#### содержание

нефрология
НЕФРОЛОГИЯ
Д. Иванов
Антибиотики в современной нефрологии
П.М. Клименко, В.А. Чабанов, И.Ю. Акиншевич
Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
Е.Е. Гончар, Е.А. Духин
Хроническое обструктивное заболевание легких: диагностика и лечение
ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
А.А. Штутин, С.А. Кучеров
Выбор метода хирургического лечения у больных с острыми артериальными тромбозами
периферической локализации
И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева
Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации
как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности
проводимого лечения
КОМБУСТИОЛОГИЯ
Э.Я. Фисталь, Г.Е. Самойленко, И.И. Сперанский, В.В. Солошенко, Ю.Н. Лаврухин
Оказание медицинской помощи обожженным на догоспитальном этапе
Э.Я. Фисталь, В.В. Солошенко, Н.Н. Фисталь, Г.Е. Самойленко, В.М. Носенко
Принципы местного лечения ожоговых ран
ХИРУРГИЯ
Э.Я. Фисталь, Я.А. Роспопа
Теория и практика лечения ран с обширными дефектами кожного покрова
РЕВМАТОЛОГИЯ
С.С. Дубовская, Н.С. Дубовская
Боль в спине: актуальные вопросы
НЕВРОЛОГИЯ
О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, А.С. Погосян, А.А. Савенков, О.Ю. Тертышник, Е.В. Юцкова
Применение трентала во вторичной профилактике инсульта и при хронической недостаточности
мозгового кровообращения
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
Коллоидный субцитрат висмута (Вис-Нол) в лечении язвенной болезни, ассоциированной с
Helicobacter pylori
К.О. Просоленко, О.В. Колеснікова
Неінвазивна діагностика фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки
В.М. Чернова
Болезнь Уиппла: клиника, диагностика, лечение
Е.В. Колесникова
Новые аспекты наследственного гемохроматоза
ДАЙДЖЕСТ
Стволовые клетки в лечении пациентов с ожогами
Прием пентоксифиллина может быть эффективным при лечении болезни Пейрони49

# Журнал «Практична ангіологія» — междисциплинарный подход к проблемам сосудистой патологии

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения дисков обращайтесь: телефон: (044) 585-61-21 e-mail: pm@health-ua.com

#### 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, Институт терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

#### Березняков И.Г.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

#### Боброва В.И.

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

#### Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

#### Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, 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, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

#### Денисюк В.И.

Д. м. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

#### Дзяк Г.В.

Д. м. н., профессор, академик АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

#### Заболотный Д.И.

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

#### Иванов Д.Д.

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

#### Евтушенко С.К.

Д. м. н., профессор, Донецкий медицинский университет

#### Калюжная Л.Д.

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

#### Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

#### Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

#### Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

#### Мостовой Ю.М.

Д. м. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

#### Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

#### Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

#### Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

#### Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

#### Рощин Г.Г.

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

#### Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

#### Тронько Н.Д.

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

#### Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

#### Цымбалюк В.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова АМН Украины. г. Киев

#### Шлапак И.П.

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

#### Шуба Н.М.

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

#### Шунько Е.Е.

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

#### Яворская В.А.

Д. м. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

#### Учредитель Иванченко И.Д.

#### Генеральный директор

Галина Липелис lipelis@health-ua.com

#### Медицинский консультант

Валерий Кидонь

Издатель ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

#### Директор

Владимир Савченко savchenko@id-zu.com

#### Шеф-редактор

Валентина Пригожая prigozhaya@id-zu.com

#### Медицинский редактор

Евгений Нагорный

#### Литературный редактор/корректор

Леся Трохимец

#### Дизайн/верстка

Вера Длужевская

#### Менеджер по рекламе

Галина Соломяная 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 29.12.2009 Печать — ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим». 03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

#### Тираж 12 000 экз.

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, 35A, этаж 2 Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25



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

### Антибиотики в современной нефрологии

современной нефрологии место антибиотиков достаточно четко очерчено: инфекции мочевой системы, не связанные с нарушением уродинамики. При всех остальных заболеваниях почек антибактериальная терапия не имеет доказательной базы как метод терапевтического выбора. Ушло в историю использование антибиотиков в виде базисной терапии гломеруло- и интерстициального нефрита. Антибиотики можно назначать лишь для купирования микробных процессов, являющихся факторами риска прогрессирования почечной патологии: например, тонзиллитов при IgA-нефропатии, стрептококковых инфекций при хронических гломерулонефритах, диареи при гемолитикоуремическом синдроме. Намного чаще нефрологическая помощь требуется пациентам, которые получают антибактериальные препараты по иным, не связанным с нефрологическими заболеваниями причинам, но имеющим ограничение функции почек. Принято считать, что в современном мире хронические заболевания почек встречаются у 10-12% людей, т.е. фактически 10-12% населения при использовании антибактериальной терапии должны учитывать функциональное состояние почек (рисунок).

Современные режимы антибиотикотерапии (АБТ) при инфекциях мочевых путей (в первую очередь — при пиелонефрите) исчерпывающе представлены в последних рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2008) [2], переиздающихся каждые 2 года. Ниже кратко изложены основные положения, касающиеся правил назначения антибиотиков при инфекциях мочевых путей.

1. На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательные данные относительно того, что удлинение сроков АБТ или ее интенсификация позволяют сократить лечение больных пиелонефритом или уменьшить частоту осложнений. Практические рекомендации состоят в назначении при остром пиелонефрите стандартного

- мочевых путей
- Фторхинолоны
- Цефалоспорины 3-й генерации

Профилактика риск-

- Стрептококковой агрессии (пенициллины)
- Диареи (фторхинолоны)

#### При нарушенной функции почек

- Уменьшение дозы антибиотика
- Отказ от нефротоксичных антибиотиков

Рисунок. Антибиотики в нефрологии

- 7—10-дневного курса АБТ одним препаратом: фторхинолоном (для мужчин и женщин), цефалоспорином 3-й генерации (для женщин и детей); как второй ряд выбора могут быть использованы защищенные пенициллины или аминогликозиды (рекомендации 1a, b, A, приложение 1). При осложненном (хроническом) пиелонефрите длительность АБТ составляет 14-21 день.
- 2. Беременным при пиелонефрите показана АБТ цефалоспоринами 2-3-го поколения, защищенными пенициллинами или аминогликозидами (1вА). Таким пациентам фторхинолоны не назначаются.
- 3. АБТ при особых состояниях: при поликистозе почек показаны фторхинолоны и длительная антибактериальная профилактика (рекомендации В); при мочекаменной болезни манифестное течение пиелонефрита требует стандартного лечения, в остальных случаях — минимизации АБТ, нефрэктомия рассматривается как последний шаг.
- 4. Антибактериальная профилактика назначается женщинам и девочкам (1/3-1/4 суточной дозы перед сном) (1аА). Посткоитальная профилактика также может быть рекомендована тем пациентам, у которых рецидивы заболевания развиваются после секса.
- 5. Пациентам с сахарным диабетом необходимо стандартное лечение. Эффективной признана длительная антибиотикопрофилактика с использованием низких доз.
- 6. Для спинальных пациентов рекомендована эмпирическая терапия фторхинолонами, защищенными пенициллинами, цефалоспоринами 2-3-го поколения, аминогликозидами длительностью 7-10 дней, при рецидиве — фторхинолонами (если не использовались ранее), цефалоспоринами 3-го поколения, карбапенемами или комбинированная терапия: аминогликозиды + фторхинолоны. Фосфомицин, триметроприм и ампициллин — не рекомендованы.
- 7. При наличии мочевого катетера АБТ показана только больным с манифестными проявлениями инфекции (рекомендации В), за исключением случаев травматического поражения или подготовки к операции. При этом мочевой катетер должен быть закрыт, а его пребывание в мочевых путях должно быть минимальным (1А). Катетеры с антибактериальным или серебряным покрытием обеспечивают антимикробную защиту в течение лишь первой недели (В), местные антибиотики неэффективны, поэтому их использование не рекомендуется (А). Взятие мочи для посева культуры у пациентов без симптомов инфекции нецелесообразно (В). Для коррекции манифестной

#### нефрология

- инфекции у катетеризированного пациента используют стандартные режимы АБТ (В). Длительная антибиотикопрофилактика минимальными супрессивными дозами не показана (А).
- 8. У пациентов, получающих диализ, назначение антибиотиков целесообразно после процедуры диализа.
- 9. У пациентов, получающих петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), цефалоспорины проявляют выраженную нефротоксичность.
- 10. У пациентов с почечным трансплантатом препаратами выбора являются фторхинолоны и триметоприм, возможна ллительная 6-месячная профилактика триметопримом (1вА). Следует помнить о взаимодействии рифампицина, эритромицина, аминогликозидов, триметоприма и амфотерицина В с циклоспорином и такролимусом.

Более подробная информация о применяемых антибактериальных препаратах представлена в приложении.

Вторая клиническая ситуация, когда пациенту нефрологического профиля требуется АБТ, — наличие у него хронического почечного заболевания (например, гломерулонефрита или IgA-нефропатии). Хорошо известно, что стрептококковая агрессия может быть провоширующим фактором гломерулопатий. Однако, уже запустив почечный процесс, стрептококки могут продолжать негативно влиять на структурно-функциональные характеристики заболевания. Поэтому при повышенных титрах антистрептолизина-О (АСЛО) или клинических проявлениях в виде тонзиллита, стрептодермии нередко требуется длительная АБТ. Наиболее часто с этой целью используют адъювантные формы пенициллина (ретарпен, экстенциллин, бициллин). Критериями их эффективности являются исчезновение клинических проявлений стрептококковой инфекции, нормализация показателя АСЛО, относительным критерием — угасание мочевого синдрома. Как правило, тактику АБТ у таких пациентов определяет нефролог на основании обновляемых доказательных ланных.

В редких случаях, например при гемолитикоуремическом синдроме с диарей, кишечная группа инфекций является провоцирующим и реализующим фактором заболевания. Как и в случае гломерулопатий, остановить патологический процесс уже невозможно. Назначение цефалоспоринов или защищенных пенициллинов (реже — фторхинолонов, так как этот синдром встречается преимущественно у детей) нередко является жизнеспасающим. К сожалению, у взрослых пациентов гемолитикоуремический синдром с диарей или без нее примерно в 50% случаев имеет плохой прогноз для жизни.

И, наконец, третья группа состояний, когда требуются нефрологические знания, касающиеся назначения АБТ, — это различные микробные соматические процессы, не связанные с заболеваниями почек. Учитывая, что лишь 1% населения имеет хронический почечный процесс и осведомлен о его наличии, то 10-11% населения потенциально требуют осторожности при назначении АБТ. Хроническая болезнь почек как интегральное понятие хронической невыявленной либо известной почечной патологии характеризуется, прежде всего, снижением функции почек. Это снижение документируется показателями креатинина крови и рассчитываемой по ним скорости клубочковой фильтрации (СКФ)\*. СКФ определяет клиренс антибиотиков с почечным путем

Таблица. Критерии RIFLE

Класс	Признак	Выделение мочи
Риск	Креатинин крови × 1,5	$<$ 0,5 мл/кг в час $\times$ 6 часов
Повреждение	Креатинин крови × 2	< 0,5 мл/кг в час $ imes$ 12 часов
Недостаточность	Креатинин крови $\times$ 3 или $\geq$ 353,6 мкмоль/л с быстрым подъемом $>$ 44,2 мкмоль/л	< 0,3 мл/кг в час × 24 часов или анурия × 12 часов
Утрата	Наличие острого поражения почек с полной утратой функции > 4 недель	
Хроническая почечная недостаточность	Утрата функции > 3 месяцев	

выведения. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологии (EAU, 2008) большинство АБ не требуют коррекции дозы при СКФ ≥ 20-30 мл/мин (приблизительный уровень креатинина 250-300 мкмоль/л). Вместе с тем, назначение аминогликозидов или комбинированная АБТ могут быть потенциально опасны даже при СКФ 30-60 мл/мин. Поэтому уровень креатинина крови более 150 мкмоль/л уже определяет осторожную тактику лечения АБ, а назначение двух антимикробных препаратов обязывает рассчитать СКФ.

Особую осторожность следует проявлять при острых нарушениях функции почек. Для оценки степени нарушения используют критерии RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease (таблица) [1].

