последствиями острой ТЭЛА являются в первую очередь гемодинамические нарушения, они манифестируют, когда просвет сосуда заполнен тромбоземболом на 30–50%. Проявления рефлекторной и гуморальной вазоконстрикции (явление, которое было доказано экспериментальным путем) у человека менее заметны.

Эмболия легочной артерии не тромбом встречается очень редко, она имеет разные последствия и клинические проявления.

Один большой или многочисленные мелкие эмболы могут повысить сопротивление в сосудах до уровня постнагрузки сердца, с которой не справляется правый желудочек.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Внезапная смерть обычно наступает вследствие электромеханической диссоциации. Также у больного существует вероятность развития синкопального состояния или системной гипотензии, которые могут привести к шоку и смерти вследствие острой правожелудочковой недостаточности. Правостороннее выпячивание межжелудочковой перегородки в дальнейшем снижает объем сердечного выброса из-за диастолической дисфункции левого желудочка.

У пациентов, которые перенесли эпизод острой эмболии, несмотря на правожелудочковую недостаточность, рецепторы активируют симпатическую систему. Инотропная и хронотропная стимуляция вместе с механизмом Франка – Старлинга повышают давление в легочной артерии, что способствует восстановлению легочного кровотока, наполнения левого желудочка и объема сердечного выброса. Одновременно с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы стабилизируют кровяное давление. Это очень важно, так как сниженное аортальное давление влияет на наполнение венечных сосудов правого желудочка и на его функцию. Также следует учитывать, что неподготовленный тонкостенный правый желудочек не способен создавать среднее давление в легочном стволе более 40 мм рт. ст.

Вторичная гемодинамическая дестабилизация возникает обычно в первые 24–48 часов вследствие повторной эмболии или ухудшения работы правого желудочка. Это может быть вызвано ранними рецидивами, которые часто наблюдаются при недиагностированной или нелеченной венозной тромбоземболии. Следует учитывать, что при длительном нарушении функции правого желудочка хронотропной и инотропной стимуляции может быть недостаточно для поддержания его работы. Это может быть связано с несоответствием между повышенной потребностью правого желудочка в кислороде и сниженным градиентом перфузии венечных артерий. Оба компонента ответственны за ишемию и дисфункцию правого желудочка. Это начало порочного круга, который приводит к смертельному исходу. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний может повлиять на эффективность компенсаторных механизмов и на дальнейший прогноз.

Дыхательная недостаточность является следствием гемодинамических нарушений. Некоторые факторы могут обусловить гипоксию во время эпизода ТЭЛА. Слабый сердечный выброс способствует десатурации смешанной венозной крови, которая поступает в малый круг кровообращения. Следствием образования зон пониженного и зон повышенного притока в капиллярном русле являются перфузионно-вентиляционная диссоциация и гипоксемия. Приблизительно у трети больных наличие шунта справа налево через открытое овальное окно вследствие измененного градиента давления между правым и левым предсердием может вызвать острую гипоксемию, повысить риск развития парадоксальной эмболии и инсульта.

Маленькие и дистальные эмболы могут не влиять на гемодинамику, но могут и вызвать альвеолярное кровотечение, которое приводит к кровохарканью, плевриту и образованию плеврального выпота. Данное клиническое проявление известно как инфаркт легкого. Его влияние на газообмен умеренное (за исключением случаев серьезных сердечно-сосудистых заболеваний).

### Тяжесть течения легочной эмболии

Под тяжестью течения ТЭЛА следует, прежде всего, понимать соотношение между индивидуальными особенностями

пациента и уровнем риска ранней смерти. Во вторую очередь нужно оценивать анатомическое расположение, форму и распространение внутривенного эмбола. Авторы данных рекомендаций сделали попытку заменить термины «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА на дефиницию «степень риска развития ранней смерти».

Течение ТЭЛА можно разделить на несколько степеней риска развития ранней смерти (внутригоспитальная или в течение первых 30 дней), основываясь на наличии маркеров риска. Для практического использования данные маркеры риска можно разделить на 3 группы (табл. 2).

Быстрое определение у постели больного наличия или отсутствия клинических маркеров позволяет классифицировать его состояние как состояние с высоким риском развития ТЭЛА и состояние с невысоким риском соответственно (табл. 3). Эту классификацию можно использовать у пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА. Она полезна для выбора оптимальных диагностических исследований и первичного метода лечения.

Состояние с высоким уровнем риска развития ТЭЛА является угрожающим для жизни и требует применения специфических диагностической и терапевтической стратегий.

У пациентов с низким уровнем риска развития ТЭЛА при наличии маркеров повреждения миокарда или дисфункции правого желудочка уровень риска становится средним. О среднем уровне риска можно говорить, если имеется один из признаков дисфункции правого желудочка или один из признаков повреждения миокарда. Диагноз «низкий уровень риска» устанавливают, если все маркеры дисфункции правого желудочка или повреждения миокарда отрицательны (ранняя смертность, связанная с ТЭЛА, составляет <1%).

**Таблица 2. Основные показатели, используемые для стратификации риска при ТЭЛА**

Клинический показатель	Показатели дисфункции правого желудочка	Маркеры повреждения миокарда
Шоковое состояние, гипотензия	Дилатация, гипокинез или перегрузка давлением, обнаруженные при проведении эхокардиографии Дилатация на компьютерной томограмме, подъем уровня натрийуретического белка, повышение давления в правых отделах сердца	Повышение уровней Т- и I-тропонина

**Таблица 3. Стратификация риска согласно ожидаемому уровню ранней смертности, связанной с легочным эмболизмом**

Риск ранней смерти, связанной с легочным эмболизмом		Маркеры риска			Лечебные мероприятия
		клинические (шок или гипотензия)	дисфункция левого желудочка	повреждение миокарда	
Невысокий	Высокий (более 15%)	+	(+)*	(+)*	Тромболизис или эмболэктомия
	средний (3–15%)	–	+	+	Госпитализация
			–	–	
низкий	–	–	–	Ранняя выписка или лечение на дому	

Примечание: \* — при наличии шока или гипотензии не требуется подтверждения наличия дисфункции левого желудочка или повреждения миокарда.

**Диагностика**

В данных рекомендациях под термином «подтвержденная ТЭЛА» подразумевается высокая вероятность ее развития, что требует назначения специфического лечения. Термин «исключенная ТЭЛА» обозначает низкую вероятность развития ТЭЛА и возможность отмены специфического лечения, несмотря на предположение о ее наличии. Данные термины не определяют абсолютной уверенности в наличии или отсутствии эмбола в русле легочной артерии.

**Клинические проявления**

Главной задачей при оценке вероятности развития ТЭЛА является индивидуальный подход к каждому пациенту в трактовке результатов диагностических исследований и в выборе терапевтической стратегии. В 90% случаев подозрение о развитии ТЭЛА возникает при наличии таких симптомов, как диспноэ, боль в грудной клетке, обморочное состояние. Эти симптомы могут появляться одновременно или каждый отдельно. У 90% пациентов с диспноэ, тахипноэ и болью в груди был установлен диагноз ТЭЛА. Обморочное состояние — редкое, но очень важное клиническое проявление ТЭЛА, так как оно может указывать на снижение гемодинамического резерва. В наиболее тяжелых случаях могут развиваться шок и гипотензия. Чаше всего ТЭЛА проявляется комбинацией диспноэ и боли в грудной клетке (табл. 4).

Боль возникает вследствие раздражения плевры в связи с наличием дистального эмбола, который вызывает инфаркт легкого, альвеолярное кровотечение и кровохарканье. Внезапное возникновение изолированного диспноэ свидетельствует о наличии центральной ТЭЛА, которая обуславливает более явные гемодинамические нарушения, чем при инфаркте легкого. Оно может быть связано с ангинозноподобной болью, которая указывает на ишемию правого желудочка. В некоторых случаях диспноэ может прогрессировать в течение нескольких недель, до тех пор, пока все возможные причины прогрессирования не будут исключены. У пациентов с выраженной сердечной недостаточностью или заболеваниями легких диспноэ может быть единственным симптомом, указывающим на наличие ТЭЛА.

Знание о наличии предрасполагающих факторов очень важно для оценки вероятности развития ТЭЛА, которая возрастает с увеличением количества таких факторов.

**Таблица 4. Распространенность симптомов и выявляемых признаков у пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА**

Показатель	Подтверждение диагноза (n = 219)	Исключение диагноза (n = 546)
<b>Симптом, %</b>		
Диспноэ	80	59
Боль в грудной клетке плевральная	52	43
Боль в грудной клетке загрудинная	12	8
Кашель	20	25
Кровохарканье	11	7
Синкопальное состояние	19	11
<b>Признак, %</b>		
Тахипноэ, >20 в минуту	70	68
Тахикардия, >100 в минуту	26	23
Признаки тромбоза глубоких вен	15	10
Жар	7	17
Цианоз	11	9

Однако приблизительно в 30% случаев ТЭЛА возникает без каких-либо предрасполагающих факторов (неспровоцированная, или идиопатическая ТЭЛА). Индивидуальные симптомы и признаки практически не используются при установлении диагноза, так как они не являются чувствительными и специфическими. Рентгенограмма органов грудной клетки отображает патологический процесс. Наиболее часто встречающиеся изменения не являются специфическими (блюдцевидный ателектаз, плевральный выпот и односторонний подъем диафрагмы). Однако рентгенография используется для исключения других причин возникновения диспноэ и боли в грудной клетке. При ТЭЛА часто наблюдается гипоксемия, хотя в 20% случаев у пациентов отмечаются нормальное парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>) и нормальный альвеолярно-артериальный кислородный градиент (D(A-a) O<sub>2</sub>). При остром начале ТЭЛА для диагностики выполняют электрокардиографию (ЭКГ). Такие изменения на ЭКГ, как инверсия зубца Т в отведениях V1–V4, структура зубца QR в отведении V1, наличие классического типа S1Q3T3 и полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса, свидетельствуют о наличии перегрузки правого желудочка. Эти изменения характерны для тяжелого течения ТЭЛА и могут быть обнаружены при перегрузке правого желудочка любой этиологии.

Клинические признаки и симптомы, данные лабораторных исследований не позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз ТЭЛА, но могут усилить подозрение о ее наличии.

**Оценка клинической вероятности**

Несмотря на ограниченную чувствительность результатов стандартных исследований и специфичность индивидуальных симптомов и проявлений, совокупность полученных данных позволяет (непосредственно врачу или с помощью определенного правила) разделить пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА по категориям в зависимости от степени вероятности. Это является ключевым моментом во всех диагностических алгоритмах касательно ТЭЛА. Степень вероятности развития ТЭЛА после проведения исследования зависит не только от его характеристики, но и от степени вероятности до проведения исследования. Практическое применение вышеизложенного будет рассмотрено в следующих разделах.

Ценность независимого клинического суждения была продемонстрирована в нескольких больших испытаниях, в том числе и в исследовании по вопросам диагностики легочной эмболии (PIOPED), которое завершилось рядом открытий.

1. Пациентов следует классифицировать на 3 категории по клинической вероятности развития ТЭЛА; распространенность ТЭЛА возрастает с увеличением степени вероятности (низкая — 9%, средняя — 30%, высокая — 68%).
2. У 90% пациентов степень вероятности низкая или средняя.
3. При одинаковых результатах проведенной вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких распространенность ТЭЛА различается в зависимости от клинической вероятности или степени вероятности до проведения исследования.

Главными ограничениями в использовании независимого клинического суждения являются невозможность его стандартизации и невозможность научиться этому. Поэтому в последние годы было разработано несколько правил для

## РЕКОМЕНДАЦИИ

прогнозирования. Наиболее часто используется Канадское правило, созданное Веллсом (табл. 5).

В данном правиле используются три степени вероятности (низкая, средняя и высокая) и схема двух категорий (вероятное и маловероятное развитие ТЭЛА). По своей сути правило простое и основано на быстро собранной информации. Однако результативность данного правила переменна в связи с одним из компонентов — альтернативный диагноз менее вероятный, чем диагноз ТЭЛА. В Европе также используется пересмотренное Женевское правило. Оно достаточно простое и стандартизированное, основанное на клинических данных. Однако данное правило менее распространено, чем правило Веллса. Независимо от правила, которое используется, доля пациентов с низкой степенью вероятности развития ТЭЛА составляет 10%, со средней степенью — 30%, с высокой — 65%.

Клиническое обследование больных позволяет классифицировать их по степени вероятности (основываясь на увеличении заболеваемости ТЭЛА). Оценивать состояние можно с помощью независимого клинического суждения или с использованием специальных правил.

### D-димер

Плазменный D-димер — это продукт расщепления связанного фибрина (в последнее время проводятся исследования данного вещества). Уровень D-димера в плазме повышается при наличии острого тромба в связи с одновременной активацией системы свертывания крови и фибринолиза.

Таблица 5. Клинические правила для прогнозирования ТЭЛА

Женевская шкала		Шкала Веллса	
показатель	баллы	показатель	баллы
<b>Предрасполагающие факторы</b>			
Возраст >65 лет	+1		
Предыдущие случаи тромбоза глубоких вен или ТЭЛА	+3	Предыдущие случаи тромбоза глубоких вен или ТЭЛА	+1,5
Операция или перелом за последний месяц	+2	Недавняя операция или иммобилизация	+1,5
Онкозаболевание в активной стадии	+2	Рак	+1
<b>Симптомы</b>			
Боль в одной нижней конечности	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
<b>Клинические признаки</b>			
ЧСС в минуту		ЧСС в минуту	
75–94	+3	>100	+1,5
>95	+5		
Боль при пальпации глубоких вен нижних конечностей и отек	+4	Клинические признаки тромбоза глубоких вен	+3
		Альтернативный диагноз менее вероятный, чем диагноз ТЭЛА	+3
<b>Клиническая вероятность (3-й уровень)</b>			
Низкая степень	0–3	Низкая степень	0–1
Средняя степень	4–10	Средняя степень	2–6
Высокая степень	>11	Высокая степень	>7
<b>Клиническая вероятность (2-й уровень)</b>			
		Вероятное развитие ТЭЛА	0–4
		Маловероятное развитие ТЭЛА	>4

Следовательно, при ТЭЛА или венозной тромбоэмболии уровень D-димера не может оставаться нормальным (отрицательная прогностическая ценность D-димера очень высока). С другой стороны, D-димер специфичен для фибрина, однако наличие фибрина не является патогномоничным признаком венозной тромбоэмболии, так как он появляется и при других состояниях (рак, воспаление, инфекция, некроз, расслоение аорты). Положительная прогностическая ценность D-димера очень низка. Поэтому его нельзя использовать для подтверждения наличия ТЭЛА. Существует несколько диагностических исследований с разными характеристиками. Применяют количественный анализ для определения содержания иммуноабсорбента, связанного с ферментом, и его производных — твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Чувствительность данного метода составляет более 95%, специфичность — 40%. В связи с этим данные анализы могут использоваться для исключения диагноза ТЭЛА у пациентов с низкой и средней степенью вероятности ее развития. В приемном отделении отрицательный результат анализа ELISA помогает исключить диагноз ТЭЛА без дальнейшего проведения исследований в 30% случаев. Отдаленные результаты проведенных исследований показали, что риск развития тромбоэмболии в первые 3 месяца среди пациентов, которым не проводилось лечение на основании отрицательного результата анализа ELISA (Vidas), составил менее 1% (табл. 6).

Специфичность D-димера при подозрении на развитие ТЭЛА снижается пропорционально возрасту (в возрасте 80 лет она может составить 10%). Уровень D-димера часто повышается у больных раком, у госпитализированных пациентов и во время беременности. Решение о проведении измерения уровня D-димера принимается в каждом отдельном случае.

Отрицательный результат высокочувствительного анализа по определению уровня D-димера исключает развитие ТЭЛА у пациентов с низкой или средней степенью вероятности, в то время как отрицательный результат исследования со средней чувствительностью исключает развитие ТЭЛА у пациентов с низкой степенью вероятности. При использовании двухуровневой схемы определения клинической вероятности развития ТЭЛА отрицательный результат анализа по определению содержания D-димера исключает вероятность ее развития только среди пациентов с малой вероятностью развития ТЭЛА.