Для оценки функции почек используется критерий концентрации креатинина крови либо количество выделяемой мочи или оба критерия вместе. Если предыдущий показатель уровня креатинина крови неизвестен, предполагается, что он соответствовал уровню СК $\Phi$  75 мл/1,73 м<sup>2</sup> в минуту, рассчитанной по формуле MDRD. Острое поражение почек (ОПН) развивается в течение 1–7 дней и сохраняется не менее 24 часов. Для его ранней верификации сегодня предложен тест на наличие нейтрофильного желатинассоциированного липокаина (NGAL), который появляется в моче уже через 2-4 часа после острого повреждения почки и на 1-2 суток раньше увеличения сывороточного содержания креатинина.

Таким образом, оценив хроническое снижение функции почек по СКФ или острую ее утрату по критериям RIFLE, можно скорректировать дозу антибактериального препарата для коррекции соматической патологии. При этом следует обратить внимание на то, что у пациентов с ограниченной функцией почек целесообразно не использовать нефротоксичные препараты, осмотрительно относиться к сочетанной антибактериальной терапии и совместному назначению петлевых диуретиков и цефалоспоринов.

Использование АБТ у пациентов с ограниченной функцией почек может приводить к усугублению почечных нарушений, что проявляется в параллельном увеличении уровня креатинина-мочевины и соответствующем снижении СКФ. Предупреждать такие состояния поможет корректное отношение к назначению антибиотиков, их дозированию и определению длительности лечения. Улучшение почечной гемодинамики, для чего наиболее часто применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, очевидно, позволяет обеспечить дополнительную защиту функции почек при состояниях, требующих длительной или агрессивной АБТ.

<sup>\* —</sup> Доступно на сайте www.nephrology.kiev.ua.

<sup>©</sup>Острые и неотложные состояния в практике врача



#### Приложение

#### Рекомендации по антибиотикотерапии в урологии [2]

Диагноз	Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы	Первичная, эмпирическая антимикробная терапия	Длительность терапии
Острый неосложненный цистит	E.coli Klebsiela Proteus Стафилококки	Триметоприм/сульфаметоксазол Фосфомицин трометамол Пивмециллинам Нитрофурантоин Флюороквинолон*	3 дня 1 день 3–7 дней 5–7 дней 1–3 дня
Острый неосложненный пиелонефрит	E. coli Klebsiela Proteus Другие энтеробактерии Стафилококки	Флюороквинолон* Цефалоспорины (поколение 3а) <b>Альтернатива:</b> Аминопенициллин Аминогликозиды	7–10 дней
Инфекции мочевыводящих путей с осложняющими факторами	E. coli Энтерококки Стафилококки Синегнойная палочка	Флюороквинолон* Аминопенициллин Аминопенициллин Цефалоспорины (поколение 2) Цефалоспорины (поколение 3a)	
Нозокомиальная инфекция мочевыводящих путей	Klebsiela Proteus	Аминогликозиды	
Острый осложненный пиелонефрит	Enterobacter Другие энтеробактерии Candida	В случае безуспешной начальной терапии на протяжении 1–3 дней или по строгим показаниям  Антисинегнойные: Флюороквинолон*, если ранее не назначался Ациламинопенициллин Цефалоспорин (поколение 3b) Карбопенем ±Аминогликозиды  При выявлении Candida: Флюконазол Ампотерицин	3–5 дней после снижения температуры тела или ликвидации осложняющего фактора
Простатиты острые, хронические	E. coli Другие энтеробактерии Синегнойная палочка	Флюороквинолон*  При острых бактериальных простатитах: Цефалоспорины (поколение 3a/b)	Острые: 2–4 недели Хронические: 4–6 недель и дольше
Острый эпидидимит	Энтерококки Стафилококки Хламидия Уреаплазма	При наличии хламидий или уреаплазм: Доксициклин Макролиды	2-4 недели
Уросепсис	E. coli Другие энтеробактерии Синегнойная палочка Proteus Serratia Enterobacter	Цефалоспорины (поколение a/b) Флюороквинолон* Ациламинопенициллин Карбапенем ±Аминогликозиды	3–5 дней после снижения температуры тела или ликвидации осложняющего фактора

Примечание: \*Флюороквинолон с основной почечной экскрецией.

- **Литература**1. Crit Care. 2007. Vol. 11 (1). P. 401.
- 2. Guidelines on the Management Urinary and Mail Genital Tract Infections (European Association of Urology.  $-\,2008,\,\mathrm{March.}-116\,\mathrm{p}.$
- 3. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив//Нефрология. —

П.М. Клименко, В.А. Чабанов, И.Ю. Акиншевич, Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

### Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом

ратный (мочекислый) нефролитиаз — один из видов мочекаменной болезни, удельный вес его составляет около 20-25% от общего числа больных, страдающих этим заболеванием. Уратный нефролитиаз возникает вследствие нарушения пуринового метаболизма, что нередко приводит к повышению концентрации в организме его конечного продукта — мочевой кислоты. По нашим данным, гиперурикемия и/или гиперурикурия наблюдаются у 37% пациентов с уратным нефролитиазом. Рост заболеваемости связан с увеличением потребления белка на фоне уменьшения двигательной активности населения. Уратный нефролитиаз чаще всего развивается после 45 лет, т.е. в возрасте, когда в организме возникают различные нарушения обмена веществ. Установлено, что работники умственного труда заболевают в 3 раза чаще, чем лица, занимающиеся физической работой. Важность проблемы связана также с заметным учащением вторичной гиперурикемии, что обусловлено приемом различных лекарств (тиазидовые диуретики, салицилаты, цитостатики), употреблением алкоголя, вызывающего гиперлактатацидемию, которая тормозит выделение мочевой кислоты почками, а также рядом заболеваний (эритремия, миелолейкоз, гемолитические состояния, миеломная болезнь и др.). Гиперурикемию обнаруживают у больных поликистозом, опухолью почек, хронической почечной недостаточностью, гидронефрозом. Имеются данные о способности жирной пищи блокировать почечную экскрецию мочевой кислоты, вызывая гиперурикемию.

В настоящее время появилась возможность по-новому рассматривать вопросы лечения и профилактики уратного нефролитиаза, что позволяет надеяться на более благоприятный прогноз. Связано это как с уточнением некоторых сторон патогенеза данного заболевания, в основе которого лежат нарушения пуринового обмена, так и с внедрением в терапию препаратов, обладающих литолитическим действием, и которые способны устранять факторы, способствующие камнеобразованию. Использование современных цитратных препаратов позволяет добиться растворения уратных камней у большинства больных и, следовательно, избавить их от травматичного оперативного лечения.

Пуриновый обмен — сложный биохимический процесс, в регуляции которого принимает участие большое количество энзимных систем. Он связан с циклом трикарбоновых кислот посредством кетоглутарата, а далее — глутамата и глутамина. Основными источниками образования пуринов служат глутамин и фосфорибозилпирофосфат. Процесс образования мочевой кислоты может происходить вследствие ее синтеза из нуклеиновых кислот, а также посредством прямого пути — без участия последних. Для обоих способов синтеза мочевой кислоты характерна предшествующая сложная цепь реакций, заканчивающаяся образованием инозиновой кислоты. Это вещество, в свою очередь, является исходным соединением — как для прямого, так и для непрямого (через нуклеиновые кислоты) синтеза мочевой кислоты. Инозиновая кислота подвергается гидролизу, а образующийся затем гипоксантин под действием фермента ксантиноксидазы переходит в ксантин и мочевую кислоту. Основной причиной пуринового дисбаланса считают нарушение энзимных систем, которые транспортируют и инактивируют мочевую кислоту.

Содержание пуринов в организме зависит от поступления их с пищей и эндогенного образования. Фонд мочевой кислоты в организме здорового человека составляет 1000—1200 мг. При нарушении пуринового обмена он может увеличиваться до 2000 мг и выше. Скорость его обновления равна 650-750 мг в сутки, или 2/3 от его общего количества. Таким образом, за сутки в организме образуется около 750 мг мочевой кислоты. Такое же ее количество ежедневно выводится из организма. При этом 75–80% мочевой кислоты выводится почками, остальная часть выделяется со слюной, панкреатическим, желудочным, кишечным соками. В физиологических условиях организм в состоянии регулировать образование и выделение мочевой кислоты, поддерживая ее концентрацию в определенных пределах. В норме у человека размах колебаний уровня мочевой кислоты в сыворотке крови довольно значительный и составляет для мужчин 0,200-0,450 ммоль/л, для женщин — 0,160-0,400 ммоль/л. Однако следует помнить, что допустимый порог содержания мочевой кислоты индивидуален. При расстройстве пуринового обмена нарушается



баланс и происходит гиперпродукция мочевой кислоты, проявляющаяся ее повышенным содержанием в сыворотке крови (гиперурикемия) и в моче (гиперурикурия).

Различные формы нарушения пуринового обмена сами по себе не являются заболеванием. Для возникновения уратного нефролитиаза необходимы местные факторы, в частности — локальное нарушение гемодинамики почки. Гиперурикемия, вызывая нарушения кровообращения, приводит к развитию интерстициального нефрита, который, в свою очередь, еще больше расстраивает гемодинамику почки и на фоне скомпрометированного пуринового обмена способствует камнеобразованию.

Клиническая симптоматика почечнокаменной болезни общеизвестна. Однако уратный нефролитиаз имеет некоторые отличия. Наиболее часто первым проявлением заболевания является боль, обычно в виде почечной колики, отхождение конкрементов или кристаллурия с выпадением в осадок мочи песка желтого цвета, гематурия. Причем нередко бессимптомная макрогематурия наблюдается как самостоятельный симптом и потому вносит трудности в диагностику, особенно если в анамнезе у больного не отмечалось отхождения конкрементов. Гематурия служит проявлением интерстициального нефрита и результатом нарушенного венозного оттока из почки. Наиболее частым проявлением уратного нефролитиаза является резко кислая реакция мочи (рН 4,5-5,5) и выраженная кристаллурия. Обнаружение указанных признаков уже позволяет предполагать данное заболевание.

Диагностика уратного нефролитиаза включает анализ клинической симптоматики, использование лабораторных, рентгенологических, ультразвуковых методов исследования, в тяжелых для диагностики случаях — компьютерной томографии. Определяющая роль в распознавании уратного нефролитиаза принадлежит лабораторным методам диагностики. Результаты исследований пуринового обмена, нарушения которого лежат в основе этого заболевания, способствуют установлению диагноза. Схематически можно представить следующие варианты баланса мочевой кислоты в организме.

- 1. Нормальное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови при ее обычной продукции и экскреции.
- 2. Нормальное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови при ее повышенной продукции за счет усиленной экскреции.
- Гиперурикемия при повышенной продукции мочевой кислоты и не изменившейся экскреции.
- Гиперурикемия при повышенной продукции мочевой кислоты с одновременным повышением ее выделения (характеризует значительные нарушения пуринового обмена).
- 5. Гиперурикемия при нормальном образовании мочевой кислоты и ее уменьшенной экскреции за счет снижения функциональной способности почек.

Следовательно, основными показателями, характеризующими обмен мочевой кислоты, являются ее концентрация в сыворотке крови, экскреция и клиренс. По нашим данным, среднее значение этих показателей у здоровых лиц составляет: содержание мочевой кислоты

в сыворотке крови —  $0,350 \pm 0,06$  ммоль/л, ее суточная экскреция —  $0,664 \pm 0,086$  г, клиренс —  $7,2 \pm 1,8$  мл/мин  $(1,73 \text{ м}^2)$ .

Рентгенологическая диагностика уратного нефролитиаза должна преследовать следующие цели: выявление конкрементов, получение данных для решения тактических задач в отношении выбора вида, объема и характера лечения, дифференциальная диагностика с заболеваниями, имеющими сходную клиническую и рентгенологическую симптоматику. Обзорная урография позволяет констатировать факт рентгеннегативности камня, что является характерным для уратных конкрементов, или его слабой рентгеноконтрастности в случаях небольшой примеси оксалатов. На экскреторных (инфузионных) урограммах или ретроградных уретеропиелограммах конкремент определяется в виде дефекта наполнения мочевых путей.

Ультразвуковое выявление уратных и других камней почек не представляет трудности. Камни определяются как четко контурируемые эхопозитивные образования, расположенные в чашечно-лоханочной системе. Дополнительным весьма важным признаком конкремента является обнаружение позади этого образования «акустической тени». Ее появление обусловлено поглощением ультразвуковых волн плотными структурами камня. Обычно такой акустический феномен удается выявить на современных аппаратах при толщине камня 0,4-0,5 см и более. Также высокой информативностью обладает ультразвуковое исследование (УЗИ) в дифференциальной диагностике уратных камней и папиллярных опухолей лоханки, имеющих сходную рентгенологическую картину. Применение доплерографии позволяет оценить состояние почечного кровотока, что помогает в выборе тактики лечения. Большое значение имеет ультразвуковой мониторинг в ходе литолитической терапии для оценки динамики растворения камня.

Нередко в силу каких-либо эмоциональных, алиментарных воздействий (потребление большого количества мяса), приема некоторых медикаментозных средств происходит резкое увеличение образования мочевой кислоты, когда энзимные системы не могут обеспечить ее инактивацию и транспорт. В итоге возникает своеобразный «взрыв» пуринового обмена. В этих экстремальных условиях может произойти нарушение компенсаторных механизмов с быстрым прогрессированием патологического процесса. Обильное образование кристаллов мочевой кислоты может привести к окклюзии мочевых путей и вызвать анурию. Наши наблюдения свидетельствуют, что мочекислый криз — явление нередкое. Поэтому при возникновении постренальной анурии, когда отсутствует видимая причина, следует в первую очередь обратить внимание на наличие в анамнезе мочекислого нефролитиаза или урикурии и исследовать уровень содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. Профилактикой мочекислого криза является определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у больных, поступающих в стационар по поводу нефролитиаза, новообразования почки, хронической почечной недостаточности и при предполагаемом лечении

#### нефрология

диуретиками, цитостатиками, белковыми препаратами. При выявлении у них нарушений пуринового обмена показано назначение урикостатической терапии.

Отмечена связь гиперурикемии с пиелонефритом. При гиперурикемии кристаллы мочевой кислоты скапливаются преимущественно в интерстициальной ткани почки, а канальцевая система вовлекается вторично.

Растворимость мочевой кислоты в значительной мере зависит от рН мочи. При значении последней выше 5,8 она находится в растворенном состоянии; более низкие цифры рН мочи способствуют кристаллизации мочевой кислоты и, следовательно, камнеобразованию. Причины резкого ацидоза мочи окончательно не выяснены, однако известно, что в определенной мере они обусловлены нарушениями процессов аммониогенеза, происходящих в почечных канальцах.

Механизм действия цитратов нельзя рассматривать как простое ощелачивание мочи. Применение других препаратов, способствующих алкализации мочи, не дает такого же терапевтического эффекта. Цитраты способствуют нормализации многих биохимических процессов, лежащих в основе уратного нефролитиаза. Введение их в организм обусловливает компенсацию имеющегося у больных недостатка лимонной кислоты, которая является основным энергетическим субстратом цикла трикарбоновых кислот и в значительной мере влияет на обмен пуринов. Происходящая в процессе приема цитратных препаратов нормализация процессов аммониогенеза способствует ликвидации резкого ацидоза мочи, являющегося одной из основных причин мочекислого камнеобразования. Помимо этого, цитраты обладают непосредственным литолитическим действием, так как способствуют енолизации мочевой кислоты и образованию хорошо растворимых двузамещенных солей.

Течение уратного нефролитиаза часто сопровождается оксалурией. Химический анализ конкрементов, отошедших самостоятельно или удаленных оперативным путем, свидетельствует, что в них практически всегда присутствуют оксалаты. При значительной их примеси растворение камня весьма затруднительно. Одними из предшественников щавелевой кислоты являются глицин и глиоксалат. В переходе глиоксалата в глицин и наоборот принимают участие коэнзимы, производные пиридоксина. Недостаток этого витамина, обнаруженного у лиц с гипероксалурией, снижает активность данной коэнзимной системы и приводит к сдвигу указанного равновесия и преимущественному образованию глиоксалата, а из него — щавелевой кислоты. Поэтому для профилактики образования оксалатов целесообразно введение в комплекс медикаментов пиридоксина. При этом равновесие глицин/глиоксалат восстанавливается и прекращается усиленное образование щавелевой кислоты. Дополнительному уменьшению образования оксалатов способствует введение в терапию тиамина, так как коэнзим, участвующий в превращении глиоксалата в формиат, углекислый газ и воду, является производным этого витамина. Следовательно, в комплексе медикаментозного лечения больных уратным нефролитиазом должно иметь место использование пиридоксина и тиамина (в обычных дозировках). Другим источником образования оксалатов является аскорбиновая кислота. Вероятно, именно этим объясняется малая эффективность рекомендовавшейся ранее терапии лимонами, содержащими большое количество аскорбиновой кислоты. Поэтому больные уратным нефролитиазом должны ограничить прием продуктов, богатых витамином С.

Эффективность лечения во многом зависит от успешного сотрудничества больного с врачом. Поэтому перед началом приема препаратов пациентам разъясняются цели предпринимаемого лечения, основные требования, которые они должны выполнять, проверяется их умение правильно пользоваться индикаторной бумагой и составлять график колебаний рН мочи. Обычно прием цитратных препаратов рекомендуется назначать до еды 3 раза в день. Дозу препарата регулируют сами больные по данным определения рН мочи непосредственно перед приемом препарата, она составляет в среднем 5-8 граммов в сутки. Для растворения камня поддерживается рН мочи в интервале 6,2-6,8, при котором оно протекает наиболее успешно. Большее ощелачивание мочи чревато выпадением фосфатов и карбонатов, осаждение которых на камень способно значительно затруднить его растворение. При профилактическом приеме цитратов подбирается их доза, обеспечивающая поддержание рН мочи в пределах 6,2-6,4. При указанных значениях рН мочи мочевая кислота выделяется в растворенном состоянии и не кристаллизуется.

Стабилизации рН мочи на нужном уровне обычно удается достичь в течение 3-4 дней от начала приема цитратов. Некоторым больным в начале лечения бывает трудно подобрать необходимые дозы препарата, так как имеет место большое разнообразие значений рН мочи. Это может быть обусловлено особенностями питания. Поэтому всем пациентам следует объяснять характер воздействия различных пищевых продуктов на кислотность мочи и необходимость увеличивать или уменьшать дозу препарата в зависимости от принимаемой пищи. Иногда с начала лечения цитратными препаратами отмечаются своеобразные «пуриновые всплески», заключающиеся в кратковременном повышении содержания мочевой кислоты в организме, что также может влиять на значительные колебания рН мочи. Указанное обстоятельство объясняется тем, что поступающие в организм цитраты оказывают влияние на многие обменные процессы, уже привычные для данного индивидуума, и, соответственно, вызывают их кратковременные изменения. Поэтому всем больным вне зависимости от состояния пуринового обмена в начале лечения целесообразно назначать малые дозы аллопуринола (100 мг в сутки) под контролем содержания мочевой кислоты в сыворотке крови.

При достижении значений рН мочи выше 5,8 у больных, как правило, исчезает кристаллурия. Довольно быстро (в течение 10—14 дней от начала лечения) отмечается положительная динамика клинических проявлений заболевания: уменьшаются или исчезают болевые ощущения, гематурия, прекращается выход мелких конкрементов. Наиболее эффективна цитратная терапия



у больных-камневыделителей. Практически у всех этих пациентов прекращается отхождение конкрементов, которое возобновляется лишь после прерывания лечения.

Литолитическая терапия наиболее успешна у пациентов с камнями, имеющими незначительную примесь оксалатов. Они не дают тени на обзорных рентгенограммах мочевой системы. Их растворения удается достичь у 70-75% пациентов. Прежде считалось, что литолизу могут подлежать лишь конкременты, состоящие только из мочевой кислоты, — так называемые «чистые» мочекислые камни. Поэтому обнаружение на обзорных снимках тени (пусть даже незначительной интенсивности), обусловленной камнем, служило противопоказанием к назначению цитратов и заставляло прибегнуть к инвазивным методам лечения. Со введением в комплекс лечебных средств, воздействующих на оксалатный компонент (пиридоксин, тиамин, цитрат магния), стало возможным растворять и так называемые слаборентгенпозитивные камни, «видимость» которых обусловлена солями щавелевой кислоты. Это наблюдается у 30-35% больных уратным нефролитиазом. Примесь оксалатов затрудняет растворение камней, и его удается достичь реже, чем при рентгеннегативных конкрементах (в 40-45% случаев). Лечение данной категории пациентов требует постоянного строгого контроля. Обнаружение усиления контрастности камня является противопоказанием к дальнейшим попыткам его растворения и требует оперативного вмешательства либо литотрипсии.

Большинство больных хорошо переносят прием цитратных препаратов в течение длительного времени. Лишь иногда отмечаются умеренные диспептические явления в виде ощущения тяжести в области желудка, кратковременные расстройства функции кишечника.

Невозможно прогнозировать сроки, в течение которых может произойти растворение камня. Это зависит от множества индивидуальных факторов, влияющих на ход лечения. В одних случаях для растворения даже крупных конкрементов требуется 3-4 месяца, в других — литолиз занимает многие месяцы. Поэтому консервативная терапия больных мочекислым нефролитиазом требует постоянного (каждые 2-3 месяца) наблюдения за ходом растворения камня, чтобы своевременно вносить необходимую коррекцию. Наиболее демонстративным критерием ее эффективности является уменьшение размеров конкремента по данным рентгеновского или ультразвукового исследования. Последнее более предпочтительно, так как не несет ионизирующего облучения пациента и позволяет осуществлять динамический контроль за процессом литолиза.

Применение одних лишь цитратных препаратов не может оказывать в достаточной степени воздействие на все стороны патогенеза уратного нефролитиаза, в частности — на нарушения пуринового обмена. Прием цитратов в определенной мере способствует нормализации последнего, однако в случае выраженного дисбаланса возникает необходимость применения средств, нормализующих этот обмен. Выраженные нарушения пуринового обмена у больных уратным нефролитиазом, проявляющиеся гиперурикемией и/или гиперурикурией,

встречаются в 37—40% случаев. Есть категория пациентов, у которых нормальные показатели содержания мочевой кислоты в сыворотке крови обеспечиваются гиперэкскрецией ее почками с пока еще высокой функциональной способностью. В данном случае они играют роль своеобразной буферной системы, которая на первых этапах компенсирует заболевание. Поэтому для правильной оценки пуринового обмена необходимо определение не только уровня урикемии, но и экскреции мочевой кислоты и ее клиренса.

Больные с выраженными проявлениями нарушений пуринового обмена (уровень урикемии более 0,450 ммоль/л) требуют введения в комплекс медикаментозной терапии средств, препятствующих образованию мочевой кислоты. В этих целях используется аллопуринол. Принцип его действия основан на инактивации фермента ксантиноксидазы, способствующего образованию мочевой кислоты из ее предшественников — гипоксантина и ксантина, т.е. имеет место урикостатический эффект. Оптимальными считаются дозы, обеспечивающие стабильную концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, не превышающую 0,320-0,350 ммоль/л, экскрецию ее не более 700 мг в сутки. Обычно этого удается достичь при приеме 100-300 мг препарата в сутки. Нормализация показателей урикемии происходит уже через 5-7 дней от начала лечения. Применение аллопуринола требует регулярного, как минимум 1 раз в месяц, лабораторного контроля показателей мочевой кислоты для своевременной коррекции лозы.

Нарушения обменных процессов при уратном нефролитиазе носят стойкий характер. Положительного лечебного эффекта удается достичь лишь при соответствующем длительном медикаментозном воздействии. Прекращение приема цитратных препаратов ведет к быстрому возвращению рН мочи к резко кислым значениям, и угроза камнеобразования возобновляется. Частота рецидивов уратного нефролитиаза достигает 60—70%. Рецидивы заболевания возникают у пациентов, прекращающих прием цитратов, а также у больных, которым после оперативного удаления уратных камней или литотрипсии не назначается профилактическая цитратная терапия.

В настоящее время наилучшим лечебным действием обладают цитратные препараты. Что же касается профилактической терапии, то дозы цитратов постепенно могут быть значительно снижены при употреблении щелочных минеральных вод. При отсутствии камня нет необходимости в литолитическом действии цитратов, а поддержание значений рН мочи не менее 6,0–6,2 с помощью дополнительного приема минеральных вод вполне способно предотвратить процесс камнеобразования.