### Компрессионная ультрасонография и КТ-венография

В 90% случаев ТЭЛА развивается при тромбозе глубоких вен нижних конечностей. В классическом исследовании с использованием венографии у 70% пациентов с установленной

Таблица 6. Диагностический диапазон разнообразных анализов по определению D-димера для исключения диагноза ТЭЛА согласно данным исследования

Серия	Клиническая вероятность	Количество пациентов	Уровень D-димера <500 мкг/л	Риск тромбоэмболии в течение первых 3 месяцев, % (95% доверительный интервал)
Vidas	Низкая или средняя	3367	1184 (33)	0,1 (0–0,5)
Tinaquant	Низкая	2071	857 (32)	0,6 (0,2–1,4)
SimpliRED	Низкая	930	437 (47)	0,2 (0–1,3)

ТЭЛА был обнаружен тромбоз глубоких вен. В настоящее время для диагностики тромбоза глубоких вен чаще применяют компрессионную венозную ультрасонографию. Чувствительность ультрасонографии для выявления проксимального тромбоза глубоких вен составляет 90%, специфичность — около 95%. С помощью ультрасонографии у 30–50% больных с ТЭЛА был обнаружен тромбоз глубоких вен. Диагностика проксимального тромбоза глубоких вен у пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА необходима для назначения антикоагулянтной терапии без последующего проведения анализов. При подозрении на развитие ТЭЛА ультрасонографию можно ограничить проведением 4-точечного исследования (паховая область и подколенная ямка). Единственным диагностическим критерием глубокого тромбоза вен является неполная сжимаемость вены, что указывает на наличие тромба, в то время как другие критерии — менее достоверны. При подозрении на развитие ТЭЛА диагностический диапазон должен быть расширен, нужно проводить полную ультрасонографию, в том числе и дистальных вен. Согласно данным последних исследований, среди пациентов с ТЭЛА выявляемость тромбоза глубоких вен увеличилась с 22% (при проведении ультрасонографии только проксимальных сосудов) до 43% (при проведении полной ультрасонографии), но специфичность снизилась с 96 до 84%. Высокая специфичность положительного результата ультрасонографии проксимальных сосудов при ТЭЛА была подтверждена результатами большого исследования по отдаленным исходам, в котором 524 пациентам проводили ультрасонографию и компьютерную томографию (КТ) с несколькими датчиками. Чувствительность ультрасонографии при наличии ТЭЛА по данным КТ составила 39%, специфичность — 99%. Вероятность положительного результата ультрасонографии проксимальных сосудов при подозрении на развитие ТЭЛА выше у пациентов с симптомами и признаками поражения нижних конечностей, чем у пациентов без каких-либо признаков.

В последнее время больным с подозрением на развитие ТЭЛА для диагностики тромбоза глубоких вен рекомендуют проводить КТ-венографию, так как этот метод дает возможность комбинировать осмотр вен конечностей с КТ-ангиографией грудной клетки во время одной процедуры путем однократного внутривенного введения контрастного вещества. В последнем исследовании PIONEER II комбинирование КТ-венографии и КТ-ангиографии повысило чувствительность выявления ТЭЛА с 83 до 90%, а также и специфичность (~95%). Увеличение отрицательного прогностического значения было клинически незначимым. КТ-венография повышает частоту выявления только частично у пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА. При использовании данного метода больной подвергается определенной лучевой нагрузке, что следует учитывать, особенно у молодых женщин.

При проведении ультрасонографии среди пациентов с ТЭЛА тромбоз проксимальных глубоких вен был обнаружен в 20% случаев. Ультрасонография может использоваться как дополнительное исследование для снижения уровня ложных результатов (при проведении КТ с одним датчиком) и как альтернативный метод диагностики, если у пациента есть противопоказания к введению контраста или к облучению. Комбинирование КТ-ангиографии и КТ-венографии значительно увеличивает лучевую нагрузку.

#### **Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия**

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) — это проверенный метод диагностики при подозрении на

развитие ТЭЛА. Он безопасен, описано только несколько случаев аллергических реакций. Основной принцип этой методики основан на внутривенном введении крупных частиц альбумина, меченных технецием (Tc-99), которые блокируют небольшую часть легочных капилляров и позволяют оценить перфузию легких на тканевом уровне с помощью сцинтиграфии. Если есть обструкция ветвей легочных артерий, в капиллярное русло не будут поступать меченные частицы, и данные области останутся «холодными» на соответствующих изображениях. При определении перфузии исследуется также вентиляция с помощью таких индикаторов, как ксенон (Xe-133), Tc-99 в виде аэрозоля или микрочастиц углерода, меченных Tc-99. Дополнительное исследование вентиляции помогает определить гиповентиляцию, которая возникла в связи с гипоперфузией по причине реактивной вазоконстрикции (вентиляционно-перфузионное соотношение). В случае развития ТЭЛА в зоне гипоперфузии вентиляционный коэффициент остается в пределах нормы (вентиляционно-перфузионная диссоциация).

Стандартно изображения делают в 6 проекциях. Индикатор вентиляции, меченный Tc-99, одобрен для клинического использования в Европе (в отличие от США). Данный индикатор более предпочтителен, чем радиоактивные газы, так как он распространяется в бронхоальвеолярной системе с небольшим вымыванием радиоактивных веществ, что, в свою очередь, позволяет сделать снимки в нескольких проекциях, а также получить более четкое изображение состояния вентиляционно-перфузионного соотношения. Лучевая нагрузка при проведении сцинтиграфии легких с использованием 100 MBq крупных частиц альбумина, меченных Tc-99, составляет 1,1 mSv на среднестатистического человека согласно требованиям Международной комиссии по радиологической защите (ICRP), что значительно меньше, чем при проведении спиральной КТ (2–6 mSv). Для сравнения: лучевая нагрузка при проведении рентгенографии грудной клетки составляет 0,05 mSv.

Результаты проведения сцинтиграфии легких классифицируются согласно критериям Североамериканского исследования PIONEER на 4 категории: нормальные, низкая, средняя или высокая степень вероятности развития ТЭЛА. Критерии для подобной классификации до сих пор остаются предметом споров и пересмотров. Однако достоверность нормальных результатов сцинтиграфии легких была подтверждена в нескольких исследованиях по отдаленным результатам лечения, то есть антикоагулянтная терапия отменялась при нормальных результатах сцинтиграфии легких. Недавно это было подтверждено в большом рандомизированном исследовании по сравнению использования ВПС и КТ: у 247 (35%) пациентов результаты были в пределах нормы, только у 2 (0,8%) больных при проведении ультрасонографии был обнаружен тромбоз проксимальных глубоких вен и им была назначена антикоагулянтная терапия. У остальных 245 человек не отмечалось ни одного эпизода тромбозомболии в течение длительного времени.

Некоторые радиологи/рентгенологи согласны, что единичные сегментарные дефекты перфузии могут указывать на высокую степень вероятности развития ТЭЛА. Действительно, у 350 пациентов хотя бы с одним дефектом перфузии и с нормальным уровнем вентиляции положительное прогностическое значение составило 88% (95% ДИ 84–91%). Положительное прогностическое значение является весомым доказательством наличия ТЭЛА и основанием для начала длительной антикоагулянтной терапии у большинства больных.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

В исследовании PLOPED критерии были более строгие. Для подтверждения развития ТЭЛА требовалось обнаружение двух дефектов перфузии и более, и положительное прогностическое значение должно было быть выше. При анализе данных последнего исследования PLOPED II была подтверждена необходимость проведения ВПС для диагностики ТЭЛА. В некоторых центрах выполняют только перфузионную фазу данного исследования, а для определения состояния вентиляции проводят рентгенографию грудной клетки. Данной стратегии не следует придерживаться, если по результатам перфузионной стадии сцинтиграфии легких есть какие-то патологические изменения. Но данную методику можно проводить, если на рентгенограмме грудной клетки нет изменений, и любой дефект перфузии в этой ситуации будет расценен как диссоциация.

Частую результаты сцинтиграфии легких, указывающие на среднюю (недиагностируемую) степень вероятности развития ТЭЛА, подвергались критике в связи с тем, что требовалось проведение дальнейших диагностических исследований. Было предложено большое количество стратегий для устранения этой проблемы. Последние исследования подтвердили, что проведение однофотонной эмиссионной КТ повышает вероятность установления правильного диагноза и снижает частоту недиагностируемых случаев (со средней степенью вероятности). Однофотонная эмиссионная КТ позволяет также использовать автоматизированные алгоритмы определения развития ТЭЛА.

Нормальные показатели перфузии при проведении сцинтиграфии легких являются основанием для исключения диагноза ТЭЛА. Комбинация данных ВПС со средней степенью вероятности развития ТЭЛА и данных клинического обследования с низкой степенью вероятности также является основанием для исключения диагноза ТЭЛА. Данные ВПС с высокой степенью вероятности подтверждают диагноз ТЭЛА, однако при низкой степени клинической вероятности может потребоваться проведение дополнительных исследований, так как в этом случае положительное прогностическое значение ВПС будет ниже. При других комбинациях степени вероятности данных ВПС и степени клинической вероятности следует проводить дополнительные исследования.

### Компьютерная томография

В связи с последними изменениями в технологии проведения КТ-ангиографии изменилась и ее ценность для принятия решений при подозрении на развитие ТЭЛА. Два пересмотра техники проведения одноконтрастной спиральной КТ (ОСКТ) при подозрении на развитие ТЭЛА дали большие изменения в чувствительности (53–100%) и специфичности (73–100%) данного метода. При проведении двух больших клинических исследований чувствительность и специфичность ОСКТ составили 70 и 90% соответственно. Количество некачественных ангиограмм вследствие артефактов или недостаточного контрастирования легочных сосудов составило 5–8%. Поэтому отрицательный результат ОСКТ не является достаточным основанием для исключения диагноза ТЭЛА. В то же время при комбинации отрицательных результатов ОСКТ и венозной ультрасонографии у пациентов с невысокой степенью вероятности риск тромбоэмболии в первые 3 месяца составил 1% согласно отдаленным результатам исследования (2 шкалы). С началом использования мультidetекторной КТ с высоким пространственным и временным разрешением и качественным контрастированием артерий КТ-ангиография стала методикой выбора для получения изображения легочных сосудов при подозрении на

развитие ТЭЛА при стандартных клинических исследованиях. Данный метод позволяет визуализировать легочные артерии на сегментарном уровне. В ранних исследованиях чувствительность и специфичность КТ по отношению к ТЭЛА составляла 90%, однако согласно результатам большого исследования PLOPED II чувствительность мультidetекторной КТ (в основном 4 датчика) составила 83%, специфичность — 96%. Хотя в данном исследовании выбор диагностических критериев для установления диагноза ТЭЛА был раскритикован, особо было отмечено влияние клинической вероятности на прогностическую ценность результатов мультidetекторной КТ. У пациентов с низкой или средней степенью клинической вероятности развития ТЭЛА, согласно правилу Веллса, отрицательный результат КТ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (96 и 89% соответственно), в то время как у пациентов с высокой степенью клинической вероятности она составила только 60%. Положительная прогностическая ценность положительного результата КТ очень высока (92–96%) у пациентов со средней и высокой степенью клинической вероятности, но значительно ниже (58%) у больных с низкой степенью вероятности развития ТЭЛА. Поэтому врачи должны учитывать несоответствие между результатами клинического исследования и результатами мультidetекторной КТ.

При проведении последних 4 исследований ученые предложили использовать КТ как единственное диагностическое обследование для исключения диагноза ТЭЛА. В ходе исследования по выбору метода лечения, в котором принимали участие 756 пациентов, обратившиеся в приемное отделение с подозрением на развитие ТЭЛА, всем больным с высокой и низкой степенью клинической вероятности и с положительным результатом анализа ELISA были проведены ультрасонография и мультidetекторная КТ. Соотношение количества пациентов, у которых при проведении ультрасонографии был обнаружен тромбоз глубоких вен, и количества пациентов, у которых результат проведения мультidetекторной КТ оказался отрицательным, составило всего 3/324 (0,9%; 95% ДИ 0,3–2,7%).

В исследовании Christopher все больные были разделены на категории с вероятным развитием ТЭЛА согласно правилу Веллса и с положительным результатом анализа на определение D-димера. Им проводилась мультidetекторная КТ грудной клетки. Риск развития тромбоэмболии в первые 3 месяца среди 1505 пациентов, которым не проводилось лечение в связи с отрицательным результатом КТ, был низким (1,1%; 95% ДИ 0,6–1,9%). Результаты 2 рандомизированных контролируемых исследований оказались аналогичными. Согласно результатам Канадского исследования, в котором сравнивалась результативность проведения ВПС и КТ легких, только у 531 пациента с отрицательным результатом КТ был обнаружен тромбоз глубоких вен и только у одного больного было отмечено развитие тромбоэмболии. Следовательно, риск развития тромбоэмболии в первые 3 месяца составил 1,5% (95% ДИ 0,8–2,9%) при использовании только КТ.

В Европейском исследовании проводилось сравнение двух методов — определения содержания D-димера и мультidetекторной КТ без проведения ультрасонографии нижних конечностей. При анализе полученных данных риск развития тромбоэмболии в течение первых 3 месяцев составил 0,3% (95% ДИ 0,1–1,2%) среди 527 пациентов, которым не проводилось лечение в связи с отрицательным результатом проведенных исследований. Исходя из этого, можно предположить, что отрицательный результат мультidetекторной КТ является адекватным критерием для исключения

диагноза ТЭЛА у пациентов с низкой степенью клинической вероятности ее развития. В то же время больным с отрицательным результатом КТ и высокой степенью клинической вероятности следует дополнительно провести ультразвунографию или ВПС легких и ангиографию легочных сосудов. Наличие ТЭЛА на сегментарном или на более проксимальном уровне по данным КТ является адекватным подтверждением наличия ТЭЛА у пациентов с низкой степенью клинической вероятности. Так как положительная прогностическая ценность результатов мультidetекторной КТ у пациентов с низкой степенью клинической вероятности низкая (58% согласно результатам исследования PLOPED II), следует проводить дополнительные диагностические исследования. Вследствие того, что специфичность и положительная прогностическая ценность мультidetекторной КТ зависят не только от степени клинической вероятности, но также и от наличия тромба на более проксимальном уровне, дополнительное исследование должно проводиться среди пациентов с низкой степенью вероятности и тромбом на сегментарном уровне (в течение периода лечения следует провести КТ для исключения наличия тромба в долевой артерии или в легочном стволе).

Велись споры о роли КТ-венографии как дополнительного метода исследования при проведении КТ-ангиографии грудной клетки для диагностики ТЭЛА. Согласно результатам исследования PLOPED II, чувствительность КТ-ангиографии и КТ-венографии составила 90%, тогда как чувствительность только КТ-ангиографии — 83%. Однако польза от проведения КТ-венографии невелика — у 14 дополнительно обследованных пациентов из 824 была определена ТЭЛА. Это увеличило отрицательную прогностическую ценность только на 2% (97 по сравнению с 95%). По сравнению с КТ-ангиографией грудной клетки применение КТ-венографии вместе с клиническим исследованием значительно не влияет на прогноз. Необоснованность клинического использования КТ-венографии в данной ситуации подтверждается результатами исследований. Кроме того, КТ-венография увеличивает лучевую нагрузку, особенно в области малого таза. Объем облучения органов малого таза зависит от протокола проведения КТ-венографии, который использовался. Так, при использовании КТ с одним датчиком доза облучения на грудной клетке составила 2,2 mSv, а в области малого таза — 2,5 mSv, что в 2 раза превышает дозу облучения при ВПС. При проведении КТ-венографии доза облучения половых желез в два раза превышает таковую при проведении только КТ-ангиографии. Интересно отметить, что по данным анализа в подгруппе пациентов (711 человек), которым проводили и ультразвунографию и КТ-венографию, конкордантность результатов составила 95,5%.

Другим предметом дискуссии является клиническая значимость наличия субсегментарной ТЭЛА, то есть единичного субсегментарного тромба при проведении КТ с несколькими датчиками. Данное состояние обнаруживается у 1–5% пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА. Действительно, положительная прогностическая ценность такого результата мала. Данные проведенных исследований показывают, что эти пациенты не подвергаются антикоагулянтной терапии, и у них не отмечаются эпизоды тромбозов в дальнейшем. В данной ситуации следует провести ультразвунографию для того, чтобы убедиться, что у больного нет тромбоза глубоких вен, требующего назначения соответствующего лечения. Четких рекомендаций для подобной ситуации нет (пациент с изолированной субсегментарной

ТЭЛА и без тромбоза глубоких вен) по причине маловероятности получения достоверных результатов.

Проведение КТ с одним датчиком и КТ с несколькими датчиками позволяет визуализировать тромб на сегментарном уровне. Результаты исследований могут расцениваться как адекватное обоснование диагноза ТЭЛА. На данном этапе остается невыясненным, является ли необходимым лечение пациента с изолированной субсегментарной ТЭЛА без тромбоза глубоких вен. У больных с низкой степенью клинической вероятности развития ТЭЛА и отрицательным результатом проведенной КТ с одним датчиком и ультразвунографии можно исключить диагноз ТЭЛА. При использовании КТ с несколькими датчиками дополнительных исследований можно не проводить.

### Ангиография легочных сосудов

Ангиографию легочных сосудов проводят с 1960 года. До настоящего времени эта методика была усовершенствована. Эра цифровой субтракционной ангиографии изменила качество получаемого изображения. Диагностические критерии для установления диагноза ТЭЛА были определены еще 40 лет назад. К ним относится прямое доказательство наличия тромба — дефект наполнения или «ампутация» (отсутствие) ветви легочной артерии. С помощью прямой ангиографии можно визуализировать тромб размером 1–2 мм на субсегментарном уровне. На этом уровне существуют некоторые расхождения. Косвенными признаками наличия ТЭЛА являются замедленный ток контраста, местная гипоперфузия и отсроченный или сниженный венозный ток, но они, к сожалению, не подтверждены и поэтому не являются диагностическими.