При консервативной терапии больных уратным нефролитиазом следует учитывать их психологию, так как длительный прием лекарств сопряжен с определенными неудобствами. Быстро наступающее субъективное улучшение состояния пациентов, обусловленное приемом цитратов, успокаивает, что нередко побуждает прекратить лечение. Поэтому перед началом лечения надлежит

#### нефрология

подробно объяснить пациенту особенности течения заболевания и необходимость длительного приема меди-

Со внедрением в практику методов дистанционной литотрипсии (ДЛТ) цитратная терапия получила новое направление использования. Назначение цитратов целесообразно в качестве предоперационной подготовки к литотрипсии, в ходе которой происходит частичное растворение поверхности камня. После этого в ходе дробления требуется меньшее количество импульсов, в том числе высокоэнергетических, чем при ДЛТ без такой подготовки, что значительно снижает травматизацию почки. С другой стороны, назначение цитратной литолитической терапии после сеанса ДЛТ позволяет успешно решать проблему ликвидации мелких фрагментов камня.

Лабораторные проявления пиелонефрита при уратном нефролитиазе обычно носят маловыраженный характер, бактериурия встречается лишь в единичных, тяжелых по клиническому течению случаях. Однако воспалительный процесс в мочевых путях способен в значительной мере затруднить растворение камня. Поэтому пиелонефрит требует тщательного проведения соответствующего лечения. Существенные препятствия литолизу создают выраженные нарушения пассажа мочи, что иногда заставляет прибегнуть к оперативному пособию.

В вопросе санаторно-курортного лечения следует исходить из того, что ни одна минеральная вода не обладает литолитическим действием. Более того, прием некоторых минеральных вод, подкисляющих мочу, нередко приводит к росту камня.

Диетические рекомендации не должны полностью исключать пуриносодержащие продукты, необходимые для деятельности организма. Следует ограничить употребление продуктов, богатых пуриновыми веществами (субпродукты, копчености, жирную рыбу, бобовые, кофе, шоколад, красные вина и др.). Подлежит ограничению также прием продуктов, в которых содержится много щавелевой и аскорбиновой кислот: щавель, шпинат, инжир, смородина, цитрусовые.

Таким образом, консервативное лечение больных уратным нефролитиазом будет успешным лишь при комплексном воздействии на различные проявления заболевания. Ниже представлен перечень необходимых медикаментозных мероприятий.

- 1. Применение цитратных препаратов, лечебное действие которых включает:
  - а) нормализацию определенных обменных процессов, как во всем организме, так и на уровне почечных ка-
  - б)литолитическое действие на уратные конкременты; в) профилактику камнеобразования.
- 2. Нормализация пуринового обмена путем снижения уровня мочевой кислоты в организме за счет:
  - а) применения препаратов, обладающих урикостатическим действием (аллопуринол и его аналоги);

- б)ограничения алиментарного поступления пуринов путем соблюдения соответствующей диеты.
- 3. Профилактика образования малорастворимых солей (в основном оксалатов), препятствующих успешному растворению уратных камней:
  - а) использование витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>;
- б)ограничение поступления в организм витамина С.
- 4. Борьба с инфекцией.

Показания к консервативному лечению.

- 1. Наличие рентгеннегативного или слаборентгенпозитивного камня на фоне имеющихся проявлений уратного нефролитиаза: нарушенного обмена мочевой кислоты, резко кислой реакции мочи, большого количества кристаллов мочевой кислоты в ее осадке.
- 2. Отхождение мелких камней или песка, состоящих из мочевой кислоты
- 3. Состояние после удаления или растворения уратного камня для профилактики рецидивов.

Противопоказания к консервативной цитратной терапии.

- 1. Наличие рентгенпозитивных камней в мочевых путях.
- 2. Отсутствие признаков растворения камня в ходе лечения при сохранении клинических проявлений заболевания: боли, лишающей пациента трудоспособности, частой гематурии и др.
- 3. Выраженное нарушение пассажа мочи камнем, повлекшее значительную дилатацию мочевых путей.
- 4. Стойкий, не поддающийся антибактериальному лечению воспалительный процесс в почке, сопровождающийся бактериурией, особенно при слаборентгеноконтрастных камнях.

Накопленный опыт свидетельствует о том, что заболевания, обусловленные нарушением пуринового обмена, носят стойкий характер, требуют усердия и терпения – как со стороны врача, так и со стороны пациента. Положительного эффекта удается достичь лишь при длительном соответствующем медикаментозном воздействии. В случае правильного подбора показаний к этому методу лечения его результат превосходит самые оптимистические прогнозы и ожидания.

#### Литература

- 1. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. -М.: Медицина, 1995. — 176 с.
- 2. Радавичюс А., Босас Л. Побочные явления и их устранение при лечении цитратами уратного нефролитиаза. Четвертая Литовская конференция урологов: Тезисы докладов. — Каунас, 1987. — C. 70-71.
- 3. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. О мочекислом кризе// Советская медицина. — 1984. — № 10. — С. 26—31.
- 4. Чемоданов С.Г., Желтовская Н.И., Савчук В.И. Применение консервированной минеральной воды «Нафтуся» во внекурортных условиях при комплексном лечении мочекислого нефролитиаза после удаления конкремента// Здоровье мужчины. -2003. — № 3. — C. 116-118.

http://novosti.mif-ua.com



maket\_Blemaren.qxd 28.12.2009 17:30 Page 1



# БЛЕМАРЕН

ВИ БЕЗТУРБОТНІ — ВІН ПРАЦЮЄ..

Ефективна профілактика

первинного та повторного каменеутворення

Розчинення «піску» та каменів:

• сечокислих

• змішаних уратно-оксалатних

змішаних конкрементів,
 що містять кальцій

 Підготовка до ДЛТ і подальшого лікування



ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ







## Професійно лікарю-практику



Довідники можна придбати безпосередньо в редакції. 04123, Київ, вул. Світлицького, 35A, офіс 31, ТОВ «Доктор-Медіа».

Довідки за тел.: (044) 3913143.



Е.Е. Гончар, Е.А. Духин, Городской пульмонологический центр, Киевская городская клиническая больница № 17

## **Хроническое обструктивное заболевание легких: диагностика и лечение**

роническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения. Сегодня в мире смертность от ХОЗЛ более чем в 2 раза превышает смертность от рака легких. В мировом масштабе темпы роста заболеваемости ХОЗЛ являются самыми быстрыми. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году ХОЗЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов и будет занимать 3-е место среди всех причин смертности. Эти цифры являются следствием двух тенденций: роста табакокурения во всем мире и изменениями возрастной структуры населения мира (увеличение средней продолжительности жизни позволяет все большему числу лиц достичь возраста, при котором обычно развивается ХОЗЛ). Если по многим болезням, включая СПИД, инфаркт миокарда, инсульт, онкологические заболевания, туберкулез, глобальные прогнозы говорят о стабилизации или хотя бы о прогнозируемом снижении летальных исходов, то смертность от ХОЗЛ и ее ожидаемый рост вызывают тревогу у мирового

В последние годы разработаны международные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике этого заболевания (GOLD). Среди наиболее важных целей GOLD выделяет повышение уровня знаний об этом заболевании и оказание помощи миллионам людей, страдающих ХОЗЛ и преждевременно умирающих от этой болезни и ее осложнений. В связи с этим фармакотерапия ХОЗЛ направлена на предупреждение и контролирование симптомов, уменьшение частоты и тяжести обострений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки. До недавнего времени терапевтические подходы основывались главным образом на облегчении симптомов болезни, но сегодня становится очевидным, что достижение только бронходилатации не позволяет в полной мере решить задачи лечения. Новые терапевтические направления дают возможность получить как краткосрочной эффект уменьшение одышки, так и стратегический — улучшение качества жизни и снижение тяжелых последствий, в частности, количества обострений заболевания и числа госпитализаций.

#### Что же такое ХОЗЛ?

Основываясь на современных знаниях (GOLD, 2007), определение XO3Л формулируется следующим образом: это обратимое заболевание, характеризующееся существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Его легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

ХОЗЛ развивается постепенно, может пройти 30—40 лет до появления первых симптомов. Этот диагноз чаще ставится пациентам старше 50 лет, в конце продуктивного периода жизни, хотя люди страдают этой болезнью многие годы и умирают преждевременно либо непосредственно от ХОЗЛ, либо от его осложнений.

Морфологические изменения при XO3Л наблюдаются в центральных и периферических бронхах, легочной паренхиме и кровеносных сосудах, что нашло свое отражение в терминологии «хроническое обструктивное заболевание легких». Обычно понятие XO3Л включает хронический бронхит и эмфизему легких. При этом хронический бронхит определяется клинически наличием кашля и выделением мокроты на протяжении не менее 3 месяцев в течение каждого из двух последовательных лет. Эмфизема определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающегося деструкцией стенок альвеол без признаков явного фиброза. Чаще всего у больных XO3Л присутствуют оба эти состояния с превалированием одного из них.

#### Причины развития

В 80–90% случаев главным фактором риска развития XO3Л является табакокурение. Заядлые любители табака, которые выкуривают не меньше пачки сигарет в день в течение 20 лет (индекс пачко-лет), страдают XO3Л практически без исключения. Среди курильщиков данное заболевание развивается в 3–9 раз чаще, чем у некурящих лиц. Курильщики имеют максимальные показатели смертности, у них быстрее развиваются одышка

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

и другие симптомы заболевания. Особую тревогу вызывает тот факт, что за последние годы ряды курильщиков пополняются за счет детей и подростков. XO3Л — «новая женская болезнь», все больше и больше женщин заболевает ХОЗЛ. Это объясняется тем, что за последние 10-20 лет увеличилось количество курящих женщин. Статистика последних 30 лет показывает, что количество курильщиков среди мужчин и женщин выровнялось и составляет около 30%. В течение этого времени количество женщин, умерших от ХОЗЛ, увеличилось почти на 90%. Результаты последних исследований показывают, что женщины более подвержены воздействию табака, чем мужчины, и заболевания легких вследствие курения у них развиваются в более молодом возрасте, несмотря на меньшую интенсивность курения. Причина этого пока не установлена, но здесь может иметь место взаимосвязь между женскими гормонами и вредными веществами, содержащимися в табаке.

Во многих странах значимым фактором риска XO3Л является неблагоприятная экологическая ситуация. Около 73% всего населения крупных стран живут в условиях постоянного превышения предельно допустимых концентраций вредных веществ в атмосфере (в 5–10 раз), причем основной вклад в загрязнение воздуха вносит наличие большого количества автотранспорта. В группе риска особенно находятся жители крупных мегаполисов, где сложилась неблагоприятная экологическая обстановка.

Еще одним фактором риска возникновения XO3Л являются профессиональные вредности: в частности, работа на производстве, связанная со вдыханием пыли, содержащей кобальт, кадмий, кремний, угольную пыль и др. Профессии, которые связаны с повышенным риском развития XO3Л: шахтеры; рабочие металлургической промышленности (горячая обработка металлов); лица, занятые переработкой зерна, хлопка и производством бумаги.

Одной из причин возникновения XO3Л являются также хронические воспалительные заболевания дыхательной системы, возникающие еще в детском возрасте, продолжающиеся у подростков и переходящие ко взрослым. Это повторные острые респираторные вирусные инфекции (OPBИ), а также бактериальные — Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, которые могут поддерживать хронический воспалительный процесс в легких.

Важную роль в развитии XO3Л играют генетические факторы. Так, если даже два человека имеют одинаковый стаж курения, XO3Л может развиться только у одного из них — из-за различий в генетической предрасположенности к заболеванию или количестве прожитых лет. Наиболее изученным и доказанным фактором риска является тяжелая наследственная недостаточность особого защитного белка организма человека  $\alpha_1$ -антитрипсина. Раннее и заметное развитие лобулярной эмфиземы, снижение легочной функции возникает как у курящих, так и у некурящих пациентов с тяжелой патологией, хотя риск у курильщиков гораздо выше.

#### Патофизиологические механизмы

Экспираторное ограничение скорости воздушного потока является главным патофизиологическим нарушением у больных ХОЗЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым изменениям относятся: фиброз и сужение бронхов; потеря эластичной тяги легких из-за альвеолярной деструкции; разрушение альвеолярной поддержки просвета дистальных дыхательных путей. К *обратимым* изменениям относятся: накопление воспалительных клеток, слизи в бронхах; сокращение гладких мышц бронхов; динамическая гиперинфляция при физической нагрузке.

Также важным патофизиологическим нарушением является легочная гиперинфляция (ЛГИ), т.е. повышенная воздушность легких. В ее основе лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластичности легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного потока (динамическая ЛГИ). Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов — функциональной остаточной емкости (FRC), остаточного объема (RV), общей емкости легких (TLC) и снижение инспираторной емкости (IC = TLC - FRC). В условиях реальной жизни пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки, уменьшают свою повседневную физическую активность, что ведет к детренированности, ухудшению качества жизни и еще большему утяжелению течения ХОЗЛ.

Таким образом, механизм развития XO3Л можно представить следующим образом.

- 1. Нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса (хроническое воспаление воздухоносных путей постоянное раздражение слизистых желез увеличивается количество бокаловидных клеток за счет медиаторов воспаления (лейкотриены, протеиназы, нейропептиды) гипоплазия реснитчатого эпителия).
- Ограничение воздушного потока в бронхах (фиброз, сужение в основном мелких дыхательных путей бронхов и бронхиол диаметром <2 мм) — фиксированная обструкция дыхательных путей — потеря эластичной отдачи легких вследствие деструкции альвеол. На этом этапе возможна частичная обратимость за счет механической обструкции бронхов слизью, сокращения гладких мышц периферических и центральных бронхов, уменьшения воспалительного процесса.
- 3. Эмфизема легких (уменьшение эластичности легочной ткани нарастает функциональная остаточная емкость легких ухудшается функция дыхательных мышц уменьшается емкость вдоха).
- 4. Нарушение газообмена (нарушается соотношение вентиляция/перфузия развивается гипоксемия, затем гиперкапния).
- 5. Легочная гипертензия основное осложнение XO3Л со стороны сердечно-сосудистой системы.
- 6. Легочное сердце гипертрофия правого желудочка сердца в результате нарушения функции и/или структуры легких.
- Системные эффекты внелегочные нарушения, которые осложняют состояние больного (кахексия, слабость и утрата скелетных мышц, остеопороз, депрессия, анемия, повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний).

#### Диагностика

Диагноз XO3Л необходимо заподозрить у всех пациентов с одышкой, хроническим кашлем или выделением мокроты и/или с воздействием характерных факторов риска в анамнезе. Диагноз должен быть подтвержден с помощью спирометрии.





Самый важный симптом XO3Л - одышка, она является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью

На ранних стадиях болезни одышка возникает только при физической нагрузке, воспринимается как дискомфорт или ощущение скованности в груди. Некоторые пациенты описывают одышку как чувство нехватки воздуха, удушья. По мере прогрессирования заболевания эти ощущения появляются спонтанно: во время сна или в покое. Причем в холодное время года или при заболевании ОРВИ они выражены гораздо больше.

Другим важным симптомом XO3Л является *хроничес-кий кашель* с выделением мокроты, так называемый кашель курильщика.

Хронический кашель нередко служит первым симптомом XO3Л и часто недооценивается пациентами, так как считается ожидаемым следствием курения и/или воздействия факторов окружающей среды. Вначале кашель может появляться периодически, затем возникает каждый день и даже наблюдается в течение всего дня. Кашель при XO3Л заметно отличается от аналогичного симптома при бронхиальной астме (БА), который достаточно редко появляется в ночное время суток и ранним утром. Для XO3Л наиболее характерен кашель, который возникает после пробуждения, когда больной начинает активно двигаться. В некоторых случаях кашель при XO3Л может быть непродуктивным.

Обычно у больных XO3Л выделяется небольшое количество вязкой слизистой *мокроты* после серии кашлевых толчков (50–100 мл в сутки). Регулярное выделение мокроты в течение последовательных двух лет является эпидемиологическим определением хронического бронхита. Нарастание кашля и увеличение количества мокроты происходит чаще всего в холодное время года, во время инфекционных обострений. В этом случае она становится гнойной и незначительно увеличивается ее количество. В отличие от XO3Л, мокрота при БА менее вязкая и липкая, как правило — белого или серого цвета.

Хрипы можно чаще всего услышать на выдохе, даже без фонендоскопа и на расстоянии. Обычно они появляются при обострении болезни и при физической нагрузке (в отличие от БА, при которой хрипы выслушиваются через 5–15 минут после окончания нагрузки). Сухие хрипы могут присутствовать уже на І стадии ХОЗЛ, хотя более характерны для ІІІ и ІV стадий (тяжелого и крайне тяжелого течения ХОЗЛ). Хрипы могут определяться на вдохе (инспираторные) и на выдохе (экспираторные). Свистящий выдох и его продление более 5 секунд свидетельствуют о наличии бронхиальной обструкции. Отсутствие хрипов при аускультации не исключает диагноз ХОЗЛ.

#### Два характерных фенотипа ХОЗЛ

Некоторых больных XO3Л на основании данных осмотра условно можно отнести к двум классическим фенотипам: «синий отечник» (преимущественно бронхитический тип) и «розовый пыхтельщик» (преимущественно эмфизематозный тип).

У «синих и одутловатых» (blue bloater) доминирует кашель, характерным является диффузный цианоз, легочное сердце формируется в молодом возрасте, кахексия не характерна, летальный исход — в молодые годы. Повторение тяжелых обострений болезни с выраженной одышкой, кашлем и отделением мокроты вызывает развитие «легочного сердца». У них может наблюдаться цианоз в покое, отеки голеней, трескучие хрипы в нижних отделах легких, усиление II тона над легочной артерией. Эти больные требуют проведения дифференциальной диагностики с бронхоэктатической болезнью.

«Розовые и пыхтящие» (pink puffer) больные чаще астенического телосложения. У них доминирует одышка, кожа с серым оттенком, легочное сердце формируется в пожилом возрасте, прогрессирование заболевания сопровождается кахексией, летальный исход — в пожилом возрасте. Мокроты у них выделяется мало (или нет совсем), гипоксия в состоянии покоя не наблюдается, однако устойчивость к физической нагрузке намного снижена. Чаще такие больные занимают вынужденное положение тела с наклоном вперед и фиксацией плечевого пояса. Выдох производится через поджатые губы.

При дальнейшем прогрессировании болезни можно заметить следующие характерные признаки: большая бочкообразная грудная клетка; гипертрофия и участие в акте дыхания вспомогательных мышц шеи; низкое стояние и уплощение диафрагмы; втягивание межреберных промежутков на вдохе; удлиненный выдох; ослабление дыхательных шумов (вследствие эмфиземы); смещение печени вниз.

#### Для ХОЗЛ НЕ характерны:

- кровохарканье (следует исключить рак легких, бронхоэктатическую болезнь или туберкулез);
- продолжительное отделение гнойной мокроты (характерно для бронхоэктатической болезни);
- обострение в весенне-летний период (БА);
- одышка без кашля и наличия хрипов (характерна для заболевания сердечно-сосудистой системы).

#### Клиника ХОЗЛ

Основные клинические симптомы:

- мукоцилиарная недостаточность (характеризуется кашлем с выделением мокроты, чаще в утренние часы, может быть непродуктивным);
- бронхиальная обструкция (прогрессирующая одышка, преимущественно экспираторная, имеет относительно постоянный характер в течение суток, усиливается после физической нагрузки и при плохих погодных условиях; хрипы в грудной клетке);
- общая интоксикация (при обострении субфебрилитет, слабость, потливость, снижение работоспособности):
- эмфизема легких (развивается на поздних стадиях заболевания и характеризуется смешанной одышкой). *Признаки эмфиземы*:
- при осмотре определяется бочковидная грудная клетка, втяжение нижних реберных промежутков, участие в дыхании вспомогательных мышц;
- при аускультации на симметричных участках грудной клетки на фоне коробочного перкуторного звука прослушиваются резко ослабленное дыхание, рассеянные свистящие и жужжащие сухие хрипы.

С течением времени в легких развиваются пневмосклеротические изменения, нарастают признаки эмфиземы легких. Усиливается легочная недостаточность, вначале по обструктивному, затем по смешанному типу. Изменяется внешний вид больных и их поведение. Характерным

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

признаком является значительная потеря мышечной массы тела, вплоть до кахексии. На поздних стадиях заболевания возникают явления застойной сердечной недостаточности — усиливается сердцебиение и надчревная пульсация правого желудочка сердца, появляется и усиливается цианоз, набухают подкожные вены шеи, особенно яремная, увеличивается печень, появляются периферические отеки.

#### Методы обследования

Согласно данным программы «GOLD» протокол обследования пациента с подозрением на XO3Л должен включать следующие исследования.

Спирометрия — основной обязательный метод обследования, позволяющий поставить правильный диагноз даже на ранних стадиях болезни, дифференцировать XO3Л от другой легочной патологии, оценить степень тяжести заболевания и эффективность проводимой терапии.

Наиболее полно функцию внешнего дыхания при XO3Л позволяют оценить три спирометрические показателя:

- $O\Phi B_1$  (объем форсированного выдоха за первую секунду) максимальный объем воздуха, который может выдохнуть пациент за первую секунду после глубокого вдоха:
- ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) — максимальный объем воздуха, который может выдохнуть пациент с максимальной силой и скоростью после глубокого вдоха;
- соотношение первого показатели ко второму:  $O\Phi B_1/\Phi X E J$ .

Наиболее клинически значимым является  $O\Phi B_1$ . Если он составляет меньше 80% от должного показателя, соответствующего полу, возрасту и росту исследуемого, — это диагностический критерий XO3Л и бронхообструкции.

Отношение ОФВ $_1$ /ФЖЕЛ меньше 70% — также один из диагностических критериев ХОЗЛ.

Для того чтобы определить возможность бронходилатации под действием фармакологических средств, проводят пробы с бронхолитиками. Для этого рекомендуется использовать сальбутамол, фенотерол или их комбинации. Причем ингаляцию рекомендуют проводить с помощью ингалятора со спейсером большого объема или небулайзером.

Обратимость обструкции при XO3Л определяют путем записи спирограммы с регистрацией  $O\Phi B_1$  до ингаляции сальбутамола или фенотерола и через 15 минут после этого. При использовании комбинированных бронхолитиков соответствующий временной промежуток составляет 30 минут. Увеличение  $O\Phi B_1$  более чем на 200 мл в абсолютных числах или на 15% по сравнению с исходным свидетельствует об обратимости бронхообструкции. Существенный прирост  $O\Phi B_1$  (больше 500 мл) характерен для EA.

Важным является то, что у пациентов в тяжелом состоянии при определении тактики длительной терапии имеет значение улучшение бронхиальной проходимости даже на 5-7%.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки должно быть выполнено у всех больных ХОЗЛ. Однако следует отметить, что легкие степени патологии «не видны». Рентгенологически выявляется усиление и деформация легочного рисунка. При тяжелом течении

заболевания увеличивается объем легких за счет эмфиземы. Сосудистый рисунок нечеткий, особенно в области эмфизематозных булл и по краям легких. Данный метод позволяет исключить другие легочные заболевания (пневмония, опухоль, плеврит, пневмоторакс, застойная серлечная нелостаточность).

Характерные рентгенологические признаки при ХОЗЛ:

- уплощение диафрагмы;
- расширение ретростернального пространства;
- уменьшение числа и калибра легочных сосудов в периферических зонах;
- усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах;
  - синдром «трамвайных рельсов».

Компьютерная томография (КТ) легких позволяет оценить структуру и состояние мелких бронхов. Используется для диагностики эмфиземы легких, бронхоэктазов. КТ органов грудной клетки информативна и полезна в плане раннего выявления карциномы и тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

*Цитологическое исследование мокроты* (в том числе на атипические клетки). Большое значение имеет цвет мокроты. Гнойная (зеленоватая мокрота) является надежным индикатором бактериальной инфекции у больных с обострением ХОЗЛ. Для ориентировочного выявления групповой принадлежности возбудителя используют оценку результатов по Грамму, культуральное микробиологическое исследование мокроты проводят при инфекционном обострении ХОЗЛ для подбора адекватной рациональной антибактериальной терапии.

Показатели гемограммы имеют значение:

- для диагностики инфекционного обострения заболевания: нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, увеличение скорости оседания эритроцитов;
- для выявления полицитемического синдрома, который формируется при гипоксии: увеличение количества эритроцитов, Hb, гематокрита (у женщин  $\geq$  47%; у мужчин  $\geq$  52%), повышение вязкости крови.

Электрокардиографию (ЭКГ) выполняют для исключения кардиального генеза респираторной симптоматики и выявления непрямых признаков формирования стабильной легочной гипертензии (признаки гипертрофии правых отделов сердца).