Для измерения степени обструкции просвета сосуда в Европе используется шкала Миллера, в США — шкала Волша. В настоящее время в связи с развитием и усовершенствованием КТ-ангиографии легочных сосудов прямая ангиография с введением контраста в легочные артерии практически не используется.

Ангиография легочных сосудов — это инвазивный метод, который не лишен опасностей. Уровень смертности при проведении ангиографии легочных сосудов составляет 0,2% (95% ДИ 0–0,3%) согласно проведенному анализу данных 5696 пациентов. Случаи смерти при проведении ангиографии легочных сосудов были зафиксированы среди пациентов с гемодинамическими нарушениями или острой дыхательной недостаточностью. Ранее ангиография легочных сосудов была «золотым стандартом» при диагностике ТЭЛА, но в данный момент неинвазивная КТ-ангиография предоставляет такие же или даже лучшие данные. До недавнего времени для диагностики дисфункции правого желудочка вследствие ТЭЛА использовалась вентрикулография правого желудочка, в настоящее время она замещена эхокардиографией (ЭхоКГ) и определением биомаркеров. Более того, при проведении стандартной ангиографии легочных сосудов возрастает риск развития местного кровотечения, если требуется проведение тромболитической терапии с ТЭЛА. Если проводится ангиография, следует зафиксировать гемодинамические показатели давления в легочной артерии.

В заключение следует указать, что, ангиография легочных сосудов — это надежный, но инвазивный метод исследования. Проведение его необходимо, если результаты выполненных неинвазивных методов исследования неоднозначны. Если проводится ангиография, следует обязательно зафиксировать гемодинамические показатели.

**Таблица 7. Диагностическая ценность трех групп эхокардиографических признаков, которые указывают на наличие ТЭЛА у больных с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них**

Показатель	Пациенты без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (n=46)			Пациенты с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=54)		
	критерии перегрузки правого желудочка	признак «60/60»*	признак МакКоннела	критерии перегрузки правого желудочка	признак «60/60»	признак МакКоннела
Специфичность, %	78	100	100	21	89	100
Чувствительность, %	81	25	19	80	26	20
Прогностическая ценность положительного результата, %	90	100	100	65	82	100
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	64	37	35	36	40	40

Примечание: \* — уменьшение времени выброса правого желудочка до 60 миллисекунд при уменьшении градиента давления трехстворчатого клапана  $\leq 60$  мм рт. ст.

**Эхокардиография**

У 25% пациентов с ТЭЛА при проведении ЭхоКГ или КТ обнаруживается расширение правого желудочка. Наличие данных изменений очень важно при определении риска. Эхокардиографические критерии диагностики ТЭЛА отличаются в разных исследованиях, они обычно основываются на скорости тока при недостаточности трехстворчатого клапана и на измерении правого желудочка. В виду того, что чувствительность данного метода составляет 60–70%, отрицательный результат не исключает диагноз ТЭЛА. С другой стороны, признаки перегрузки правого желудочка или его дисфункции могут возникать вследствие сопутствующих заболеваний сердца или дыхательной системы при отсутствии ТЭЛА. Данные, которые подтверждают специфичность результатов ЭхоКГ, ограничены. Были отобраны три группы эхокардиографических критериев, которые могут использоваться для диагностики ТЭЛА. В исследовании принимали участие 100 пациентов с симптомами, 62% из них были отобраны в отделение интенсивной терапии. Критерии диагностики, которые основывались либо на нарушении выброса из правого желудочка, либо на снижении сократительной способности свободной его стенки по сравнению с верхушкой (признак МакКоннела), обладали более высокой прогностической ценностью, несмотря на существующие сердечно-сосудистые заболевания (табл. 7). Для недопущения ложного диагноза ТЭЛА у пациентов с гипо- или акинезией свободной стенки правого желудочка вследствие его инфаркта (что может иметь сходство с признаком МакКоннела) следует обращать внимание на эхокардиографические признаки, указывающие на перегрузку давлением. Доплерография используется для получения индексов продуктивности работы миокарда. Чувствительность данного метода составляет 85–92%, специфичность — 78–92% для ТЭЛА, однако эти данные ограничены.

Не следует проводить ЭхоКГ как часть элективной диагностической стратегии у пациентов со стабильной гемодинамикой с подозрением на ТЭЛА.

У больных с высокой степенью вероятности ТЭЛА, с шоковым состоянием или гипотензией отсутствие эхокардиографических признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка практически исключает диагноз ТЭЛА как причину гемодинамической нестабильности. Также проведение ЭхоКГ может помочь в дифференциальной диагностике причин шокового состояния, в определении тампонады сердца, острой дисфункции клапанов, острого инфаркта миокарда или гиповолемии. Наличие четких признаков перегрузки давлением или дисфункции правого желудочка у пациента с гемодинамическими нарушениями с подозрением на развитие ТЭЛА является показанием для активного проведения лечения. В некоторых исследованиях такое лечение назначали пациентам с высокой степенью

клинической вероятности, шоковым индексом  $>1$  (частота сердечных сокращений/систолическое артериальное давление), признаками дисфункции правого желудочка. В течение первых 30 дней проведения этих мероприятий были получены приемлемые результаты.

В особых случаях следует провести поиск венозных тромбов в проксимальных венах с помощью компрессионной ультрасонографии и эмболов в легочных артериях — с помощью трансэзофагеальной ЭхоКГ. Действительно, в связи с возможностью развития билатеральной центральной тромбоэмболии у пациентов с гемодинамически значимой ТЭЛА для подтверждения диагноза следует проводить трансэзофагеальную ЭхоКГ. Также у 4–18% пациентов с острой формой ТЭЛА с помощью трансторакальной ЭхоКГ можно обнаружить тромб в правом отделе сердца.

Если больной с подозрением на развитие ТЭЛА находится в критическом состоянии, следует провести ЭхоКГ у его постели для принятия решения по поводу лечения. В случае отсутствия у пациента в шоковом состоянии или с гипотензией эхокардиографических признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка можно исключить ТЭЛА как причину гемодинамических нарушений. Основной задачей эхокардиографического исследования у пациентов с низкой степенью риска является сортировка их на категории с низкой и средней степенью вероятности.

**Диагностические стратегии**

При поступлении больного в стационар для выяснения диагностической стратегии следует сразу же определить степень риска развития у него ТЭЛА. Распространенность ТЭЛА среди пациентов с подозрением на ее развитие по данным последних исследований составляет 10–35%. Ангиография легочных сосудов — это дорогостоящий инвазивный метод, результаты которого иногда трудно поддаются интерпретации. Поэтому в настоящее время используются комбинации различных неинвазивных методов: клиническое обследование, определение концентрации D-димера в плазме, ультрасонография нижних конечностей, ВПС легких, КТ вместо ангиографии. Данная стратегия применяется в отношении пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА, находящихся в приемном отделении или в стационаре. В одном исследовании при отмене антикоагулянтной терапии на основании данных диагностических исследований при подозрении на развитие ТЭЛА повысилось число случаев венозной тромбоэмболии и внезапной смерти в течение первых 3 месяцев. Подход к выбору стратегии диагностики при подозрении на развитие ТЭЛА может быть разным в зависимости от возможностей местной лаборатории. В таблице 8 указана необходимая информация для создания альтернативных, базирующихся на признаках, диагностических стратегий.

**Высокий риск развития ТЭЛА**

При возникновении у больного шока и гипотензии высока вероятность развития ТЭЛА. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с кардиогенным шоком, нарушением работы клапанов, тампонадой сердца и расслоением аорты. Наиболее приемлемым методом первичной диагностики является ЭхоКГ, которая демонстрирует косвенные признаки острой гипертензии в легочной артерии и перегрузку правого желудочка (если ТЭЛА является причиной данных гемодинамических нарушений). Иногда при проведении трансторакальной ЭхоКГ можно обнаружить транзит тромба через правые отделы сердца, возможна визуализация тромба в легочной артерии. Если состояние пациента нестабильное или нет возможности проведения каких-либо других исследований, диагноз ТЭЛА может быть установлен на основании косвенных признаков, обнаруженных с помощью ЭхоКГ. При стабилизации состояния больного благодаря проведению поддерживающей терапии, следует установить точный диагноз. При наличии тромба в малом круге кровообращения метод КТ может подтвердить диагноз. Не рекомендуется проводить стандартную ангиографию легочной артерии в связи с высоким риском летального исхода, а также повышением риска развития кровотечений (вследствие тромболизиса).

**Маловероятное развитие ТЭЛА**

*Стратегия, основанная на проведении КТ-ангиографии.* КТ-ангиография в последнее время стала основным методом визуализации легочной артерии при подозрении на

**Таблица 8. Диагностические критерии ТЭЛА для пациентов без шока или гипотензии (невысокий риск ТЭЛА) в соответствии с клинической вероятностью**

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ТЭЛА		
	низкая	средняя	высокая
<b>Исключение ТЭЛА</b>			
Ангиография легочных сосудов	+	+	+
<b>D-димер</b>			
Негативный результат, высокая чувствительность	+	+	–
Негативный результат, средняя чувствительность	+	–	–
<b>ВПС</b>			
Обычное сканирование легких	+	+	+
Недиагностическое сканирование легких*	+	–	–
Недиагностическое сканирование легких* и негативная проксимальная компрессионная венозная ультрасонография	+	+	±
<b>КТ грудной клетки</b>			
КТ с одним датчиком и негативная проксимальная компрессионная венозная ультрасонография	+	+	±
Мультидатчиковая КТ	+	+	±
<b>Подтверждение ТЭЛА</b>			
Визуализация ТЭЛА посредством ангиографии легких	+	+	+
Высокая вероятность при ВПС	±	+	+
Выявление глубокого венозного тромбоза посредством компрессионной венозной ультрасонографии	+	+	+
<b>Ангиография грудной клетки</b>			
Одно- или мультidetекторная спиральная КТ сегментарных ветвей	±	+	+
Одно- или мультidetекторная спиральная КТ субсегментарных ветвей	±	±	±

Примечание: \* — низкая или средняя вероятность выявления ТЭЛА при сканировании легких согласно классификации PLOPED.

развитие ТЭЛА. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких также используется, но реже в связи с большим количеством неоднозначных результатов. Так как у большинства пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА диагноз не подтверждается, не следует проводить КТ-ангиографию как метод диагностики первого звена. Первым логическим шагом в диагностике ТЭЛА при поступлении больного в приемное отделение является клиническое обследование и измерение уровня D-димера в плазме крови. При этом почти у 30% пациентов диагноз ТЭЛА исключается, риск развития тромбоэмболических событий в течение первых 3 месяцев составляет 1%. Не следует проводить измерение уровня D-димера у больных с высоким риском ТЭЛА в связи с отрицательной прогностической ценностью данного анализа для данной группы пациентов. Также не следует проводить этот анализ у госпитализированных пациентов, так как для достижения отрицательного результата требуется длительное лечение. В большинстве медицинских центров проведение КТ с несколькими датчиками является методом диагностики второго звена у больных с повышенным уровнем D-димера и методом диагностики первого звена — у пациентов с высокой степенью клинической вероятности развития ТЭЛА. Проведение КТ с одним или с несколькими датчиками является диагностически положительным, если визуализируется тромб на сегментарном уровне легочной артерии. Отрицательный результат мультидатчиковой КТ является достаточным основанием для исключения диагноза ТЭЛА.

Для исключения диагноза ТЭЛА кроме КТ с одним датчиком следует также проводить ультрасонографию. Отмечались ложноотрицательные результаты КТ с одним датчиком и КТ с несколькими датчиками у пациентов с высокой степенью клинической вероятности. Такая ситуация встречается не так часто, и риск развития тромбоэмболических событий в течение первых 3 месяцев у таких пациентов низкий. Поэтому мнения о необходимости проведения данных методов у них противоречивы.

*Ультрасонография нижних конечностей.* Роль ультрасонографии нижних конечностей до сих пор дискутируется. Проведение ее является обязательным при КТ с одним датчиком в связи с низкой чувствительностью последней. С помощью ультрасонографии визуализируют тромбоз глубоких вен у пациентов с отрицательным результатом КТ с одним датчиком. Сегодня большинство медицинских центров оборудовано КТ с несколькими датчиками. Согласно данным нескольких современных исследований, отрицательный результат КТ с несколькими датчиками исключает диагноз ТЭЛА у пациентов с низкой степенью клинической вероятности. Тем не менее, проведение ультрасонографии может оказаться полезным и при использовании КТ с несколькими датчиками. Ультрасонография позволяет визуализировать тромбоз глубоких вен у 30–50% пациентов с ТЭЛА. Обнаружение тромбоза проксимального отдела глубоких вен у больных с подозрением на развитие ТЭЛА является показанием к назначению антикоагулянтной терапии (без последующего обследования). Ультрасонографию проводят при наличии противопоказаний к КТ: почечной недостаточности, аллергии на контрастное вещество. Специфичность ультрасонографии для ТЭЛА без проведения КТ с одним датчиком низкая. Ультрасонография используется для стратификации риска, так как наличие тромбоза проксимального отдела глубоких вен повышает риск развития повторной венозной тромбоэмболии у пациентов с ТЭЛА.

*Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия.* В медицинских центрах, где есть возможность проведения ВПС легких,

## РЕКОМЕНДАЦИИ

данный метод — наиболее приемлемый для пациентов с повышенной концентрацией D-димера и противопоказаниями к проведению КТ. ВПС используется приблизительно у 30–50% пациентов, которые находятся в приемном отделении с подозрением на развитие ТЭЛА. Если брать в расчет степень клинической вероятности, то количество пациентов с неоднозначными результатами исследования уменьшается. Отрицательная прогностическая ценность комбинации этих исследований уменьшается в случае отсутствия тромбоза глубоких вен по данным ультрасонографии. В одном из исследований у 24% пациентов при проведении данной комбинации исследований был исключен диагноз ТЭЛА, и риск развития тромбоэмболических эпизодов в течение первых 3 месяцев составил 1,7%. В другом исследовании при комбинации методов диагностики (измерение уровня D-димера, ультрасонография, ВПС и клиническое обследование) у 89% пациентов был подтвержден или исключен диагноз ТЭЛА. В рандомизированном исследовании проводилось сравнение двух диагностических стратегий. Согласно полученным данным, можно назначать лечение, основываясь на результатах сцинтиграфии легких, ультрасонографии (при поступлении и повторно — через 1 неделю у отдельных пациентов) и клинического обследования (без ангиографии легочной артерии или КТ). Только у 6 из 611 пациентов (1%; 95% ДИ 0,5–2,1%), у которых был исключен диагноз ТЭЛА, впоследствии развилась венозная тромбоэмболия. Результативность повторно проведенной ультрасонографии очень низкая (1 случай тромбоза глубоких вен на 78 обследований).

**Эхокардиография.** Проведение ЭхоКГ не играет главной роли в диагностике ТЭЛА. Действительно, данный метод обладает низкой чувствительностью (60–70%), и отрицательный результат не исключает диагноз ТЭЛА. Специфичность ЭхоКГ для ТЭЛА составляет 90%. Наличие эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка у пациентов со средней или высокой степенью клинической вероятности развития ТЭЛА теоретически повышает вероятность подтверждения данного диагноза. Для большинства врачей необходимы более четкие признаки наличия тромба в сосудах нижних конечностей или в легочной артерии для подтверждения диагноза перед назначением антикоагулянтной терапии. Основной задачей ЭхоКГ является стратификация риска среди пациентов с маловероятным развитием ТЭЛА.

### «Пробелы» в диагностике

Несмотря на значительный прогресс, в диагностике ТЭЛА существует несколько «пробелов». Диагностическая ценность и клиническая значимость единичного субсегментарного дефекта, обнаруженного при КТ с несколькими датчиками, до сих пор дискутируется. Вопросы о диагностических стратегиях и лечении следует решать индивидуально. В связи с тем, что были зафиксированы случаи ложноотрицательных результатов КТ с несколькими датчиками среди пациентов с высокой степенью клинической вероятности, остается неясным, следует ли проводить данным больным дальнейшие исследования. В частности, ангиография легочных артерий не является более «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА. Соотношение цена/качество ультрасонографии для пациентов с подозрением на развитие ТЭЛА должно быть уточнено.