Дополнительные методы исследования. Бронхологическое исследование проводится с целью дифференциальной диагностики XO3Л с другими заболеваниями, которые

Таблица 1. Классификация ХОЗЛ по степени тяжести

Стадия (степень тяжести)	Характеристика
I (легкая)	ОФВ $_1$ /ФЖЕЛ < 70% ОФВ $_1$ ≥ 80% от должных значений Наличие/отсутствие симптомов (кашель, мокрота)
II (средняя)	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70% $50\% \le \text{ОФВ}_1 < 80\% \text{ от должных значений} \\ \text{Наличие/отсутствие симптомов (кашель, мокрота, одышка)}$
III (тяжелая)	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ < 70% $30\% \le \text{ОФВ}_1 < 50\% \text{ от должных значений} \\ \text{Наличие/отсутствие симптомов (кашель, мокрота, одышка)}$
IV (крайне тяжелая)	$\mbox{O}\Phi\mbox{B}_1/\mbox{\Phi}\mbox{ЖЕЛ} < 70\%$ $\mbox{O}\Phi\mbox{B}1 < 30\%$ от должного или $\mbox{O}\Phi\mbox{B}_1 < 50\%$ от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью



имеют аналогичную респираторную симптоматику, для оценки состояния слизистой оболочки бронхов и культурального исследования бронхиального содержимого. Если больные указывают на эпизоды апноэ во сне (они встречаются у 4-11% больных XO3Л), необходимо провести полисомнографию. А у пациентов молодого возраста с тяжелой формой XO3Л рекомендовано определить уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина.

#### Классификация ХОЗЛ

Учитывая неуклонно прогрессирующий с течением времени характер легочной недостаточности у больных XO3Л, в основу клинической классификации заболевания положены клинические и функциональные показатели легочной вентиляции, характеризующие степень бронхиальной обструкции в клинически стабильный период при отсутствии обострения заболевания (табл. 1).

#### Общие принципы лечения

Задачи терапии:

- предотвращение прогрессирования заболевания;
- облегчение симптомов болезни;
- улучшение толерантности к физической нагрузке;
- предотвращение и лечение осложнений заболевания;
- предотвращение и лечение обострений заболевания;
- уменьшение летальности;
- профилактика или минимизация побочных эффектов терапии.

#### Основные направления лечения

- 1. Снижение влияния факторов риска.
- 2. Лечение при стабильном состоянии.
- 3. Лечение обострения заболевания.

#### Снижение влияния факторов риска

Отказ от курения— единственный клинически и экономически эффективный путь уменьшить воздействие факторов риска развития ХОЗЛ. Прекращение курения может предупредить или отсрочить развитие ограничения скорости воздушного потока или замедлить его прогрессирование.

Снижение риска неблагоприятного влияния атмосферных и домашних полютантов требует как индивидуальных мер профилактики, так и общественных мероприятий. Первично профилактические мероприятия заключаются в элиминации или сокращении влияния различных патогенных субстанций на рабочем месте. Не менее важным является вторичная профилактика — эпидемиологический контроль и раннее выявление ХОЗЛ.

#### Лечение при стабильном состоянии

Медикаментозная терапия при XO3Л используется для предупреждения и контроля симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, повышения качества жизни и толерантности к физической нагрузке. К сожалению, ни одно из имеющихся на сегодня лекарственных средств не способно замедлить прогрессирование заболевания, что является отличительной чертой этой болезни.

#### Кто должен лечить?

В зависимости от того, какой стадии заболевания соответствует состояние пациента с XO3Л, медицинскую помощь ему могут оказывать участковые врачи-терапевты или пульмонологи. Так, пациенты с заболеванием

в первой стадии могут лечиться амбулаторно под наблюдением участковых врачей-терапевтов, при необходимости обращаясь к пульмонологу за консультацией. Пациенты со второй и третьей стадиями болезни должны состоять на учете у пульмонолога и находиться у него на лечении.

Особое место среди лекарственных средств, которые используют для терапии стабильного периода XO3Л, занимают бронхорасширяющие препараты трех основных классов: антихолинергические препараты (холинолитики),  $\beta_2$ -агонисты и теофиллины, а также их комбинации. У больных XO3Л даже при отсутствии увеличения  $O\Phi B_1$  бронходилататоры могут приводить к уменьшению гиперинфляции легких, а следовательно — к снижению одышки, повышению физической работоспособности и улучшению качества жизни.

#### Холинолитики

Антихолинергические бронходилататоры являются препаратами первой линии, так называемой базисной терапии. Их назначение признано патогенетически обоснованным, так как практически единственным обратимым компонентом бронхоконстрикции при ХОЗЛ является повышенный вагусный бронхомоторный тонус. Холинолитики оказывают выраженное бронхолитическое воздействие, обеспечивая продолжительную бронхолилатацию.

Кроме того, холинолитики обладают способностью блокировать рефлекторный бронхоспазм, вызванный раздражающими веществами (пылью, смолами и т.д.), и уменьшают гиперсекрецию слизи бронхиальными железами и бокаловидными клетками, которую считают еще одной причиной развития бронхообструкции.

Побочные действия: сухость слизистой оболочки, горький привкус во рту, редко — парадоксальный бронхоспазм, задержка мочи, запор.

В настоящее время на фармакологическом рынке Украины представлен единственный холинолитик пролонгированного действия — тиотропиума бромид (спирива). Блокируя М3-холинорецепторы в течение длительного действия (24 часа) препарат понижает тонус гладких мышц бронхов и расширяет дыхательные пути. В результате этого улучшается функция легких, переносимость физической нагрузки, уменьшается одышка, следовательно — снижается частота обострений и госпитализаций, улучшается качество жизни больных. Ввиду длительной бронходилатации (24 часа) спириву назначают один раз в сутки в дозе 18 мкг (1 ингаляция при помощи порошкового ингалятора ХэндиХалер). Действие тиотропия после ингаляции начинается через 15—20 минут, пик действия препарата — через 1—3 часа.

#### О чем нужно предупредить пациента?

- Объяснить больному, что начальный эффект при назначении препарата развивается постепенно. Поэтому нет необходимости назначать себе дополнительные ингаляции для снятия острых симптомов обструкции.
  - Избегать распыления препарата в глаза.
- После ингаляции возможно появление горького привкуса во рту.

#### О чем нужно помнить доктору?

- Нельзя назначать холинолитики больным с муковисцедозом, даже если у них имеются симптомы XO3Л.
- Поскольку ингаляционное применение практически исключает системную абсорбцию препарата, вероятность

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

развития побочных эффектов, обусловленных влиянием на тонус блуждающего нерва (задержка мочи, запор), наблюдаются очень редко. Однако все-таки имеет смысл проводить мониторинг возможных побочных эффектов, в том числе глаукомы.

• О вероятности развития парадоксального бронхоспазма в ответ на применение растворов с использованием небулайзера.

#### Агонисты $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия

Эти препараты являются бронходилататорами второго ряда. Их назначают в качестве дополнения к холинолитикам и рассматривают как средство выбора при обострении ХОЗЛ. Препараты этой группы расслабляют гладкие мышцы крупных и мелких бронхов, увеличивают мукоцилиарный индекс, снижают адгезию бактерий к клеткам эпителия бронхов и уменьшают количество инфекционных обострений бронхита.

Представителями являются сальбутамол и фенотерол, их назначают ингаляционно в дозе 200 мкг. Однако при длительном применении агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов рецепторы бронхов теряют к ним чувствительность. Есть также данные о том, что их применение снижает парциальное давление кислорода и увеличивает риск развития гиперкапнии.

#### О чем нужно предупредить пациента?

- Если пациент страдает сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, его нужно убедить, что превышение назначенных доз препарата опасно для его здоровья.
- Агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов имеют ряд побочных эффектов. Пациент не должен пугаться появившегося дрожания рук и небольшой нервозности (тремор развивается вследствие стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов скелетных мышц).

#### О чем нужно помнить доктору?

- В первую очередь, о побочных эффектах этой группы веществ. Возможно развитие тахикардии при применении агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов в высоких дозах вследствие утраты относительной селективности этих веществ и их прямого влияния на  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда.
- При одновременном назначении сердечных гликозидов и салуретиков эта группа веществ оказывает воздействие на ионный обмен и вызывает гипокалиемию. Поэтому пациентам, применяющим высокие дозы веществ, необходимо не реже 2 раз в год проводить исследования содержания калия в сыворотке крови.
- Следует избегать сочетанного назначения агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого и пролонгированного

#### Комбинированная терапия $eta_2$ -агонистами и холинолитиками

Если есть необходимость проведения плановой бронхолитической терапии холинолитиком и агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов, предпочтительнее использовать комбинированные препараты, содержащие «два вещества в одном флаконе». Комбинация  $\beta_2$ -агонистов и холинолитиков более эффективна, чем каждый из них в отдельности.

Преимущества комбинированной терапии:

• влияние на различные отделы бронхов (холинолитики — преимущественно на проксимальные,  $\beta_2$ -агонисты на дистальные);

- различная продолжительность действия (более быстрое начало у  $\beta_2$ -агонистов, более пролонгированное действие у холинолитиков);
- меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата в виде монотерапии для достижения одного и того же эффекта).

Доказано преимущество в достижении большего бронхолитического эффекта комбинации фенотерол/ипратропий (Беродуал) по сравнению с монотерапией каждым из препаратов при использовании ингаляций с помощью как дозированного ингалятора, так и небулайзера.

К тому же, эти комбинированные препараты значительно расширяют спектр их применения, например, при сочетании ХОЗЛ и БА.

Уменьшение количества ингаляций и снижение стоимости лечения препаратом, содержащим два активных вещества, делают более вероятной правильность выполнения пациентом врачебных рекомендаций.

#### Препараты теофиллина

Препараты теофиллина с постепенным высвобождением активного вещества назначают при недостаточном терапевтическом эффекте двух предыдущих групп. Его действие на организм можно представить так:

- теофиллин способствует улучшению функции легких: увеличивает жизненную емкость легких, минутную вентиляцию и прочие показатели внешнего дыхания:
- отсрочивает утомление дыхательных мышц (диафрагмы и межреберных мышц) в условиях повышенной на них нагрузки, которая наблюдается при ХОЗЛ;
- обладает некоторым противовоспалительным действием, незначительно блокирует неспецифическую гиперреактивность бронхов, обусловленную воздействием гистамина и метахолина:
- стимулирует функцию клеток реснитчатого эпителия, улучшая бронхиальный мукоцилиарный индекс;
- улучшает функцию сердца, почек, снижает давление в легочной артерии.

Этот препарат особенно хорош для пациентов, у которых симптомы ХОЗЛ возникают преимущественно в ночное время. Его принимают 2 раза в сутки. Уровень теофиллина в сыворотке крови должен находиться в пределах 8-12 мг/л.

#### О чем нужно предупредить пациента?

- Теофиллин является очень «капризным» веществом. У него очень небольшое «терапевтическое окно». Назначение его в небольших дозах может быть неэффективным. А высокие дозы — являются токсичными.
- Возрастные изменения функции печени пациентов приводят к тому, что метаболизм этого вещества изменяется. Поэтому самостоятельно изменять дозировку, особенно людям пожилого возраста, нельзя.
- Побочными эффектами теофиллина могут быть: тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, гастроэзофагеальный рефлюкс, повышенный диурез, аритмия.

#### О чем нужно помнить доктору?

Изменение концентрации теофиллина в организме больного может быть вызвано наличием сопутствующих заболеваний, отказом от курения, особенностями диеты и приемом других лекарств. Поэтому необходимо повысить его дозу при: возобновлении курения, назначении





высокобелковой и низкоуглеводной диеты, одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитала, алкоголя).

- Коррекция дозы теофиллина в сторону его снижения нужна при застойной сердечной недостаточности, болезнях печени, воспалении легких, вирусных инфекциях и любых состояниях, сопровождающихся лихоралкой, при назначении высокоуглеводной диеты, при проведении вакцинации после гриппа, при отказе от курения и при лечении ингибиторами лизосомальных ферментов (циметидин, эритромицин, аллопуринол, кетоконазол).
- Начинать лечение этим веществом нужно с низких доз с последующей коррекцией.

#### Ингаляционные глюкокортикостероиды

Отношение к применению ингаляционных глюкокортикостероидов при лечении ХОЗЛ неоднозначно, так как воспалительный процесс при этой патологии имеет нейтрофильную природу, в отличие от эозинофильного воспаления при БА, где эффективность кортикостероидов уже доказана. Несмотря на то, что эта группа препаратов не подавляет нейтрофильного воспаления, в ряде случаев их применение позволяет добиться бронходилатирующего действия за счет уменьшения отека слизистой оболочки, продукции слизи, поступления нейтрофилов, улучшения проходимости дыхательных путей, восстановления чувствительности  $\beta_2$ -адренорецепторов бронхов к действию бронхолитиков, стимуляции образования сурфактанта.

#### О чем нужно предупредить пациента?

- Назначению кортикостероидов может предшествовать курс пробного лечения (2 недели для пероральных форм и 6 недель — для ингаляционных.) Это позволяет подобрать максимально низкую дозировку гормонального препарата.
- Эти вещества имеют достаточно много побочных эффектов, поэтому самостоятельно увеличивать дозу нельзя.
- Необходимо обращать внимание на состояние слизистой оболочки полости рта (из-за большой вероятности развития молочницы), следить за массой тела и артериальным давлением — кортикостероиды влияют на эти показатели.
- Для профилактики остеопороза, особенно у женщин в период менопаузы, необходимо принимать препараты

#### О чем нужно помнить доктору?

- Следует периодически проверять необходимость применения этих препаратов.
- Кортикостероиды «требуют» мер предосторожности: мониторинга развития стероидного диабета, нарушений психики, артериальной гипертензии, избыточной массы тела.
- В тяжелых случаях возможно назначение системных препаратов (преднизолон, метилпреднизолон), которые хорошо проникают в слизистую оболочку бронхов. Если течение заболевания позволяет, можно перевести пациента с системных кортикостероидов на ингаляционные.

#### Вспомогательные, но не второстепенные препараты

В комплексном лечении ХОЗЛ большую роль играют вспомогательные средства.

Муколитическая терапия направлена на разжижение и удаление бронхиального секрета, гиперсекреция которого является одним из симптомов ХОЗЛ. Поэтому больным можно рекомендовать прием ацетилцистеина, снижающего вязкость мокроты и увеличивающего мукоцилиарный индекс. Назначение лазолвана (амброксола) способствует пролукции сурфактанта и поддержанию проходимости периферических бронхов. Этот препарат поддерживает стабильность дыхания и процесс самоочищения терминальных бронхиол. На фоне приема лазолвана уменьшается неспецифическая гиперреактивность бронхов, которую связывают со снижением чувствительности рецепторов бронхов.

Антиоксиданты. Витамины А, Е, С не только укрепляют защитные силы организма, но и улучшают работу дыхательных мышц, уменьшают выраженность воспалительного процесса в бронхах. К тому же известно, что курение снижает содержание этих витаминов в организме.

Коррекция питания. У больных с ожирением, как правило, одышка выражена гораздо сильнее, чем у пациентов с нормальной массой тела. В то же время, пациенты с уменьшенной массой тела легче «поддаются» болезни. Поэтому важно убедить пациента придерживаться нормального режима питания. Для того чтобы уменьшить давление на диафрагму, пищу рекомендуется принимать небольшими порциями. Она должна быть калорийна и богата легкоусваиваемыми белками. Особое внимание заслуживают свежие овощи и фрукты. Они обеспечивают организм достаточным количеством магния, необходимого для расслабления гладких мышц.

#### Прогноз

Родственников каждого пациента (как, впрочем, и его самого) всегда интересует, какая перспектива его ожидает в ближайшем будущем. Хронические обструктивные заболевания легких относятся к болезням, динамика которых прямо пропорционально зависит от самого пациента. Так, данные эпидемиологического анализа, проведенного в странах Европы, показывают, что выживаемость пациентов в течение 10 лет после установления диагноза у пациентов, прекративших курение, составляет 80%. Для пациентов, которые не смогли отказаться от этой вредной привычки, аналогичный показатель существенно ниже — 50%. Именно эти цифры могут стать лучшими помощниками в убеждении пациентов.

#### Обострение ХОЗЛ

Под обострением понимают острое, по сравнению со стабильным состоянием больного, нарастание симптомов ХОЗЛ, выходящее за рамки их повседневной вариабельности. Частые обострения существенно снижают качество жизни больных, способствуют прогрессированию бронхиальной обструкции и нередко становятся причиной госпитализации.

Признаки обострения ХОЗЛ: усиление одышки (иногда сопровождающееся появлением хрипов в легких); усиление кашля; появление или увеличение количества отделяемой мокроты; изменение характера отделяемой мокроты (цвета, консистенции, вязкости, появление гноя); усиление бронхообструкции, подтвержденное данными спирометрии; усиление гипоксии; появление

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

симптомов сердечной недостаточности (периферических отеков); повышение температуры тела. Эти симптомы требуют модификации лекарственной терапии.

Провоцирующие факторы. Существует достаточно много причин, которые приводят к обострению основного заболевания. Наиболее частой из них является инфекция дыхательных путей, хотя необходимо помнить и о менее вероятных состояниях. В частности, о тромбоэмболии легочных сосудов, спонтанном пневмотораксе, нерациональной оксигенотерапии, злоупотреблении некоторыми группами лекарственных препаратов, влияющих на дыхательный центр (снотворными и транквилизаторами) и несоблюдении пациентом правил применения назначенной базисной терапии. Этот нюанс крайне важен, так как назначение антибиотиков в этом случае будет неэффективно.

Среди факторов, провоцирующих активное развитие возбудителей инфекции, наиболее частыми являются курение и воздействие воздушных поллютантов. Они нарушают функцию реснитчатого эпителия и ухудшают мукоцилиарный клиренс, следствием чего является более активная фиксация возбудителей на бронхиальном секрете. Скопление бактерий естественным образом стимулирует ответную реакцию организма: активизацию нейтрофильных гранулоцитов, повреждение эпителия и внедрение возбудителя в слизистую оболочку. Таким образом, развивается своего рода порочный круг: повреждение легочного дерева облегчает проникновение возбудителей, а они, в свою очередь, еще больше нарушают целостность слизистой оболочки бронхов.

Риск развития обострения ХОЗЛ инфекционной этиологии повышается также при различных заболеваниях и состояниях, нарушающих функционирование защитных систем организма. Микроаспирация желудочного содержимого и сахарный диабет способствуют инфицированию и колонизации дыхательных путей грамотрицательной патогенной микрофлорой; опухолевые процессы приводят к иммуносупрессии; пониженное питание - к снижению уровня секреторного иммуноглобулина А, застойная сердечная недостаточность к нарушению лимфатического дренажа и функции альвеолярных макрофагов, а хронические заболевания печени и почек - к нарушению системы комплемента, гуморального и клеточного иммунитета, функции лейкоцитов и колонизации дыхательных путей различными микроорганизмами.

Самые опасные микроорганизмы. Исследования бронхоальвеолярного смыва пациентов с обострением ХОЗЛ показало, что наиболее часто возбудителями инфекционных обострений оказываются три разновидности бактерий: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, хотя эти же возбудители могут опрелеляться и в носоглотке здоровых лиц. Они имеют некоторые особенности. Например, H.influenzae продуцирует вещества, особенно сильно нарушающие функцию реснитчатого эпителия, стимулирующие гиперпродукцию слизи и выделение гистамина, и способствует снижению секреции местных иммуноглобулинов. M.catarrhalis способна вырабатывать β-лактамазу. Наиболее часто определяется два первых микроорганизма. Другие микроорганизмы, такие как Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, стафилококки, энтеробактерии, P.aeruginosa встречаются гораздо реже.

Примерно треть случаев обострений XO3Л вызвана риновирусами, вирусами гриппа, парагриппа и коронавирусами.

До недавнего времени обострение XO3Л являлось основанием для назначения антибиотиков (АБ). Однако в 25% случаев такая терапия оказывалась неэффективной из-за неправильного выбора препарата. К тому же, антибиотики показаны не всем группам больным. Именно поэтому были разработаны специальные критерии назначения антибиотикотерапии.

Основными симптомами для назначения этих препаратов принято считать: увеличение количества отделяемой мокроты, усиление одышки и наличие гнойной мокроты. Если у пациента отмечаются все три основных симптома, антибиотикотерапия будет наиболее эффективна. Если только один из них — менее эффективна. Вспомогательными симптомами считаются данные анамнеза: сопутствующие заболевания сердечнососудистой системы, наличие трех и более обострений инфекционной этиологии в течение последнего года, повышение температуры тела и данные об эпидемической обстановке в окружении пациента. Именно поэтому всех больных целесообразнее разделить на три группы (табл. 2).

Пациентам, у которых нет дополнительных факторов риска, антибиотики обычно не назначают. Однако если симптоматика сохраняется продолжительное время (более 2 недель), рекомендуется проведение эмпирической антибактериальной терапии.

Таблица 2. Разделение пациентов на группы для назначения антибиотикотерапии

Клинический статус пациентов	Критерии/факторы риска	Инфекционные возбудители (предполагаемые или выделяемые)	Группы антибиотиков и препараты
1-я группа: хроническое обструктивное заболевание легких I-II стадии в период обострения инфекционной этиологии	$O\Phi B_1 \geq 50\%$ от должного, увеличение количества мокроты, отсутствие дополнительных факторов риска	H.influenzae, H.parainfluenzae, Str.pneumoniae, M.catarrhalis	Аминопенициллины, макролиды, перорально респираторные фторхинолоны
2-я группа: хроническое обструктивное заболевание легких III стадии в период обострения инфекционной этиологии	Увеличение количества и наличие гнойной мокроты, одышка, ОФВ₁ ≥ 50% от должного, пожилой возраст, ≥ 4 обострений в год, сопутствующие заболевания, пониженное питание	$H.influenzae, H.parainfluenzae, Str.pneumoniae, M.catarrhalis; при O\Phi B_1 \geq 50\% от должного наиболее вероятные возбудители — грамотрицательные микроорганизмы$	Фторхинолоны, β-лактамные адреноблокаторы, ингибиторы β-лактамаз, цефалоспорины II—III поколений, макролиды II поколения
3-я группа: хронический гнойный обструктивный бронхит	Длительное выделение гнойной мокроты с частыми обострениями заболевания	H.influenzae, H.parainfluenzae, Str.pneumoniae, M.catarrhalis; а также Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa	Фторхинолоны II поколения перорально (ципрофлоксацин), респираторные фторхинолоны; другие средства, активные по отношению к псевдомонадам



Аминопенициллины. К сожалению, из-за продолжительного применения простых пенициллинов эта группа препаратов потеряла свою былую актуальность. Однако в некоторых случаях эти препараты показаны к применению у пациентов первой группы.

Макролиды. Имеют целый ряд важных преимуществ: высокоактивны в отношении типичных возбудителей ХОЗЛ, в том числе микроорганизмов, которые характеризуются внутриклеточной локализацией; создают высокие концентрации препарата в слизистой оболочке бронхов; обладают иммунокорригирующим эффектом; имеют хорошие фармакокинетические характеристики; отсутствуют выраженные побочные эффекты; существует возможность применения как для парентеральной, так и пероральной терапии; имеют низкий риск развития резистентности.

Фторхинолоны. Эти препараты специалисты относят к довольно ограниченной группе антибактериальных средств, оказывающих иммунокорригирующее действие. Так, ципрофлоксацин, назначенный в терапевтических дозах, стимулирует образование интерлейкинов, усиливает фагоцитоз и внутриклеточное разрушение патогенных микроорганизмов, а также стимулирует синтез антител к бактериальным антигенам.

Кроме того, тот же ципрофлоксацин является активным в отношении энтеробактерий и псевдомонад, так как обладает широким спектром антимикробного действия, проникает внутрь клеток возбудителя. Другие его особенности: создает высокие концентрации в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете, не нарушает мукоцилиарный индекс, удобен в применении, что делает его незаменимым средством для лечения больных, относящихся к третьей группе пациентов.

*Карбапенемы*. Особый класс антибактериальных средств, представителями которого являются имипенем и меропенем, необходимый для борьбы с полирезистентной *Klebsiella pneumoniae*.

Для того чтобы избежать вероятного развития суперинфекции, необходимо предупреждать пациента о применении препаратов строго в назначенных дозах и не отклоняться от режима приема. Длительность назначения антибиотиков не должна превышать 7—14 дней. Желательно также, чтобы назначаемые антибиотики не вызывали серьезных побочных эффектов, которые могли бы создать врачебную проблему в дальнейшем.

#### Критерии клинического улучшения

Эффективность проводимого лечения следует оценивать по полноте устранения симптомов обострения, а также исходя из данных исследования функции внешнего дыхания и определения динамики восстановления бронхиальной проходимости. У тяжелых больных важны даже самые незначительные изменения этого показателя.

#### Другие группы препаратов

Борьба с обострением XO3Л невозможна без помощи препаратов, уменьшающих гиперсекрецию слизи и улучшающих мукоцилиарный индекс: холинолитиков, агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов, а также теофиллина (табл. 3).