### Прогностическая оценка

#### Клиническая оценка состояния гемодинамики

**Гипотензия и шоковое состояние.** Недавно была пересмотрена прогностическая значимость шока и гипотензии при

ТЭЛА. Большинство данных получено из обзорных исследований ICOPER и MAPPET (прогноз и лечение эмболии легочной артерии). По результатам исследования ICOPER, уровень смертности в течение первых 90 дней составил 52,4% (95% ДИ 43,3–62,1%) у больных с систолическим артериальным давлением (САД) менее 90 мм рт. ст. по сравнению с 14,7% (95% ДИ 13,3–16,2%) у пациентов с нормальным давлением. Согласно данным исследования MAPPET, системная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст. или снижение САД на 40 мм рт. ст. в течение 15 минут) связано со значительно меньшим риском смерти по сравнению с шоковым состоянием (внутригоспитальная смертность 15,2 против 24,5% соответственно). Однако уровень смертности по-прежнему остается высоким, что оправдывает классифицирование больных на категории с высоким (требующих агрессивного лечения) и низким уровнем риска.

У пациентов с ТЭЛА могут возникнуть синкопальное состояние и сердечный приступ. В большинстве случаев данное событие развивается при постоянной системной гипотензии и шоке, которые являются признаками высокого риска. У больных, которые сразу же приходят в себя и их САД стабилизируется, оценивание степени риска должно основываться на данных анамнеза. Следует принимать во внимание степень дисфункции правого желудочка и наличие эмболии вследствие флотирующего тромба в правых отделах сердца или в проксимальном отделе вен нижних конечностей.

Таким образом, шок и гипотензия — главные признаки высокого риска ранней смерти при развитии острой ТЭЛА.

#### Показатели дисфункции правого желудочка

**Эхокардиография.** У 25% пациентов с ТЭЛА при проведении ЭхоКГ можно обнаружить некоторые изменения. Согласно мета-анализу, риск смерти при ТЭЛА в 2 раза выше у пациентов с эхокардиографическими признаками дисфункции правого желудочка. В 2 из 7 исследований проводилась оценка риска у пациентов с нормальным АД и ТЭЛА. У данных пациентов чувствительность к дисфункции правого желудочка составляет 56–61% и при этом увеличивается уровень ранней смертности, связанной с ТЭЛА. Очень важно отметить, что у пациентов с нормальными показателями ЭхоКГ был хороший исход лечения, и уровень внутригоспитальной смертности, связанной с ТЭЛА, составил менее 1% в большинстве исследований.

К сожалению, ЭхоКГ-признаки дисфункции правого желудочка, а именно дилатация правого желудочка, гипокинез, увеличение соотношения диаметров левого и правого желудочков и увеличение скорости выброса при регургитации трехстворчатого клапана, в разных исследованиях не одинаковы. Так как нет универсального определения дисфункции правого желудочка, только полностью нормальный результат ЭхоКГ можно расценивать как показатель низкого уровня риска развития ТЭЛА. Это очень важно, потому что в некоторых исследованиях наличие эхокардиографических признаков перегрузки давлением правого желудочка (повышение пикового градиента недостаточности трехстворчатого клапана и уменьшение времени ускорения кровотока в правом желудочке) считают достаточным для того, чтобы классифицировать больного в группу пациентов с дисфункцией правого желудочка. Также с помощью ЭхоКГ можно определить два специфических показателя, каждый из которых удваивает риск развития ТЭЛА, — шунт справа налево через открытое овальное окно и наличие тромба в правых отделах сердца.

**Компьютерная томография.** Контрастная несинхронизированная с ЭКГ спиральная КТ используется как ангиография

легочной артерии. Она позволяет оценить соотношение размеров правого и левого желудочков, но не дает четкой информации о функции правого желудочка. При проведении КТ с одним датчиком определение длины малой оси правого и левого желудочков требует измерения относительной поперечной плоскости грудной клетки. Соотношение правый желудочек/левый желудочек (ПЖ/ЛЖ) > 1 было обнаружено у 58% пациентов из 120 больных в стабильном состоянии с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, по отношению к уровню смертности в течение первых 30 дней положительная прогностическая ценность составила 10% (95% ДИ 2,9–17,4%). Комбинация соотношения ПЖ/ЛЖ > 1 и индекса обструкции сосудов (данные КТ) > 40% увеличивает положительную прогностическую ценность для уровня смертности в течение первых 30 дней до 18,8%. Прогностическая ценность соотношения ПЖ/ЛЖ < 1 для благоприятного исхода составила 100% (95% ДИ 94,3–100%).

В двух испытаниях обследования проводились с помощью КТ с 16 датчиками. Согласно полученным данным, соотношение ПЖ/ЛЖ составило > 0,9 (изображение 4 камер, несинхронизированное с ЭКГ), что оказалось несколько больше, чем измеренные оси у пациентов с ТЭЛА с плохим прогнозом. В другом исследовании с участием 431 пациента соотношение ПЖ/ЛЖ составило > 0,9 у 64% больных с ТЭЛА, отрицательная прогностическая ценность и положительная прогностическая ценность по отношению к уровню смертности в течение первых 30 дней составили 92 и 15,6% соответственно. Риск смерти в течение первых 30 дней при соотношении ПЖ/ЛЖ > 0,9 составил 5,17 (95% ДИ 1,63–16,35;  $p=0,005$ ) после учета таких факторов риска, как пневмония, рак, ХОЗЛ и пожилой возраст.

После того как во внимание были приняты результаты исследований на небольших группах пациентов, большинство ученых пришли к выводу, что КТ помогает провести стратификацию риска у больных с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. Наибольшая ценность данного метода — это выявление пациентов с низким уровнем риска (в связи с отсутствием дилатации правого желудочка). Другие индексы, которые можно определить при проведении КТ (форма межжелудочковой перегородки, размеры легочной артерии, индекс обструкции сосудов), не имеют такой прогностической ценности.

**Мозговой натрийуретический пептид.** Дисфункция желудочка связана с увеличением растяжения миокарда, что ведет к увеличению секреции натрийуретического пептида (BNP). Существует предположение, что при острой ТЭЛА уровень BNP или N-терминального про-натрийуретического пептида (NT-proBNP) отображает тяжесть ее течения и тяжесть гемодинамической декомпенсации. Последние исследования показали, что содержание BNP и NT-proBNP можно использовать как дополнительные прогностические показатели.

Хотя повышенное содержание BNP и NT-proBNP связано с худшим прогнозом, положительная прогностическая ценность данного исследования очень низкая (12–26%). С другой стороны, низкое содержание BNP и NT-proBNP используется как показатель хорошего прогноза для показателей ранней смертности и осложненного течения (отрицательная прогностическая ценность 94–100%).

**Другие показатели дисфункции правого желудочка.** Расширение яремной вены у пациентов с ТЭЛА можно расценивать как показатель дисфункции правого желудочка, если нет признаков тампонады сердца или опухоли средостения. Другие клинические признаки, такие как шум

при регургитации в правое предсердие и ритм галопа, более субъективны и поэтому менее показательны. Изменения на ЭКГ, указывающие на нарушение в правом желудочке, инверсию зубца Т в отведениях V1–V4, зубец QR в отведении V1, классическую модель S1Q3T3 и признаки полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса можно использовать для диагностики дисфункции правого желудочка, однако у этих показателей ограниченная чувствительность. Катетеризация правых отделов сердца позволяет непосредственно оценить давление при наполнении правого желудочка и объем сердечного выброса, однако не рекомендуется использовать данный метод для стратификации риска при остром течении ТЭЛА.

Таким образом, нарушение работы правого желудочка связано с увеличением риска ранней смерти при остром течении ТЭЛА. Возможность прогностической оценки признаков нарушения работы правого желудочка ограничена в связи с отсутствием универсальных критериев (в некоторых исследованиях они расцениваются как изолированные показатели гипертензии в легочной артерии).

### Маркеры поражения миокарда

**Сердечные тропонины.** При вскрытии у пациентов, которые скончались в связи с массивной ТЭЛА, был обнаружен трансмуральный инфаркт миокарда при интактных венечных артериях. Согласно данным нескольких исследований, у больных с ТЭЛА зафиксировано повышение уровня сердечных тропонинов, что связано с ухудшением прогноза. Источником этих маркеров не всегда был миокард правого желудочка.

В более ранних исследованиях положительный результат анализа на тропонин Т (> 0,1 нг/мл) был зафиксирован у 0–35 и 50% пациентов с немассивной, субмассивной и массивной формами ТЭЛА соответственно. Повышение содержания тропонина Т было связано с увеличением уровня внутригоспитальной смертности до 44% по сравнению с 3% среди пациентов с отрицательным результатом данного анализа (относительный риск [ОР] 15,2; 95% ДИ 1,2–190,4). В другом исследовании повышение уровней тропонина Т и тропонина I было связано с уровнем внутригоспитальной смертности и развитием осложнений. Увеличение внутригоспитальной смертности зафиксировано также среди больных ТЭЛА с нормальным АД при граничном содержании тропонина Т 0,01 нг/мл (ОР 21,0; 95% ДИ 1,2–389,0). Через 6–12 часов после поступления в стационар следует проводить повторное определение уровня сердечных тропонинов, так как первоначальный отрицательный результат может измениться. При анализе данных, полученных при проведении большого терапевтического исследования 458 пациентов с субмассивной формой ТЭЛА, у 13,5% из них обнаружено повышение уровня тропонина I (> 0,5 нг/мл), который измерялся в течение 24 часов после поступления.

Увеличение содержания сердечных тропонинов было связано с повышением риска смерти в течение первых трех месяцев в 3,5 раза (95% ДИ 1–11,9). Повышение уровня тропонина I до 23 мг/л (что соответствует развитию инфаркта миокарда) было зафиксировано у 3,5% пациентов (95% ДИ 2–5,6). В большинстве исследований положительной и отрицательной прогностической ценности повышенное содержания сердечных тропонинов в отношении ранней смертности, связанной с ТЭЛА, составляющей 12–44%, имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность (99–100%). Последний мета-анализ данных показал, что увеличение содержания сердечных тропонинов в крови в подгруппе пациентов со стабильной

## РЕКОМЕНДАЦИИ

гемодинамикой связано с повышением уровня смертности (ОР 5,9; 95% ДИ 2,7–12,9).

**Новые маркеры повреждения миокарда.** Есть данные о прогностической ценности других биомаркеров повреждения миокарда для пациентов с острым течением ТЭЛА. Миокардиальный белок, связывающий жирные кислоты, является более ранним, чем тропонин или миоглобин, маркером повреждения миокарда. Его определение используется для стратификации риска при развитии ТЭЛА. Содержание миокардиального белка, связывающего жирные кислоты, >6 нг/мл имеет положительную и отрицательную прогностическую ценность в отношении ранней смерти — 23–37 и 96–100% соответственно.

**Комбинация маркеров повреждения миокарда и нарушения работы правого желудочка.** Одновременное определение содержания тропонина и NT-proBNP помогает более четко стратифицировать риск у пациентов с нормальным АД с подозрением на развитие ТЭЛА. Уровень смертности в первые 40 дней в группе больных с повышенным уровнем сердечных тропонинов и NT-proBNP составил 30%; у пациентов с изолированным повышением NT-proBNP — 3,7%. Низкий уровень содержания этих маркеров является показателем хорошего прогноза.

Еще одной диагностической стратегией является комбинация определения уровня сердечных тропонинов и проведения ЭхоКГ. В одном из исследований содержание тропонина I >0,1 нг/л и соотношение ПЖ/ЛЖ >0,9 было связано с увеличением уровня смертности в первые 30 дней до 38%. Отсутствие признаков повреждения миокарда и нарушения работы правого желудочка гарантировало благоприятный прогноз.

К сожалению, современные данные не позволяют определить граничное содержание маркеров, которые можно было бы использовать для принятия решений в отношении дальнейшей стратегии. В настоящее время проводится большое рандомизированное исследование по оценке преимуществ проведения тромболизиса у пациентов с нормальным АД, эхокардиографическими признаками нарушения работы правого желудочка и повышенным содержанием сердечных тропонинов.

Таким образом, повреждение миокарда у пациентов с ТЭЛА можно обнаружить с помощью определения уровня сердечных тропонинов Т и I. Положительные результаты данных анализов связаны со средним риском ранней смерти при остром течении ТЭЛА. Прогностическая оценка признаков повреждения миокарда ограничена в связи с отсутствием универсальных критериев. Одновременное определение новых маркеров повреждения миокарда и маркеров нарушения работы правого желудочка может помочь в стратификации риска для пациентов с острым течением ТЭЛА.

### Дополнительные маркеры риска

**Стандартные клинические лабораторные исследования.** При проведении стандартных клинических исследований несколько показателей имеют прогностическую ценность для пациентов с ТЭЛА. Некоторые из них больше связаны с ранее наблюдаемыми у отдельных больных состояниями и сопутствующими заболеваниями, чем с тяжестью течения ТЭЛА. Например, в исследовании ICOPER возраст более 70 лет, наличие онкологических заболеваний, застойной сердечной недостаточности и ХОЗЛ рассматривались как прогностические факторы. Было изучено несколько других данных стандартных клинических исследований и предложены шкалы риска на основании

этих показателей. Некоторые шкалы используются для выявления пациентов с низким уровнем риска, являющихся кандидатами на раннюю выписку и амбулаторное лечение, другие шкалы используются для выявления пациентов с высоким риском, которым необходимо проведение интенсивной терапии.

Женевская прогностическая шкала — это восьмибальная система, в которой учитывается 6 показателей неблагоприятного исхода: наличие рака, гипотензии (100 мм рт. ст.) — 2 балла каждый; наличие сердечной недостаточности, предшествующего тромбоза глубоких вен, артериальной гипоксемии (PaO<sub>2</sub> < 8кПа), доказанного с помощью ультразвукового исследования тромбоза глубоких вен — 1 балл каждый показатель. Мужской пол, тахикардия, гипотермия, нарушение сознания и низкая сатурация являются также клиническими прогностическими показателями и используются в клинической модели для оценки риска. В этой шкале риска используются 11 клинических показателей для распределения пациентов на 5 степеней риска по отношению к уровню смертности в течение первых 30 дней (начиная с самой низкой степени и заканчивая самой высокой) (табл. 9).

Повышение уровня сывороточного креатинина также имеет прогностическую ценность у пациентов с острым течением ТЭЛА. В другом исследовании уровень D-димера менее 1500 нг/л имел 99% отрицательную прогностическую ценность в отношении уровня смертности в течение первых 3 месяцев.

Таким образом, для прогнозирования при острой форме ТЭЛА можно использовать большое количество данных стандартных клинических исследований. Для окончательной стратификации риска следует принимать во внимание предшествующие факторы риска.

### Стратегия проведения прогностической оценки

Прогностическая оценка необходима не только для установления диагноза, но и для стратификации риска и принятия решения относительно проводимой терапии. Стратификация риска осуществляется поэтапно: она начинается с клинической оценки гемодинамического состояния и продолжается с помощью лабораторных исследований.

Высокий риск развития ТЭЛА устанавливается при наличии шока или постоянной артериальной гипотензии (САД < 90 мм рт. ст., снижение АД > 40 мм рт. ст. за 15 минут; если она не вызвана аритмией, гиповолемией или сепсисом)

**Таблица 9. Определение предикторов 30-дневной смертности при острой ТЭЛА**

Показатель	Баллы
Возраст	1 балл на каждый год жизни
Мужской пол	10
Онкологическое заболевание	30
Сердечная недостаточность	10
Хронические заболевания легких	10
Частота сердечных сокращений более 110 в минуту	20
САД менее 100 мм рт. ст.	30
Частота дыхания 30 в минуту или более	20
Температура тела менее 36°C	20
Дезориентация, летаргия, ступор, кома	60
Сатурация кислорода в крови менее 90%	20
Категории риска: класс I — более 65 баллов (0%); класс II — 66–85 баллов (1%); класс III — 86–105 баллов (3,1%); класс IV — 106–125 баллов (10,4%); класс V — более 125 баллов (24,4%). Низкий риск: I и II классы	

и является угрожающим жизни состоянием, которое требует назначения специфического лечения.

У пациентов с нормальным АД и маловероятным развитием ТЭЛА при наличии маркеров повреждения миокарда и нарушения работы правого желудочка устанавливают среднюю степень риска. Обнаружение маркеров повреждения миокарда и нарушения работы правого желудочка значительно увеличивает риск.

У пациентов со стабильной гемодинамикой, без признаков нарушения работы правого желудочка и повреждения миокарда устанавливают низкий уровень риска.

Результаты стандартных лабораторных и клинических исследований также имеют прогностическое значение и могут использоваться в шкале риска (табл. 9). Такая шкала, в которой учитываются сопутствующие и предшествующие заболевания, может быть полезной для принятия решений о ранней выписке больного и амбулаторном лечении.

Анатомическое расположение и размеры тромба можно определить с помощью КТ-ангиографии (шкала Миллера и Волша), спиральной КТ (индекс обструкции) или сцинтиграфии легких. Однако оценка анатомического расположения тромба для стратификации риска используется реже, чем оценка функциональных изменений. Ее не рекомендуется использовать для прогностических целей.

Таким образом, оценка гемодинамического статуса, признаков нарушения работы правого желудочка и повреждения миокарда, принятие во внимание дополнительных факторов риска используются для оптимальной стратификации риска.

Окончание в следующем номере.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

дайджест

дайджест

дайджест

## Разработана Фремингемская шкала риска развития фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) приводит к значительному увеличению заболеваемости и смертности населения. Разрабатываются шкалы риска, которые помогают распознавать предрасполагающие факторы заболевания и оценить значение новых технологий для улучшения предсказания риска. Американские ученые по ретроспективным данным Framingham Heart Study разработали шкалу риска развития ФП.

Были отобраны 4764 пациента без ФП, которые стали участниками исследования в различные временные циклы с 1968 по 1987 год. Наблюдение за ними продолжалось до 10 лет в каждом цикле. Фиксировали все впервые развившиеся случаи ФП, зарегистрированные в клинике исследования, в госпитале или при холтеровском мониторинге.

Аналізу подвергались ранее установленные факторы риска ФП: возраст, пол, употребление алкоголя, индекс массы тела, рост, показатели артериального давления (АД), лечение по поводу гипертензии, концентрация холестерина, сахарный диабет, параметры ЭКГ — гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), интервал PR, ЧСС; показатели органической патологии сердца — выраженный шум в сердце, сердечная недостаточность (СН), инфаркт миокарда. Во вторичный анализ были включены обычные показатели ЭхоКГ, измеренные в М-режиме у 5152 участников: размер левого предсердия, толщина стенок ЛЖ и степень переднезаднего укорочения ЛЖ.

Возраст когорты варьировал от 45 до 95 лет. Женщины составили 55% участников исследования. Исходно менее чем у 5% пациентов были гипертрофия ЛЖ, шум в сердце или инфаркт миокарда в анамнезе. За 10 лет наблюдения зафиксировано 457 (10%) случаев развития ФП: у мужчин — 253 (6,3 на 1000 пациенто-лет), у женщин — 204 (3,3 на 1000 пациенто-лет). При многофакторном анализе независимыми предикторами риска ФП оказались возраст, пол, индекс массы тела, систолическое АД, лечение по поводу гипертензии, интервал PR, шум в сердце и СН.

Ниже представлена шкала риска (табл. 1) и соответствующий сумме баллов 10-летний риск развития ФП (табл. 2).

Все три показателя ЭхоКГ были связаны с риском развития ФП. Однако их внесение в предсказательную модель почти не увеличило ее силу (показатель C statistic вырос с 0,78 до 0,79;  $p=0,005$ ) и лишь у небольшого числа участников привело к смене категории риска. Счет риска с введением критериев ЭхоКГ был улучшен только у пациентов с клапанными пороками сердца или СН ( $p=0,03$ ).

Авторы исследования полагают, что разработанная ими шкала риска поможет установить риск развития ФП у конкретного пациента и будет способствовать улучшению

Таблица 1. Шкала факторов, связанных с 10-летним риском ФП

Показатель	Баллы	Показатель	Баллы
<b>Возраст, лет</b>			
45–49	-3 (ж); 1 (м)	70–74	4 (ж); 6 (м)
50–54	-2 (ж); 2 (м)	75–79	6 (ж); 7 (м)
55–59	0 (ж); 3 (м)	80–84	7 (ж); 7 (м)
60–64	1 (ж); 4 (м)	≥85	8 (ж); 8 (м)
65–69	3 (ж); 5 (м)		
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup></b>			
<30	0	30	1
<b>Систолическое АД, мм рт.ст.</b>			
<160	0	160	1
<b>Лечение по поводу гипертензии</b>			
Нет	0	Да	1
<b>Интервал PR, мс</b>			
<160	0	≥200	2
160–199	1		
<b>Возраст регистрации шума в сердце, лет</b>			
45–54	5	75–84	1
55–64	4	≥85	0
65–74	2		
<b>Возраст развития СН, лет</b>			
45–54	10	65–74	2
55–64	6	75–84	0

Примечание: ж — женщины; м — мужчины.

Таблица 2. Прогнозируемая 10-летняя частота ФП для конкретного риска

Сумма баллов	≤0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	≥10
Риск ФП, %	≤1	2	2	3	4	6	8	12	16	22	>30

превентивных мероприятий при высоком риске. Данная шкала окажет помощь при проведении дальнейших исследований по оценке эффективности вмешательств или маркеров в прогнозировании риска развития ФП.

Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. February 28, 2009; 373: 739–45.

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



# Диагностика и лечение ишемического инсульта

Рекомендации Института усовершенствования  
клинических систем (ICSI)  
Блумингтон, США, 2008

**Э**тот документ может быть руководством для оказания помощи пациентам от 18 лет с симптомами ишемического инсульта (ИИ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) в первые 48 часов с момента обращения (рис. 1–3).

## Основные клинические моменты

Пациенты с явными признаками и симптомами ТИА должны быть обследованы с помощью оценочной шкалы ABCD в связи с тем, что они относятся к группе высокого риска развития неблагоприятных событий.

Пациентов, нуждающихся в лечении тканевым активатором плазминогена (tPA), лечащий врач должен обследовать в течение 10 минут, компьютерную томографию (КТ) необходимо провести в течение 25 минут после поступления в отделение реанимации (ОР), трактовка ей должна быть дана в течение 20 минут после проведения исследования.

Внутривенно tPA должен быть введен в течение 3 часов после начала инсульта и не менее чем через 60 минут после поступления в ОР.

Пациенты, которым не показано лечение tPA, должны принять ацетилсалициловую кислоту после исключения наличия кровотечения по снимкам КТ.

Обучение распознавать ранние симптомы инсульта, факторы риска, информирование о диагностических процедурах и лечении необходимо проводить как с пациентом, так и с членами его семьи. Это должно быть задокументировано в карте пациента.

Профилактика осложнений в течение первых 24–48 часов после установления диагноза и лечения ИИ включает:

- удержание артериального давления (АД) на должном уровне;
- устранение гипертермии, гипер- и гипогликемии;
- продолжение инфузионной терапии;
- профилактику тромбоза глубоких вен;
- оценку акта глотания;
- начало проведения ранней реабилитации;
- контроль состояния питания.

## Приоритетные цели

1. Повышение процента пациентов, обследованных в течение 10 минут по прибытии в ОР не позже, чем через 3 часа после начала инсульта.
2. Повышение процента пациентов, поступающих с симптомами ТИА в течение 24 часов с высоким риском развития инсульта.
3. Повышение процента пациентов с ИИ, получающих адекватную тромболитическую и антитромботическую терапию (tPA и ацетилсалициловая кислота).
4. Повышение процента пациентов, не нуждающихся в лечении tPA, которые получали адекватную терапию по поводу гипертензии в первые 48 часов госпитализации или до стабилизации неврологического статуса.
5. Повышение процента пациентов с эффективно проведенной профилактикой осложнений в течение первых 24–48 часов после установления диагноза.
6. Повышение качества обучения пациента и его родственников.

## Внедрение ключевых рекомендаций

Рабочей группой в качестве ключевых стратегий выделены изменения для внедрения в систему здравоохранения.

1. Разработка и реализация протоколов оказания неотложной помощи при инсульте должны осуществляться лечебными учреждениями в целях укорочения сроков экстренной диагностики и лечения:
  - обеспечение ускорения диагностики и проведения лечения пациентов, нуждающихся в получении tPA;
  - наличие руководств по лечению острого инсульта, в том числе освещающих вопросы:
    - долгосрочной антитромботической терапии;
    - контроля АД;
    - ранней мобилизации;
    - адекватного лечения и профилактики эмболии у парализованных пациентов.
2. Пациент и его родственники должны быть осведомлены о предполагаемом диагнозе, проводимых диагностических процедурах, мерах неотложной помощи в ОР,

**Система градации**

**А. Главные сообщения новой базы данных**

Класс А: Рандомизированное контролируемое исследование

Класс В: Когортное исследование

Класс С: Нерандомизированное исследование с параллельным или историческим контролем; исследования методом «случай — контроль»; исследования чувствительности и специфичности диагностических тестов; описательное исследование, основанное на популяции

Класс D: Единовременное обследование; описания серии клинических случаев; истории болезни

**В. Исследования, синтезированные на основе главных сообщений**

Класс М: Мета-анализы; систематические обзоры; анализы решений; анализы рентабельности

Класс R: Постановления и сообщения консенсуса; описательные обзоры

Класс X: Медицинские заключения

лечении tPA и связанном с этим риске, других лечебных вопросах. Это обеспечивается как при непосредственном общении с ухаживающими за пациентом лицами и с его семьей, так и письменными инструкциями и обучающими материалами.

**Первый контакт с пациентом с неврологическими жалобами**

Этот контакт может произойти с одним из следующих работников здравоохранения: лечащим врачом, врачом другой специальности или отделения интенсивной терапии (ОИТ), медсестринским персоналом в клинике или в ОИТ, или даже в пункте распределения пациентов. Этот этап не имеет отношения к оказанию неотложной помощи. Контакт может происходить как лично, так и по телефону. Люди, работающие в контакт-центрах, должны быть обучены распознаванию симптомов инсульта и необходимым приемам оказания помощи.

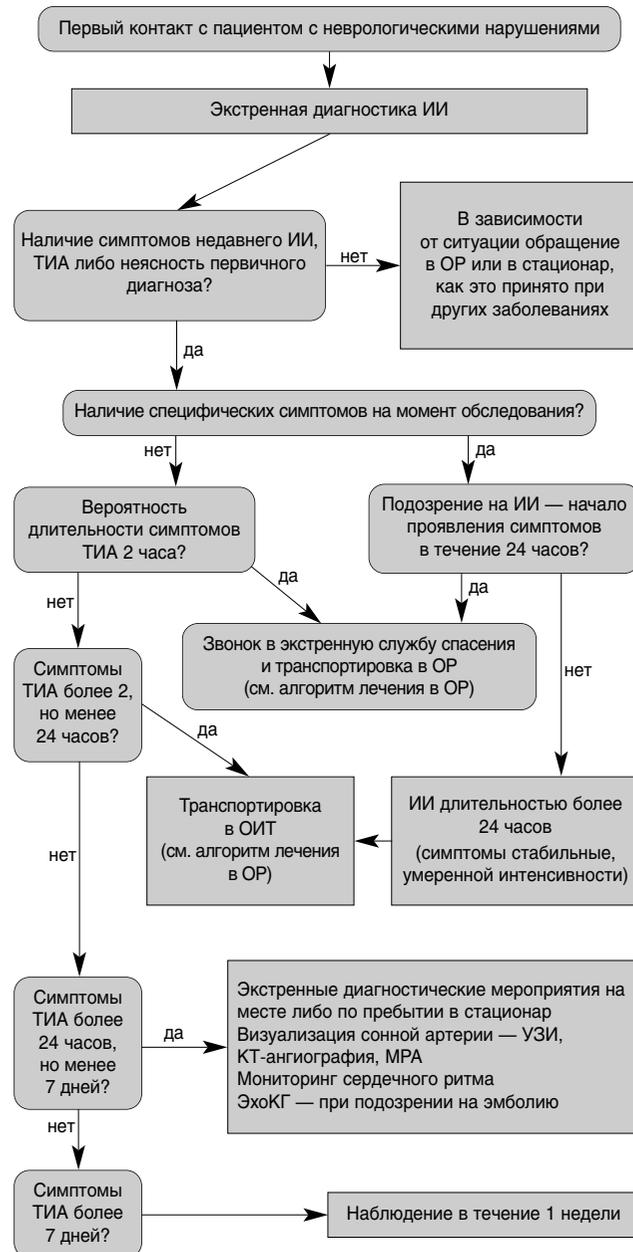
**Сбор информации при подозрении на ишемический инсульт**

Вначале необходимо уточнить локализацию, тяжесть и длительность симптомов и факторы, ухудшающие или облегчающие состояние. Американская ассоциация по борьбе с инсультом акцентирует внимание на наиболее частых ассоциированных с инсультом или ТИА внезапно возникающих симптомах: онемение или слабость мышц лица, верхних или нижних конечностей, половины тела; нарушение сознания, речи и понимания; нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации; потеря зрения на один или оба глаза; острая головная боль без видимой причины.

Американская ассоциация по борьбе с инсультом, Американская академия неврологов, Американский колледж врачей неотложной помощи недавно провели кампанию под названием «Дай мне 5», расставив акценты на пяти типичных проявлениях инсульта: нарушение походки, речи, зрения, чувствительности, дезориентация в пространстве.

Симптомы ИИ могут проявляться в атипичной форме.

Ниже представлены патологические состояния и неврологические симптомы, которые клинически могут напоминать ИИ или ТИА (Adams, 2007; класс R).



**Рис. 1. Алгоритм диагностических мероприятий на догоспитальном этапе**

**Мигрень.** Неврологические симптомы, проявляющиеся при мигрени, имеют плавное начало и медленное развитие. Однако это не всегда позволяет четко дифференцировать инсульт от данного патологического состояния.

**Судороги.** Несмотря на то, что типичные судороги в большей степени являются «активным» феноменом (подергивание конечностей), чем «пассивным», потеря неврологических функций (слабость или паралич мышц конечностей), проявления при внезапном приступе или после него могут напоминать ИИ. Таким образом, могут наблюдаться нарушение или остановка речи при сложном парциальном припадке, спутанность сознания, паралич и другие сенсорные или визуальные нарушения.

**Обморок.**

**Преходящая глобальная амнезия.** Это состояние характеризуется внезапным началом, антеградной и ретроградной потерей памяти без других неврологических симптомов. Если у пациента имеется такое нарушение, то для установления окончательного диагноза необходимо провести полное неврологическое обследование.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

**Заболевания периферических нервов.** Мононейропатию и радикулопатию можно отличить от ИИ путем проведения анатомического распределения симптомов. Для радикулопатии характерны болевые симптомы. Периферический паралич лицевого нерва, вестибулярный неврит, дисбаланс мышц глазного яблока на фоне нейропатии черепных нервов могут также напоминать ИИ. Детальное выяснение истории болезни и неврологическое обследование помогут правильно провести дифференциальную диагностику с ИИ.

**Внутричерепное кровоизлияние.**

**Внутричерепные новообразования:** опухоли, абсцессы (дифференцирование при КТ) часто имитируют инсульт, но обычно начало и первые клинические проявления более плавные.

**Неврозы.** В некоторых случаях необходимо учитывать наличие беспокойства и паническое нарушение.

**Метаболические нарушения.** Гипогликемия — наиболее характерное метаболическое нарушение, которое способно вызвать неврологическую симптоматику, похожую на инсульт. Пациенты с установленным диагнозом сахарного диабета или патологии печени должны быть обследованы с целью выявления гипогликемии.

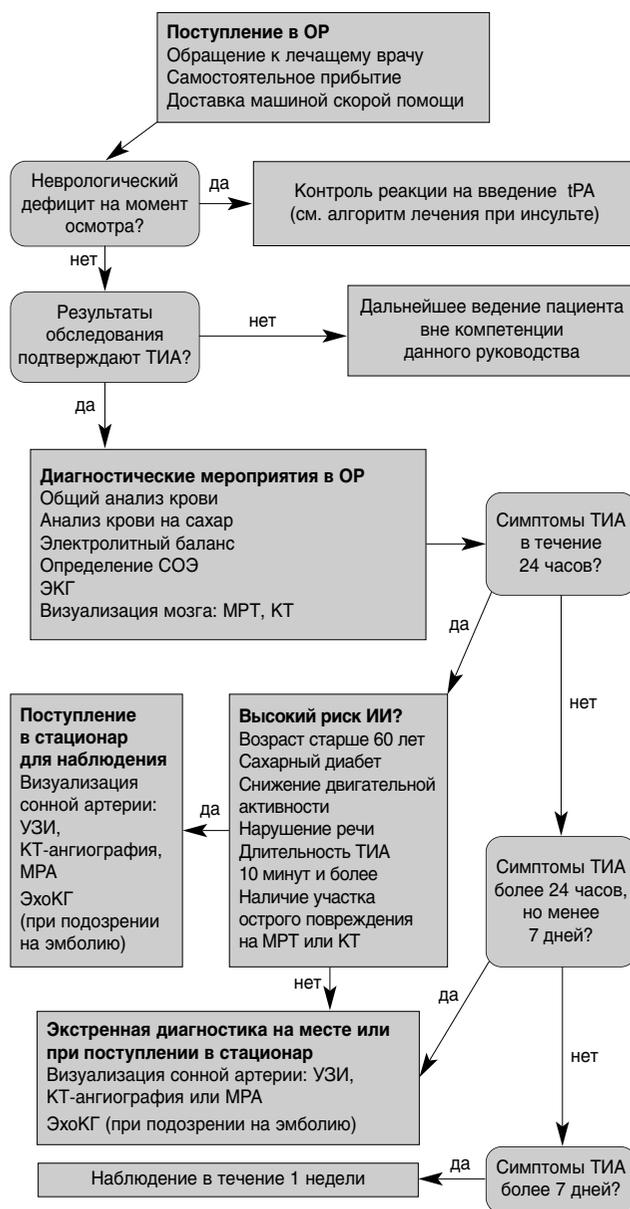


Рис. 2. Алгоритм диагностических мероприятий в отделении реанимации

Этот пункт не является детальным руководством для распознавания ИИ среди других патологий. Если возникают трудности при установлении этиологии симптомов, в целях своевременного предоставления необходимой помощи обследование должно проводиться, как при подтвержденном инсульте или ТИА.

### Обращение в отделение реанимации или кабинет врача при других состояниях

При некоторых патологических состояниях, описанных выше, необходима экстренная доставка пациента в ОР с целью уточнения диагноза в силу безотлагательности проблемы или неспособности контактирующего лица отличить инсульт от других состояний (Adams, 2007; класс R). В таких ситуациях в соответствии с алгоритмом диагностических мероприятий на догоспитальном этапе необходимо выяснить наличие неврологической симптоматики на момент осмотра. При ее обнаружении можно сделать предположение об ишемии головного мозга. При исчезновении симптоматики или при ее длительности менее 24 часов клинически определяют ТИА.

### Вероятный ишемический инсульт — продолжительность симптомов в течение 24 часов

Начало проявления симптомов фиксируется от последнего известного момента, когда пациент находился в нормальном состоянии, или от последнего стабильного состояния в прединсультный период. В случае, когда симптомы полностью прошли, а затем снова возникли, для определения необходимости проведения тромболитической терапии время начала симптомов необходимо отсчитывать от последнего момента, когда пациент был в нормальном состоянии (строго от момента появления афазии или спутанности сознания). Возможно, члены семьи или другие свидетели могут предоставить такую информацию. Если пациент спал и проснулся с этой проблемой, временем начала симптоматики будет считаться момент, когда пациент чувствовал себя нормально, перед тем как заснуть.

### Стабильные симптомы умеренной интенсивности длительностью более 24 часов

Такой пациент должен быть доставлен в ОР для проведения диагностики и лечения, кроме того, что уже было сделано службой скорой помощи. Это должно происходить с целью гарантии получения больным помощи на должном уровне. Проведение диагностики и лечения на дому — приемлемая альтернатива, но только в том случае, если есть возможность оказания помощи так же быстро и качественно, как в стационарных условиях (точное установление диагноза, проведение вторичной профилактики, предотвращение осложнений, раннее обследование для проведения реабилитационных мероприятий).

### Вероятность ТИА при симптомах в течение 2 часов

У пациентов с предварительным диагнозом ТИА может быть неврологический дефицит, о котором они могут не знать. Чтобы не пропустить «терапевтическое окно» для проведения антитромботического лечения, пациент с вероятной ТИА и симптоматикой, продолжающейся на протяжении 2 часов, должен рассматриваться как больной с инсультом. В этом случае необходимо вызывать бригаду скорой помощи (Adams, 2007; класс R).



Рис. 3. Алгоритм лечения при инсульте

**Транспортировка в отделение реанимации**

Пациент с подозрением на инсульт должен быть безотлагательно отправлен машиной скорой помощи в ОР. Альтернативный вариант — пациент может быть осмотрен в специализированной клинике или другом учреждении, в котором оценка его состояния и лечение будут осуществляться по той же схеме, что и в стационарных условиях.

Однако больной с ТИА, у которого эпизод начался 24 часа назад, подлежит обязательной госпитализации в специализированный стационар для введения tPA в случае рецидива.

**Экстренные диагностические мероприятия на месте либо после доставки в стационар**

Пациент должен быть безотлагательно обследован на месте (клиническая картина ТИА или другого заболевания) либо при поступлении в стационар (Johnston, 2006; класс R). В стационаре обязательны следующие диагностические мероприятия:

- если симптоматика предполагает наличие ишемии в зоне сонной артерии, проводится ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ-ангиография или магнитно-резонансная ангиография (МРА);
- контроль сердечного ритма;
- при подозрении на кардиоэмболию — эхокардиография (ЭхоКГ).

**Введение тканевого активатора плазминогена**

**Ключевые моменты**

1. Лечение с внутривенным введением tPA должно начаться в течение 180 минут от начала проявления симптомов.
2. При сохранении симптоматики у больного, доставленного в ОР, в течение 150 минут от начала ее проявления должен быть решен вопрос о необходимости введения ему tPA.
3. Иногда пациенту вводят tPA, даже если он был доставлен в ОР позже 150 минут, но это возможно только в тех случаях, когда готовы все лабораторные анализы и обеспечен внутривенный доступ.
4. Интраартериальный тромболитизис может быть выбором лечения у пациентов с «большим» инсультом, симптомы которого появились менее 6 часов назад из-за закупорки средней мозговой или базилярной артерии, которым не показано лечение tPA, если они могут своевременно получить лечение в инсультном центре, где есть возможность проведения КТ-ангиографии головного мозга и работают опытные специалисты, владеющие методикой этих манипуляций.

Пациент, поступивший в ОР вскоре после начала проявления симптомов, может нуждаться в лечении tPA, поэтому необходимо провести быструю оценку его состояния (Albers, 2004; класс R). Хотя терапевтическое окно от начала проявления симптомов до начала лечения может достигать 180 минут, в большинстве случаев диагностика в ОР занимает минимум 30 минут: КТ головы, лабораторные исследования, обеспечение внутривенного доступа, неврологическое исследование и сбор анамнеза болезни (Adams, 2007; класс R). Авторы данного документа определили промежуток времени для принятия решения и проведения сортировки — 150 минут. В некоторых случаях время на оценку может сокращаться, и неотложная помощь должна оказываться пациентам, которые поступили через 165–170 минут после начала появления симптомов.

Тромболитическая терапия с использованием tPA при ИИ была протестирована в ходе больших рандомизированных контролируемых плацебо исследований. Национальный институт неврологических нарушений и инсульта (комбинация двух испытаний с контролем результата через 24 часа и 90 дней) провел сравнение плацебо и tPA в дозе 0,9 мг/кг, применяемых в течение 3 часов после начала проявления симптомов, у 624 пациентов (NINDS, 1995; класс A). Время начала симптомов инсульта было определено, АД поддерживалось в рамках установленного диапазона, в течение 24 часов после прекращения лечения

другие антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты не вводились. В течение 24 часов заданного порога для клинически важной разницы достигнуто не было. Через 3 месяца и через 1 год, в отличие от контрольной группы, значительно возрос процент пациентов (11–13%) с благоприятным исходом в группе леченных tPA (Kwiatkowski, 1999; класс А). Данные были одинаковы во всех 4 видах рассматриваемых исходов. Терапия tPA существенно повышает риск возникновения симптоматического внутримозгового кровотечения (6,4% — у пациентов, получавших tPA, против 0,6% — у получавших плацебо,  $p < 0,001$ ). Через 3 месяца летальность была ниже в группе леченных tPA (17% и 21% — в контрольной группе), но эти показатели не достигли статистической значимости. На основе положительных результатов этих исследований Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарств в 1996 году одобрило использование tPA в США.

Параллельно было проведено аналогичное исследование в Европе (ECASS) в группе из 620 пациентов. Оно отличалось более длительным временным окном (6 часов), более высокой дозой tPA (1,1 мг/кг) и отсутствием строгого контроля АД (Hacke, 1995). Более 80% пациентов лечились в период между 3 и 6 часами после начала появления симптомов. Анализ первичных результатов начатого лечения не показал значительного улучшения (комбинирование индекса Бартела и модифицированной шкалы Ранкина). Однако наблюдался высокий уровень нарушений главного протокола (109 пациентов). Вторичный анализ, включающий только изучаемую совокупность, выявил значительную разницу в пользу использования tPA, но клиническое значение этого преимущества сомнительное.

В 1998 году было закончено третье большое исследование tPA (ECASS II). Оно имело почти такой же протокол, как исследование ECASS, за исключением того, что доза tPA была снижена до 0,9 мг/кг (Hacke, 1998; класс А). Из 800 участников 80% больных принимали лечение в промежутке между 3 и 6 часами после начала появления симптомов. Результаты показали, что большой разницы в неврологическом статусе между пациентами, принимавшими плацебо и tPA, не наблюдалось. Обнаруженная тенденция в пользу лечения не была статистически значимой.

В исследовании эффективности тромболитической терапии при остром ИИ, спонсированном компанией Genentech, похожем на исследование, проводимое NINDS, также было использовано 3–6-часовое временное окно (Clarke, 2000; класс А). Только 15% пациентов было зафиксировано в промежуток 3 часа. Хотя значительный процент улучшения состояния в первые 24 часа после начала лечения наблюдался среди пациентов, леченных tPA, что измерялось по шкале NIHSS, этот показатель был выше по истечении первого месяца у пациентов, которые получали плацебо. Частота симптоматических внутримозговых кровотечений была выше при лечении tPA (11 и 0% соответственно). Наиболее высоким риск оказался в период 5–6 часов от начала проявления симптомов.

Наряду с NINDS и ECASS были проведены три аналогичных больших исследований в рандомизированных контролируемых плацебо группах, в которых сравнивалось действие стрептокиназы, введенной внутривенно, и плацебо (MAST, 1996; класс А; MAST, 1995; класс А). Все три исследования были прекращены до завершения, так как возникли большие опасения относительно их безопасности для пациентов из-за высоких уровней возникновения внутримозговых кровоизлияний и летальности в испытываемых группах.

Исследования с применением tPA подтвердили возможность лечения им с соблюдением мер предосторожности в дозе 0,9 мг/кг в течение 3 часов от начала появления симптомов (Ingall, 2004; класс А). После одобрения FDA лечения с использованием tPA было опубликовано несколько докладов о его применении (Tanne, 1999; класс D; Buchan, 2000; класс А; Hanson, 2000; класс D; Chiu, 1998; класс D; Wang, 2000; класс D). Хотя клинические результаты, приведенные в большинстве докладов, соответствовали таковым, предоставленным NINDS, в двух из них отмечено увеличение частоты внутримозговых кровотечений в тех случаях, когда лечение проводилось не по протоколу NINDS. При вторичном анализе NINDS получены подтверждающие данные о важности раннего начала лечения, согласно которым эффективность терапии даже в течение 3 часов постепенно снижалась, коррелируя с временем задержки (Marler, 2000; класс С; ATLANTIS, ECASS, NINDS rt-PA Study Group Investigators, 2004; класс М). В опубликованных рекомендациях Американской ассоциации сердца подчеркивается необходимость безотлагательного применения tPA при инсульте (Adams, 2007; класс D).

Для расширения терапевтического окна для внутривенного введения tPA проводится МРТ или другие исследования в целях уточнения состояния диффузии и перфузии тканей головного мозга (Davis, 2008; класс А; Furlan, 2006; класс А; Hacke, 2005; класс А).

### Диагностика в отделении реанимации

Пациент с подозрением на ТИА должен быть обследован незамедлительно (Adams, 2007; класс R). Перечень необходимых диагностических мероприятий представлен ниже (Albers, 2002; класс R; Calvet, 2007; класс D; Coutts, 2005; класс С; Johnston, 2002; класс R). Скорость и место выполнения обследования будут зависеть от длительности симптомов и предварительной оценки риска развития раннего рецидива ТИА или инсульта. Пациенту с начальными проявлениями ТИА и высоким риском развития инсульта не рекомендуется покидать ОР в течение первых 24 часов, до тех пор пока не будет закончено обследование или назначено таковое в стационарных условиях.

*Лабораторные анализы:* общий анализ крови; определение уровня глюкозы; определение электролитов (натрий, калий, хлор,  $\text{CO}_2$ ); определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

*Электрокардиография.*

*Визуализация головного мозга и сосудов* (Douglas, 2003; класс D): магнитно-резонансная томография (МРТ)/МРА; КТ/КТ-ангиография; КТ, УЗИ сонной артерии при подозрении на ее окклюзию.

### Визуализация головного мозга

Если на момент обследования пациента симптомы не наблюдаются, необходимо, при возможности, провести МРТ с целью уточнения состояния диффузии и перфузии тканей головного мозга. Ограниченная диффузия в участке возможной ишемии означает наличие высокого риска развития инсульта. В это время можно провести МРА сонной артерии и мозга в целом.

Если нет возможности проведения этих исследований, показана КТ головы и КТ-ангиография сосудов головы и шеи (Boulanger, 2007; класс В; Douglas, 2003; класс D).

*Продолжение в следующем номере.*

*Полный текст рекомендаций читайте на сайте: [www.icsi.org](http://www.icsi.org).*

# Ведение бронхиальной астмы

## Шотландская межуниверситетская сеть по разработке клинических рекомендаций (SIGN), 2008

### Градация рекомендаций

#### Уровни доказательности

- 1++ Мета-анализ высокого качества, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень малым риском погрешности.
- 1+ Хорошо проведенный мета-анализ, систематические обзоры или РКИ с малым риском погрешности.
- 1– Мета-анализ, систематический обзор или РКИ с высоким риском погрешности.
- 2++ Систематический обзор исследований высокого качества типа случай — контроль или когортных исследований.  
Высокого качества когортные исследования и исследования типа случай — контроль с очень малой степенью риска смешивания или погрешности и с большой вероятностью причинно-следственной взаимосвязи.
- 2+ Хорошо проведенные исследования типа случай — контроль или когортные исследования с малым риском смешивания или погрешности и умеренной вероятностью причинно-следственной взаимосвязи.
- 2 Исследования типа случай — контроль или когортные исследования с большим риском смешивания или погрешности и с существенной вероятностью отсутствия причинно-следственной взаимосвязи.
- 3 Неаналитические исследования, серия случаев, отчеты о единичных случаях.
- 4 Мнение экспертов.

#### Степень рекомендаций

Степень рекомендаций зависит от силы доказательности исследования, на котором основывается данная рекомендация. Она не отображает клиническую важность самой рекомендации.

**A** — Хотя бы один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, ранжированное как 1++ и строго подходящее под определенную популяцию.

Совокупность данных исследований, ранжированных как 1+, строго подходящих под определенную популяцию и демонстрирующих общие выводы из результатов.

**B** — Совокупность данных исследований, ранжированных как 2++, строго подходящих под определенную популяцию и демонстрирующих общие выводы из результатов.

Экстраполяция результатов исследований, ранжированных как 1++ или 1+.

**C** — Совокупность данных исследований, ранжированных как 2+, строго подходящих под определенную популяцию и демонстрирующих общие выводы из результатов.

Экстраполяция результатов исследований, ранжированных как 2++.

**D** — Исследования 3-го и 4-го уровней или экстраполяция результатов исследований уровня 2+.

#### Примечание

➤ — Рекомендовано группой разработчиков данного руководства на основании их личного клинического опыта.

### Диагностика бронхиальной астмы у взрослых

Диагностика бронхиальной астмы (БА) основывается на распознавании характерной совокупности симптомов и жалоб при отсутствии какой-либо другой причины их возникновения. Основной подход — тщательный сбор анамнеза болезни. Во многих случаях это позволит довольно точно установить диагноз БА. При сборе анамнеза в случае подозрения на БА особое внимание необходимо уделить возможным причинам ее возникновения, в частности профессиональным факторам.

Ввиду потенциальной необходимости долгосрочного лечения важно до его назначения в каждом отдельном, даже типичном, случае получить объективные данные, подтверждающие диагноз. Лечение основывается на точности предварительного диагноза и степени тяжести имеющихся симптомов. Обследование необходимо повторять, пока не будет получено подтверждение диагноза.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагноз подтверждает наличие обструкции дыхательных путей, степень которой варьирует в течение коротких периодов времени. Для измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ) предпочтительнее использовать спирометрию, потому как она позволяет точнее идентифицировать обструкцию дыхательных путей, и ее результаты меньше зависят от физического усилия, прилагаемого пациентом, к тому же это исследование становится все более применяемым в широкой практике. Там, где спирометрия доступна, она должна быть тестом номер один. Для качественной записи спирограммы и ее интерпретации персонал должен пройти соответствующее обучение.

Если получена нормальная спирограмма (или ПСВ) во время бессимптомного периода, это не исключает вероятность диагноза БА.

**D** Спирометрия — тест номер один для определения наличия и степени обструкции дыхательных путей.

Результаты спирометрии помогут в тех случаях, когда на основании первичного обследования и данных анамнеза не удастся установить точный диагноз. Последующие дифференциальная диагностика и дополнительное исследование будут зависеть от того, есть или нет у больного обструкция бронхов (рис. 1). У пациентов с нормальной спирограммой или с незначительными ее изменениями, у которых первичный диагноз (и заболевания, с которыми его нужно дифференцировать) не связан с патологией органов дыхания, ингаляция кортикостероидов или бронходилататоров не даст видимого результата. Больным с признаками бронхообструкции на спирограмме необходимо проведение ингаляционной терапии, вопрос только в том — в какой форме ее назначать и какой интенсивности.

Другие тесты для определения степени бронхообструкции, ее обратимости и степени воспаления дыхательных путей также могут быть полезны при установлении диагноза БА. Но их результаты весьма переменчивы и не позволяют установить диагноз БА точно, кроме того, непонятно, когда именно лучше всего их проводить.

➤ Предварительный диагноз базируется на осторожной оценке симптомов и результатов исследования степени бронхообструкции.

### Факторы, свидетельствующие в пользу диагноза БА

- Более чем один из следующих симптомов: хрипы, одышка, чувство сдавливания в груди и кашель, особенно если они возникают ночью и ранним утром; проявляются в ответ на физическую нагрузку, контакт с аллергеном или холодным воздухом; появляются после приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) или β-блокаторов
- Атопические заболевания в анамнезе
- В семье ранее наблюдались случаи БА и/или атопических заболеваний
- Распространенные хрипы при аускультации грудной клетки
- Снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) или пиковой скорости выдоха (ПСВ) в анамнезе или в серии исследований без выясненной причины
- Необъясненная эозинофилия

Больным с высокой вероятностью БА необходимо сразу назначать пробную терапию. У пациентов с низкой вероятностью астмы, с подозрением, что симптомы обусловлены другим заболеванием, проводят соответствующие обследование и лечение. Диагноз БА наиболее вероятен у тех, кто не отвечает на специфическую терапию.

У больных с умеренной вероятностью БА предпочтительнее провести дальнейшее обследование, включая пробную терапию в течение определенного периода, перед тем как подтвердить диагноз и назначить поддерживающее лечение.

### Последующие исследования больных с умеренной вероятностью диагноза БА

*Пациенты с обструкцией дыхательных путей.* Тесты обратимости с определением ПСВ, определение объемов легких, газообмена, гиперреактивности дыхательных путей имеют ограниченную ценность для дифференциальной диагностики дыхательной обструкции. У больного может быть несколько причин бронхообструкции, что осложняет интерпретацию любого теста. К тому же БА часто сочетается с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

➤ У пациентов с бронхообструкцией и умеренной вероятностью диагноза БА целесообразно проводить тест на обратимость бронхообструкции и/или пробную терапию в течение обозначенного периода:

- если обнаруживается явная обратимость или если лечение определенно помогает, оно должно быть таким, как при БА;
- если обнаруживается незначительная обратимость и лечение не приводит к ожидаемому эффекту, необходимо разработать план дальнейшего обследования для установления альтернативного диагноза.

*Пациенты без бронхообструкции.* У пациентов с нормальной и почти нормальной спирограммой необходимо искать свидетельства в пользу гиперреактивности бронхов и/или их воспаления. Эти тесты очень чувствительны, поэтому нормальные их результаты — точное доказательство отсутствия диагноза БА.

➤ Пациентам без бронхообструкции и с умеренной вероятностью диагноза БА перед началом лечения назначают дополнительные исследования (рис. 1).

### Факторы, которые свидетельствуют не в пользу диагноза БА

- Выраженное головокружение, ощущение легкости в голове, покалывания в конечностях
- Хронический продуктивный кашель при отсутствии хрипов или одышки
- При наличии этих симптомов физическое исследование грудной клетки не позволяет выявить изменения
- Нарушение голоса
- Симптомы наблюдаются только при простудном заболевании
- Курение более 20 лет
- Болезни сердца
- Нормальные ПСВ и спирограмма во время проявления симптомов (это не исключает БА). Серия тестов для определения функции легких чаще бывает более информативной, чем единичное исследование



Рис. 1. Тактика при подозрении на БА у взрослых

### Дифференциальная диагностика БА у взрослых с бронхообструкцией или без нее (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < 0,7)

#### Без бронхообструкции

- синдром с хроническим кашлем
- гипервентиляционный синдром
- дисфункция голосовых связок
- ринит
- гастроэзофагеальный рефлюкс
- сердечная недостаточность
- легочной фиброз

#### С бронхообструкцией

- ХОЗЛ
- бронхоэктаз\*
- инородное тело в дыхательных путях\*
- облитерирующий бронхиолит
- значительный стеноз дыхательных путей
- рак легкого\*
- саркоидоз\*

Примечания: \* — при этих заболеваниях может быть также и необструктивный тип спирограммы; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

➤ Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК) проводится всем пациентам с атипичными или дополнительными симптомами и признаками. Дополнительные исследования, такие как функциональные дыхательные тесты, определение количества эозинофильных гранулоцитов в крови, сывороточного IgE и кожные аллергические пробы, могут быть полезны у определенной группы пациентов.

### Критерии для направления к другому специалисту

- Неясность диагноза
- Неожиданные находки при обследовании (влажные хрипы, пальцы в виде «барабанных палочек», цианоз, заболевание сердца)
- Рестриктивный тип спирограммы
- Подозрение на профессиональный характер астмы
- Персистирующая неменяющаяся одышка
- Однообразные хрипы или стрidor
- Преимущественно системные проявления (миалгия, лихорадка, потеря массы тела)
- Хроническая продукция мокроты
- Тени на рентгенограмме
- Заметная эозинофилия ( $>1 \times 10^9/\text{л}$ )
- Слабый ответ на антиастматическое лечение
- Тяжелые обострения астмы

### Дополнительные исследования при средней вероятности БА

Были проведены три исследования, результаты которых помогают отличить БА от другого заболевания, которое часто путают с астмой. В приведенной ниже таблице суммированы чувствительность и специфичность по результатам разных исследований.

Поскольку не во всех исследованиях принимали участие пациенты без антиастматической терапии, их результаты не показательны для клинической практики, где многие больные будут подвергаться обследованию до того, как начнется лечение. Диагностическая ценность обследования может быть больше, когда проведено более чем одно тестирование или в наличии есть результаты предыдущих исследований функции внешнего дыхания. Выбор теста зависит от ряда факторов, включая степень тяжести симптомов и наличие возможности проведения исследований.

Многообещающим альтернативным подходом к классификации заболеваний дыхательных путей является использование тестов, помогающих выявить пациентов, у которых кортикостероидная терапия даст ответ. Возросшие число эозинофильных гранулоцитов в мокроте или концентрация выдыхаемого NO (FE<sub>NO</sub>) в большей степени связаны с ответом на кортикостероидную терапию, чем другие тесты в различных клинических вариантах. Чтобы подобный подход можно было рекомендовать, необходимы больший

Таблица. Чувствительность и специфичность тестов при подозрении на БА у больных с нормальной или почти нормальной спирограммой

Тест	Нормальное значение	Валидность	
		чувствительность	специфичность
Метакولين РС20	>8 мг/мл	Высокая	Средняя
Непрямые провокационные пробы*	Варьирует	Средняя**	Высокая
FE <sub>NO</sub>	<25 ppb	Высокая**	Средняя
Число эозинофилов в мокроте	<2%	Высокая**	Средняя
ПСВ <sub>сут</sub> , %	<8*** <20****	Низкая	Средняя

Примечания: РС20 — провокационная концентрация метаколина, при которой достигается снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20%; FE<sub>NO</sub> — концентрация выдыхаемого оксида азота; ПСВ<sub>сут</sub> — суточные колебания ПСВ; \* — провокация физической нагрузкой, вдыхание маннитола; \*\* — у пациентов, не получающих лечение; \*\*\* — в случае исследования дважды в день; \*\*\*\* — в случае четырех исследований и более.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

опыт работы с этими техниками и более подробная информация об ответе на кортикостероидную терапию пациентами без возросшего количества эозинофильных гранулоцитов в мокроте или  $FE_{NO}$  в более длительные сроки.

### Пробное лечение

Пробное лечение с назначением бронходилататоров или ингаляционных кортикостероидов у пациентов с неустановленным диагнозом должно иметь один или более критериев оценки. Использование показателей спирометрии или ПСВ как эталонов оценки имеет ограниченную ценность у больных с нормальной или почти нормальной спирограммой, поскольку нет достаточных изменений для видимого улучшения. Одно из исследований показало, что улучшение (определяется как увеличение ПСВ на 15%) в результате терапии ингаляционными глюкокортикоидами составило 24% (2+).

Использование ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ как первичного метода оценки обратимости или ответа на пробное лечение может быть полезным у пациентов с установленной бронхообструкцией (2+).

Обычно проводят 6–8-недельный курс лечения ингаляционным беклометазоном или его эквивалентом по 200 мг дважды в день. При выраженной бронхообструкции может наблюдаться невосприимчивость к этой терапии, и в этом случае будет предпочтительнее использовать преднизолон по 30 мг в день *per os* в течение 2 недель (2+).

Увеличение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 400 мл в ответ на лечение  $\beta_2$ -агонистами или кортикостероидами свидетельствует о диагнозе БА. Меньшие изменения ОФВ<sub>1</sub> менее показательны, и продолжение лечения должно базироваться на объективной оценке симптомов, подтвержденной инструментально. Пробное лечение может быть полезно во всех случаях, когда диагноз вызывает сомнения (2+).

**с** Оценка ОФВ<sub>1</sub> (или ПСВ) и/или симптомов:

- у пациентов с неточным диагнозом и наличием бронхообструкции на момент исследования оценка проводится перед ингаляцией 400 мг салбутамола и после нее;
- у остальных больных и в тех случаях, когда ответ на ингаляцию салбутамола неполный, оценка проводится после терапии ингаляционными кортикостероидами (эквивалент беклометазона по 200 мг 2 раза в день на протяжении 6–8 недель) или преднизолоном внутрь (30 мг 1 раз в день в течение 14 дней).

### Мониторинг пиковой скорости выдоха

ПСВ регистрируют как лучший результат трех попыток форсированного выдоха после максимального вдоха, пауза перед выдохом не должна превышать 2 секунд. Пациент может при этом сидеть или стоять. Если после 2 попыток результат не превышает 40 л/мин, необходимо сделать добавочные выдохи.

Для определения вариабельности бронхообструкции целесообразно многократно проводить регистрацию ПСВ в течение хотя бы 2 недель. Повышение вариабельности можно выявить при фиксации ПСВ дважды в день.

Вариабельность ПСВ лучше всего рассчитывать как разницу между наибольшим и наименьшим значениями ПСВ, выраженную в процентах, а также как разницу между средним и наибольшим значением ПСВ.

Верхний предел нормального диапазона амплитуды составляет около 20% при 4-кратном или более частом исследовании в день, но может быть и меньше при регистрации

показателя только дважды в день. Эпидемиологические исследования показали, что чувствительность этого исследования для идентификации диагноза БА, установленного терапевтом, составляет 19–33%.

При подозрении на профессиональный характер заболевания полезно регистрировать значения ПСВ на работе и вне работы. В этом случае возможен компьютерный анализ записей при нахождении на рабочем месте, который покажет степень влияния профессиональных вредностей на заболевание.

➤ Результаты регистрации ПСВ нужно интерпретировать с осторожностью, соотнося их с клинической картиной. Подобное исследование более полезно для пациентов с уже установленным диагнозом БА, чем в качестве исследования для установления предварительного диагноза.

### Исследования для оценки бронхореактивности

Тесты для оценки реактивности дыхательных путей применяются в исследованиях, но пока еще не распространены широко в повседневной клинической практике. Наиболее используемый метод — регистрация изменения ОФВ<sub>1</sub> в течение определенного отрезка времени после ингаляции гистамина или метахолина в высокой концентрации. Вещество можно вводить с использованием индивидуального ингалятора с дозиметром или через небулайзер чередующимися вдохами, или с помощью карманного пульверизатора. Учитывается концентрация (доза) вещества, которая вызвала снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20% (PC20 или PD20), определенная с помощью линейной интерполяции или кривой доза — ответ.

Совокупность исследований показала, что в нормальной популяции бронхореактивность имеет одномодальное распределение между 90–95% при провокационной концентрации (PC20) гистамина или метахолина больше 8 мг/мл (эквивалент PD20 больше 4 мкмоль). Оценка этого исследования показала 60–100% чувствительность метода при установленном терапевтом диагнозе БА.

У пациентов с нормальной или почти нормальной спирограммой исследование бронхиальной реактивности значительно лучше других тестов позволяет отличить БА от альтернативных заболеваний, которые часто путают с астмой. Эти же тесты у пациентов с установленной бронхообструкцией имеют малую ценность в связи с низкой их специфичностью.

Другие провокационные пробы включают непрямые провокаторы — ингаляцию манитола или физическую нагрузку. Позитивный ответ на непрямой стимул (снижение ОФВ<sub>1</sub> более чем на 15%) — специфический индикатор БА. Эти исследования менее чувствительны, чем проба с метахолином или гистамином, особенно у пациентов, которым проводят исследования в процессе лечения.

### Тесты на эозинофильное воспаление бронхов

Эозинофильное воспаление бронхов может быть выявлено с помощью неинвазивных методов: определения числа эозинофилов в мокроте или концентрации выдыхаемого оксида азота. Возросшее количество эозинофилов в мокроте (более 2%) или  $FE_{NO}$  (больше 25 ppb или 50 мл/с) отмечается у 70–80% больных с нелеченной астмой. Так или иначе, результаты неспецифичны для астмы, потому что у 30–40% пациентов с хроническим кашлем и ХОЗЛ наблюдается аналогичная картина.

с При неясном диагнозе и отсутствии доказательств бронхообструкции в ходе первичного исследования необходимо, где это возможно, проводить тесты по оценке бронхиальной реактивности.

## Медикаментозное лечение

Ступенчатый подход к лечению направлен на быстрое купирование симптомов и на оптимизацию показателей легочной функции; начинают терапию с наиболее подходящего уровня.

**Цель лечения — это контроль над БА, который определяется как:**

- отсутствие дневных симптомов
- нет ночных пробуждений, обусловленных симптомами астмы
- нет нужды в экстренном лечении
- нет обострений
- не ограничена активность, в том числе физическая
- нормальная функция легких (ОФВ<sub>1</sub> и/или ПСВ больше 80% от должного или лучшего уровня)

➤ Перед тем как начинать медикаментозное лечение, клиницист должен получить согласие пациента на его проведение, проверить технику для ингаляции и устранить все триггерные факторы.

В этом разделе все дозы ингаляционных глюкокортикоидов даны в пересчете на беклометазон, который применяется с помощью индивидуального дозирующего ингалятора.

### Интермиттирующая астма: степень 1

Бронходилататоры короткого действия:

- ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия;
- ингаляционный ипратропиума бромид;
- $\beta_2$ -агонисты таблетированные или в виде сиропа;
- теофиллины.

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия оказывают эффект быстрее и/или с меньшим количеством побочных эффектов, чем альтернативные препараты.

**А** Необходимо назначать ингаляционные  $\beta$ -агонисты короткого действия в качестве краткосрочной терапии всем пациентам с симптоматической астмой.

*Частота применения ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия.* Использовать эти препараты следует только по необходимости. Регулярное применение (4 раза в день) можно рекомендовать тем пациентам, которым оно помогает лучше, чем использование по необходимости.

Хороший контроль над астмой ассоциируется с редким применением этой группы препаратов или с отсутствием такой необходимости вообще. Использование двух или более флаконов в месяц или более чем 10–12 вдохов в день — показатель плохого контроля над астмой, что может привести к фатальному исходу заболевания.

**В** Для пациентов, часто прибегающих к потреблению  $\beta$ -агонистов, необходимо пересмотреть схему лечения.

### Начало регулярной превентивной терапии: степень 2

Для 2, 3-й и 4-й ступеней лечение оценивается по его эффективности в устранении симптомов, улучшении функции легких, предотвращении обострений, приемлемому профилю безопасности.

*Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)*

**А** ИГКС рекомендуют для профилактики заболевания у взрослых и детей в целях получения полного эффекта терапии.

ИГКС необходимо назначать при наличии любого из перечисленных признаков:

- обострения астмы в последние 2 года;
- использование ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов 3 раза в неделю и чаще;
- симптомы астмы наблюдаются 3 раза в неделю и чаще;
- ночное пробуждение 1 раз в неделю в связи с астмой.

При БА легкой и средней степени тяжести начальная терапия высокими дозами ИГКС с постепенным их снижением недостаточно эффективна.

Начинать лечение нужно с дозы, которая соответствует степени тяжести болезни.

У взрослых адекватной стартовой дозой ИГКС считается 400 мг в день. Титровать дозу в целях ее уменьшения необходимо, удерживая контроль над астмой.

**А** ИГКС принимают дважды в день, исключением является циклезонид, который используется один раз в день.

Однократное применение ИГКС допустимо в случае хорошего контроля над заболеванием. Частое использование препаратов не приносит большой пользы.

*Безопасность ИГКС* является ключевым моментом, поэтому отношение между выгодами и риском должно быть оценено индивидуально для каждого пациента. При необходимости препарат можно заменить другим ИГКС.

Существует малая вероятность того, что доза ИГКС ниже 800 мг в день может обусловить какие-либо кратковременные побочные эффекты (кроме локальных) в виде дисфонии или орального кандидоза. При долгом использовании этих препаратов возрастает пагубное воздействие их на костную систему. Один из систематических обзоров показал отсутствие влияния на плотность кости при использовании ИГКС в дозе до 1000 мг в день.

*Сравнение ИГКС.* В клинической практике беклометазон и будесонид расцениваются почти как эквиваленты. Возможны варианты в зависимости от способа использования аэрозоля. Было проведено два недостаточно доказательных открытых исследования, свидетельствующих о том, что будесонид, применяющийся через турбухалер, является более эффективным. При замене беклометазона будесонидом должно соблюдаться соотношение 1:1.

Флютиказон в половинной дозе обуславливает тот же клинический эффект, что и беклометазон и будесонид. Вероятность того, что он окажет меньше побочных эффектов в равной клинической дозе, мала.

Мометазон — новый ИГКС, который проявляет равную клиническую эффективность в половинной дозе будесонида и беклометазона. Относительная безопасность мометазона пока не установлена.

Циклезонид — новый ИГКС. Доказательные исследования показывают, что он имеет меньшую системную активность и меньше локальных орофарингеальных побочных эффектов, чем обычные ИГКС. Клиническая выгода при этом не так уж очевидна, так как четкое соотношение эффективности и безопасности сравнительно с другими ИГКС полностью установлено не было.

Безфреоновые дозированные ингаляторы с беклометазоном могут включать и дополнительные препараты, потому сила их действия неодинакова, что не позволяет сравнивать их с фреоновыми ингаляторами.

*Курение* в прошлом и во время лечения снижает эффективность ИГКС, что может обусловить необходимость повышения дозы. Об этом пациента необходимо предупредить.

**В** Клиницист должен знать, что у курильщиков и тех, кто курил раньше, дозы ИГКС должны быть выше.

## РЕКОМЕНДАЦИИ

Другие препараты для профилактической терапии. ИГКС — препараты первого выбора для профилактики. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты не должны использоваться без ИГКС. Возможно следующее альтернативное, менее эффективное профилактическое лечение у пациентов, принимающих только  $\beta_2$ -агонисты короткого действия:

- кромоны:
  - кромогликат натрия;
  - недокромил натрия;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- теофиллины.

Антигистаминные препараты и кетотифен неэффективны.

### Начало дополнительной терапии: ступень 3

Некоторые больные БА не могут адекватно контролировать заболевание после 2-й ступени. Перед тем, как назначить новую медикаментозную терапию, рекомендуется проверить комплаенс легочной ткани, технику ингаляции и исключить триггерные факторы. Длительность пробной дополнительной терапии зависит от желаемого результата. Предупреждение ночных пробуждений может быть достигнуто в сравнительно короткий срок (дни и недели), тогда как профилактика обострений астмы или снижение дозы таблетированных ГКС может потребовать более длительного времени (недели или месяцы). Если эффекта терапии нет, прием препаратов должен быть прекращен.

**Критерии для начала дополнительной терапии.** Нет определенной дозы ИГКС, которую можно считать критерием для начала дополнительной терапии. Были проведены исследования по изучению применения других препаратов в комплексе с ИГКС в дозах от 200 до 1000 мг у взрослых и до 400 мг у детей. Многие пациенты чувствовали себя лучше после назначения дополнительной терапии, чем после увеличения дозы ИГКС более чем на 200 мг в день. При приеме ИГКС в дозе 800 мг в день побочные эффекты наблюдаются чаще. Абсолютный порог для начала дополнительной терапии у всех пациентов не определен (1++).

**Дополнительная терапия.** Для взрослых пациентов, принимающих ИГКС в дозе 200–800 мг в день, и детей, принимающих ИГКС в дозе 400 мг в день, полезны варианты терапии, представленные на рисунке 2.

1. Бета-2-агонисты длительного действия (БАДД) — препараты первой линии для дополнительной терапии. Они улучшают функцию легких и снижают выраженность патологических симптомов и риск обострения (1++).

**А** Ингаляционные БАДД — препараты первой линии для дополнения терапии ИГКС у взрослых и детей (5 лет–72 года). Вопрос об их применении рассматривается перед повышением дозы ИГКС (более 400 мг в день беклометазона или его эквивалента). Их следует назначать при необходимости повышения дозы ИГКС более 800 мг в день.

Если ответа на терапию БАДД нет, что бывает редко, необходимо прекратить их прием и повысить дозу ИГКС до 800 мг в день у взрослых или 400 мг в день у детей (если пациент еще не принимает такой дозы). Если эффект терапии БАДД есть, но контроль над заболеванием недостаточный, необходимо продолжить лечение БАДД и повысить дозу ИГКС до 800 мг в день, у детей — до 400 мг в день (4).

2. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов улучшают функцию легких, снижают частоту обострений и выраженность патологической симптоматики (1++).



Рис. 2. Дополнительная терапия

3. Теофиллины (1+) и ретардные формы таблетированных  $\beta_2$ -агонистов (1++) улучшают функцию легких и клиническое течение БА, но побочные эффекты при их использовании наблюдаются чаще.

➤ Если контроль остается недостаточным после прекращения применения БАДД и повышения дозы ИГКС, разрабатывается последовательное пробное дополнительное лечение с антагонистами лейкотриеновых рецепторов, теофиллинами, ретардными формами таблетированных  $\beta_2$ -агонистов.

В случае, когда дополнение терапии антихолинергическими препаратами короткого действия не дает достаточно эффекта, хорошо помогает недокромил (1+).

Агентство по контролю лекарств и медицинских товаров Великобритании (MHRA) завершило исследование равновесия между риском и преимуществами использования БАДД в лечении БА и ХОЗЛ. Был сделан вывод, что БАДД можно продолжать применять только вместе с ИГКС. Этот факт был пересмотрен группой разработчиков данного руководства, и они пришли к такому же заключению.

➤ Терапию БАДД можно начинать только у тех пациентов, которые уже применяют ИГКС.

**Комбинированные ингаляторы.** Нет разницы между применением ИГКС и БАДД комбинированно или в отдельных ингаляторах (1++).

Если пациент находится на продолжительном лечении, то комбинированные ингаляторы являются гарантией того, что БАДД не будут применяться без ИГКС.

У взрослых пациентов, находящихся на 3-й ступени терапии, при слабом контроле заболевания рекомендуется использование будесонида с формотеролом в одном ингаляторе как экстренной терапии вместо  $\beta_2$ -агонистов короткого действия или в дополнение к их регулярному применению в качестве основного лечения. Перед назначением такого лечения пациент должен получить подробный инструктаж.

### Добавление четвертого препарата: ступень 4

У некоторых пациентов астма неадекватно контролируется комбинацией  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, ИГКС в дозе 800 мг в день и дополнительного препарата (обычно БАДД).

**D** Если контроль остается неадекватным при дозе ИГКС 800 мг в день у взрослых и 400 мг в день у детей в комбинации с БАДД, рассматриваются следующие варианты схем лечения:

- повышение дозы ИГКС до 2000 мг в день у взрослых или 800 мг в день у детей;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- теофиллины;
- ретардные формы  $\beta_2$ -агонистов (должны использоваться у пациентов, уже применяющих БАДД).

➤ Если после начала дополнительной терапии эффекта не получено, применение препарата прекращают (или в случае отсутствия эффекта после повышения дозы ИГКС — возвращаются к предыдущей).

➤ Перед переходом на 5-ю ступень необходимо обсудить возможность направления пациента в специализированную клинику.

#### Продолжительное или частое использование пероральных глюкокортикостероидов: ступень 5

Для адекватного контроля заболевания у пациентов, не достигших его на 4-й ступени, используют пероральные ГКС в малой дозе.

*Профилактика и лечение побочных эффектов после терапии пероральными ГКС.* Пациенты, длительно (более трех месяцев) принимающие таблетированные ГКС или нуждающиеся в частых (3–4 раза в год) курсах лечения с их использованием, относятся к группе риска развития системных побочных эффектов. Необходимо проводить следующие мероприятия:

- мониторинг АД;
- контроль вероятного развития сахарного диабета или гиперлипидемии;
- денситометрию;
- при выраженном снижении плотности костной ткани необходимо предложить лечение бисфосфонатами длительного действия;
- контроль физического развития и скрининг катаракты у детей.

Лечение таблетированными ГКС. Цель лечения — установление контроля над заболеванием путем использования наименьшей возможной дозы ГКС или, если возможно, прекращение их приема.

ИГКС наиболее эффективно помогают снизить потребность в длительной терапии таблетированными ГКС (1++).

**A** Рекомендованный метод снижения дозы или прекращения применения таблетированных ГКС у взрослых — использование ингаляционных ГКС в дозе до 2000 мг в день.

**D** Можно назначить пробное лечение БАДД, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и теофиллинами длительностью около 6 недель. Если не будет улучшения функции легких или возможности снизить дозу ГКС, подобное лечение следует прекратить.

Иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин и препараты золота) снижают потребность в ГКС, но все они имеют выраженные побочные эффекты. После прекращения их применения положительный эффект не сохраняется; к тому же ответ на подобную терапию может быть различной интенсивности.

➤ Иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин и препараты золота) могут применяться как трехмесячный пробный курс лечения, если ни одна из предыдущих схем не имела успеха. Пациенту необходимо сообщить о риске и преимуществах такого лечения. Результаты его

должны тщательно контролироваться. Проводить терапию необходимо в центре, имеющем опыт работы с этими препаратами.

Преднизолон — наиболее широко применяемый таблетированный ГКС для поддерживающей терапии при хронической астме. Доказанных преимуществ других препаратов пока нет.

#### Возврат на предыдущую ступень

При установлении контроля над астмой с целью предотвращения полипрагмазии рекомендуется возврат на предыдущую ступень. Для взрослых, получающих ИГКС в дозе 900 мг в день и имеющих удовлетворительное состояние, рекомендуется уменьшать его дозу вдвое каждые 3 месяца.

➤ При решении вопроса, дозу какого препарата необходимо снизить и в каком темпе, принимаются во внимание степень тяжести астмы, побочные эффекты лечения, время пребывания на данной дозе, достигнутый положительный эффект.

➤ В качестве поддерживающей пациент должен получать наименьшую возможную дозу ИГКС. Снижать дозу ИГКС нужно постепенно, поскольку реакция на это проявляется с разной скоростью. Дозу уменьшают каждые 3 месяца на 25–50% от предыдущей.

#### Специфические вопросы лечения

*Обострения астмы.* Несмотря на предыдущие рекомендации и схемы лечения астмы, польза от удваивания дозы во время обострения не доказана. У взрослых пациентов, постоянно принимающих низкие дозы ИГКС (200 мг в день), пятикратное ее увеличение во время обострения ведет к снижению тяжести течения БА. Это не относится к пациентам, находящимся на высоких дозах ИГКС.

*Астма, вызванная физической нагрузкой.* При астме, вызванной физической нагрузкой, помогают следующие лекарственные средства:

- ИГКС (1++);
- $\beta_2$ -агонисты короткого действия (1++);
- БАДД (1++);
- теофиллины (1–);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (1++);
- кромоны (1++);
- таблетированные  $\beta_2$ -агонисты (1++).

Не помогают следующие препараты в обычных дозах:

- антихолинергические (1+);
- кетотифен (1+);
- антигистаминные (1++).

БАДД и антагонисты лейкотриеновых рецепторов дают более пролонгированный эффект, чем  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, но при этом может развиваться толерантность к БАДД, особенно в случае длительного их применения. Развития толерантности к антагонистам лейкотриеновых рецепторов не отмечено (1++).

➤ В большинстве случаев астма, вызванная физической нагрузкой, — это показатель плохого контроля над заболеванием, поэтому следует пересмотреть дозу ИГКС.

Если физическая нагрузка является единственной проблемой, а в других отношениях отмечается хороший контроль заболевания, рассматриваются следующие варианты терапии:

- A** антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- A** БАДД;
- C** кромоны;

## РЕКОМЕНДАЦИИ

- А** пероральные  $\beta_2$ -агонисты;
- С** теофиллины.

Препаратами выбора непосредственно перед физической нагрузкой являются ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты (1++).

**Ринит.** Пациенты с астмой часто страдают ринитом. Наиболее эффективная терапия — интраназальные ГКС.

**Аллергический бронхолегочный аспергиллез.** У взрослых пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) итраконазол позволяет снизить дозу пероральных ГКС и улучшить контроль над астмой.

**С** У взрослых с АБЛА должен быть рассмотрен вопрос о курсе итраконазола в течение 4 месяцев.

➤ Рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов, особенно в отношении печени.

**Аспириновая астма.** Теоретически можно предположить, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов имеют особое значение в лечении аспириновой астмы. Следует строго избегать применения нестероидных противовоспалительных средств.

**Гастроэзофагеальный рефлюкс.** Лечение, направленное на гастроэзофагеальный рефлюкс на фоне астмы, не оказывает позитивного влияния на ее течение.

**Бета-блокаторы.** Группа этих препаратов, в том числе в виде глазных капель, противопоказана больным астмой.

**Анти-IgE моноклональные антитела.** Омализумаб — человеческие моноклональные антитела, которые связывают циркулирующие IgE, заметно понижая уровень свободного сывороточного IgE. Препарат разрешен к применению в Великобритании у взрослых и детей старше 12 лет при следующих показаниях: высокая доза ИГКС и БАДД, плохие показатели функции легких, развернутая симптоматика и частые обострения, аллергия как основная причина развития астмы. Омализумаб применяется подкожно каждые 2–4 недели в зависимости от дозы. Индикатором положительного эффекта является содержание общего IgE на уровне меньше 700 ммоль/л. На основании высокого риска развития анафилактических реакций этот препарат должен применяться только в условиях специализированных центров, которые имеют опыт лечения пациентов с тяжелой астмой.

### Ингаляционные приборы

#### Методика и обучение

В проводимых исследованиях о пользе обучения методикам применения ингаляционных приборов использовали произвольные нестандартизированные шкалы. В связи с этим трудно провести сравнение между этими исследованиями. Безусловно, эти методики оказывают положительное влияние, но клинический эффект не всегда четко связан с их использованием.

При сравнении различных ингаляционных методик пришли к выводу, что использование стандартных дозированных аэрозольных ингаляторов (pMDI) со спейсером более эффективно, чем сухопорошковых однократных ингаляторов (DPI).

**В** Назначать ингаляторы необходимо только после того, как пациент научится использовать устройство и будет демонстрировать удовлетворительную технику проведения ингаляции.

### Средства доставки $\beta_2$ -агонистов

#### Обострение астмы

**А** Дети и взрослые с обострением астмы легкой и средней степени тяжести должны получать лечение с

помощью pMDI со спейсером в дозе, установленной в соответствии с клинической эффективностью.

Данных, которые могли бы быть основанием для рекомендации этой методики при тяжелой (угрожающей жизни) астме, нет.

### Астма со стойкой симптоматикой

**А** У взрослых pMDI со спейсером так же эффективен, как и другие ингаляторы.

➤ Выбор подходящего ингалятора в случае стабильной астмы должен быть основан на предпочтении пациента и оценке правильности его использования. Многие пациенты не готовы носить с собой спейсер.

### Ингаляционные ГКС

#### при клинически стабильной астме

Клинической разницы между эффективностью pMDI со спейсером или без него и DPI у взрослых нет. Дозированные ингаляторы, активируемые вдохом, более эффективны, чем pMDI. Доказательств того, что небулайзер является более эффективным устройством по доставке ИГК, чем pMDI со спейсером, при хронической астме нет. Специальные небулайзеры могут обеспечить улучшение функции легких и снижение объемов спасательной терапии при назначении более высоких доз. Высокие дозы (более 2 мг) разрешены только для использования через небулайзер (1++).

### Хлорофторуглеродсодержащие (CFC pMDI)

#### и гидрофторалкансодержащие (HFA pMDI)

#### дозированные аэрозольные ингаляторы

HFA pMDI с салбутамолом в стандартной терапевтической дозе так же эффективен, как CFC pMDI с салбутамолом (1++).

Важно дифференцировать Qvaг от других ингаляторов HFA с содержанием беклометазона. Qvaг эквивалентен половинной дозе беклометазона через CFC pMDI, тогда как другой безфреоновый ингалятор с беклометазоном имеет соотношение 1:1.

Флютиказон в стандартных клинических дозах, доставляемый через HFA pMDI, так же эффективен, как и через CFC pMDI.

### Назначение ингаляционных устройств

Критериев, по которым можно определить, кому из пациентов не подходят pMDI, нет. Выбор ингалятора зависит от предпочтений самого пациента и стоимости прибора.

1. Стоимость устройства может зависеть от стоимости препарата.
2. Если пациент не в состоянии пользоваться прибором с удовлетворительным результатом, нужно выбрать альтернативный.
3. Техника применения ингалятора пациентом должна быть оценена компетентным медицинским специалистом.
4. Препараты должны быть титрованы в зависимости от клинической их эффективности для достижения оптимального результата.
5. Повторная оценка техники ингаляции — необходимое клиническое обследование.

Окончание в следующем номере.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)