Таблица 3. Режимы дозирования ингаляционных бронхолитиков при обострении XO3Л

Лекарственный препарат	• аэрозольный н	
Сальбутамол	2–4 вдоха каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч по требованию	2,5–5 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее 2,5–10 мг каждые 1–4 ч по требованию
Фенотерол	2—4 вдоха каждые 30 мин в течение первого часа, далее каждые 1—4 ч по требованию	0,5–1 мг каждые 20–30 мин в течение первого часа, далее 0,5–1 мг каждые 1–4 ч по требованию
Фенотерол/ипратропия бромид	2–4 вдоха каждые 30 мин в течение первого часа, далее каждые 1–4 ч по требованию	1–2 мл каждые 30 мин в течение первого часа, далее 1,5–2 мл каждые 1–4 ч по требованию

Необходимо также использовать препараты, улучшающие дренажную функцию бронхов: амброксол и ацетилпистеин.

Ацетилцистеин способствует уменьшению колонизации бронхов бактериями, снижает вязкость мокроты, разжижает ее и ускоряет эвакуацию. Кроме того, следует помнить, что ацетилцистеин является антиоксидантом, что очень важно для устранения последствий воздействия инфекции на организм.

Амброксол также способствует разжижению вязкой мокроты. Это вещество является мощным стимулятором продукции эндогенного сурфактанта, который поддерживает проходимость мелких бронхов и улучшает очищение терминальных бронхиол. Амброксол улучшает мукоцилиарный индекс. Его способность ускорять проникновение антибиотиков в очаг инфекции и повышать их концентрацию в слизистой оболочке бронхов и бронхиальном секрете оказываются особенно полезными для лечения обострений ХОЗЛ. Амброксол можно применять как короткими курсами для купирования обострения заболевания, так и длительными, в целях профилактики колонизации дыхательных путей патогенной микрофлорой и предупреждения возникновения обострений в дальнейшем.

Обязательна вакцинация пациентов, страдающих XO3Л. Это позволит предупредить развитие постгриппозного бактериального инфицирования. Один раз в 5 лет этим больным рекомендуется проведение иммуномодулирующей терапии препаратами, содержащими антигены (ИРС19, бронхомунал, рибомунил).

#### Долгосрочный мониторинг

ХОЗЛ — прогрессирующее заболевание, при котором легочная функция снижается со временем. Необходимо приложить максимум усилий, чтобы замедлить прогрессирование симптомов и снижение функции легких, поддержать физическую активность больных, отсрочить развитие осложнений и системных эффектов, снизить риск преждевременной смерти больных ХОЗЛ. Правильно подобранные и вовремя назначенные терапия и реабилитация могут значительно замедлить прогрессирование бронхообструкции, уменьшить частоту и тяжесть обострений, предостеречь от развития осложнений и улучшить качество жизни больных.

А.А. Штутин, С.А. Кучеров, Государственное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины», г. Донецк

### Выбор метода хирургического лечения у больных с острыми артериальными тромбозами периферической локализации

роблема лечения больных с острыми артериальными тромбозами периферической локализации остается одной из актуальнейших проблем ангиохирургии [1—3]. Обычные методы восстановительных операций не всегда эффективны при данной патологии, особенно при тромбозах периферической локализации с поражением артерий голени (так называемых путей оттока). В связи с этим особую актуальность в таких случаях приобретает применение регионарного тромболизиса, что позволяет добиться определенного прогресса.

В отделе неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ «ИНВХ имени В.К. Гусака АМН Украины» разработан диагностический алгоритм, позволяющий дифференцированно подходить к выбору оперативного пособия и регионарному тромболизису у данной категории пациентов. Изучен метод регионарного тромболизиса как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами хирургического лечения. В данной работе показано, как на основании разработанного нами диагностического алгоритма определяются дифференцированные показания к различным методам хирургического лечения.

За период 2000—2008 годы на клинической базе института пролечен 121 пациент с острыми тромбозами артерий нижних конечностей периферической локализации — 112 мужчин и 9 женщин; средний возраст — 59,5 года.

По этиологии окклюзионно-стенотического процесса больные распределены следующим образом: облитерирующий атеросклероз — 103 пациента, облитерирующий тромбангиит — 15, другие васкулиты — 4 больных.

При диагностике острой ишемии пользовались классификацией В.С. Савельева (1974).

Распределение больных по степени острой ишемии представлено в таблице 1.

Сроки от начала заболевания до поступления пациентов в стационар были разные — от 2 часов до одного месяца. Так, 25 пациентов поступили спустя 12 часов от начала заболевания, в сроки от 12 до 24 часов госпитализированы 34 больных, до 3 суток — 30, до 7 суток — 21, у 11 пациентов давность заболевания составила от 2 недель до месяца.

В диагностический алгоритм включены такие инвазивные и неинвазивные методы диагностики: ультразвуковая доплерография (УЗДГ), дуплексное и триплексное

Таблица 1. Распределение больных по степени острой ишемии

Степень острой ишемии	Абсолютное число больных	Процент
Ишемия напряжения	5	4
IA	18	14,8
16	28	23,2
II A	36	30
ПБ	23	19
III A	11	9
Всего	121	100

ангиосканирование, реовазография, ангиография, электронейромиография (ЭНМГ).

Дуплексное и триплексное сканирование выполняли на сонографе «Sonoline Elegra Edvansed» фирмы «Siemens» (Германия); УЗДГ с поэтапным измерением систолического регионарного давления (СРД) и расчетом плечелодыжечного индекса (ПЛИ) — на аппарате «Dop Skan Plus» (США). Ангиограммы получали с использованием аппарата «Siemens angiostar plus» (Германия) с телевизионной установкой и двигающимся столом. Ангиографию выполняли по методике Сельдингера, применяя трансфеморальный или трансаксиллярный доступ. Больным, у которых предполагалась тромболитическая терапия, проводили пункцию общей бедренной артерии в антеградном направлении с последующей ангиографией и установкой катетера, подведенного непосредственно к тромбу. Реовазографию выполняли как самостоятельно, так и с нитроглицериновой пробой. С помощью этого метода определяли функциональный резерв коллатерального кровотока и, соответственно, показания к поясничной симпатэктомии.

Для объективной оценки жизнеспособности мышечной ткани и степени поражения нервно-мышечного комплекса мы применили метод ЭНМГ. С этой целью использовали игольчатые электроды. Электрические потенциалы мышечных волокон регистрировались и обрабатывались на четырехканальном электромиографе «Reporter» итальянской фирмы «EsaoteBiomedica», что позволило визуализировать потенциал двигательной единицы, сравнивать и накапливать материал.

В таблице 2 представлены результаты применения различных методов лечения.



Таблица 2. Методы и непосредственные результаты хирургического лечения больных

Метод лечения	Результат			
метод лечения	улучшение	ампутация	смерть	всего
Тромбэктомия	14 (53,8 ± 9,8%)	11 (42,3 ± 9,7%)	1 (3,9 ± 3,8%)	26
Реконструктивные операции	20 (69,0 ± 8,6%)	7 (24,1 ± 7,9%)	2 (6,9 ± 4,7%)	29
Поясничная симпатэктомия	3 (75,0 ± 21,7%)	1 (25,0 ± 21,7%)	-	4
Ревизия сосудов	1 (20,0 ± 17,9%)	2 (40,0 ± 21,9%)	2 (40,0 ± 21,9%)	5
Регионарный тромболизис	48 (84,2 ± 4,8%)	7 (12,3 ± 4,3%)	2 (3,5 ± 2,4%)	57
Всего	86 (71,1 ± 4,1%)	28 (23,1 ± 3,8%)	7 (5,8 ± 2,1% )	121

У 57 больных был проведен регионарный тромболизис. Для этого осуществляли бедренную ангиографию путем антеградной пункции бедренной артерии с установкой катетера для последующего лизиса.

В работе мы использовали 3 тромболитических препарата: актилизе — у 2 (3,5%) больных, стрептокиназу — у 36 (63,2%) и урокиназу — у 19 (33,3%). Благодаря селективному введению в большинстве случаев удалось получить положительные результаты с помощью меньшей дозы фибринолитиков, чем при системном применении. Доза стрептокиназы составляла от 250 000 до 15 000 000 МЕ, урокиназы — от 300 000 до 900 000, актилизе — 50–100 мг. Время лизиса — от 17 до 72 часов. Эффективность метода определяли на основании ряда субъективных и объективных критериев. Субъективными критериями считали изменение клинической динамики: потепление конечности. изменение цвета кожи, улучшение двигательной и чувствительной функций, появление пульсации дистальнее тромбоза. К объективным критериям относили: изменения показателей УЗДГ в виде улучшения кариопикнотического индекса (КПИ), изменения скоростных показателей и визуального сонографического контроля лизиса тромба. Для объективной оценки тканевого кровотока и жизнеспособности мы применили ЭНМГ, что позволило определиться с показаниями и противопоказаниями к сохранению конечности. Однако основным объективным критерием лизиса тромбов были данные ангиографии, проводимой в процессе процедуры и по ее окончании.

После завершения тромболизиса катетер не удаляли, а проводили внутриартериальную инфузию антикоагулянтов, дезагрегантов и спазмолитических препаратов. Удаляли катетер после нормализации показателей свертывающей системы крови.

Несмотря на преимущество регионарного тромболизиса при периферических тромбозах, не у всех пациентов удалось полностью лизировать тромбы. Тем не менее, даже при успешном тромболизисе не устранялись причинные факторы тромбоза. Поэтому 30 (52,6  $\pm$  6,6%) пациентов были прооперированы на 3-6-е сутки после выполнения у них тромболизиса.

В таблице 3 представлены данные о характере и результатах операций, выполненных после тромболизиса.

Несмотря на то, что лечение данной категории больных является исключительно трудной проблемой, тем не менее, определенные перспективы связаны с оптимизацией диагностического алгоритма и, соответственно, дифференцированным выбором того или иного метода хирургического вмешательства. Как видно из приведенных в таблице 3 данных, непрямая эмболтромбэктомия является

Таблица 3. Характер и результаты операций, выполненных после тромболизиса

Характер операции	Результат			
ларактер операции	улучшение	ампутация	смерть	всего
Тромбэктомия	2	2	-	4
БПШ	4	1	-	5
Тромбэндартерэктомия с аутовенозной пластикой	3	-	-	3
ББШ с артериовенозной фистулой	2	1	-	3
Баллонная ангиопластика	4	-	-	4
Поясничная симпатэктомия	8	-	-	8
Ампутация	-	3	-	3
Всего	23 (76,7 ± 7,7%)	7 (23,3 ± 7,7%)	-	30

*Примечание*: БПШ — бедренно-подколенное шунтирование; ББШ — бедренно-берцовое шунтирование.

малоперспективным методом, поскольку во многих случаях недостаточна для освобождения просвета артерий от атеротромботических масс, особенно в сосудах среднего и мелкого калибра. Ампутацией подобные операции завершились у 42,3% больных.

Несколько лучшие результаты были получены при проведении различных реконструктивных операций. Но возможность их выполнения ограничена у больных, у которых отсутствует периферическое русло. Именно у этой группы пациентов единственным методом реваскуляризации является регионарный тромболизис. Достигнутый в процессе лизиса эффект, так же как и при неудачном лизисе, возможно дополнить последующей операцией.

Таким образом, считаем, что если в ходе диагностических мероприятий выявлялся тромбоз на фоне атеросклеротического процесса в сочетании с проходимым берцовым сегментом, таким больным показана первичная реконструктивная операция. Непрямая тромбэктомия показана при тромбозе магистральных артерий без значительных атероматозных поражений или при эмболиях. Показанием к проведению тромболитической терапии являются периферические формы тромбоза или давние тромбозы на фоне выраженного атеросклеротического поражения с неудовлетворительным периферическим сосудистым руслом, т.е. когда непрямая тромбэктомия прогностически неблагоприятна, а реконструктивную операцию выполнить невозможно.

- Непрямая тромбэктомия показана больным с тромбозом магистральных артерий без выраженного атеросклеротического процесса или при эмболии.
- Наличие тромбоза на фоне атеросклеротического поражения при проходимом подколенно-берцовом сегменте является показанием к первичной реконструктивной операции.
- При неудовлетворительном состоянии путей оттока показан регионарный тромболизис.
- При необходимости, после выполненного тромболизиса возможно последующее оперативное лечение. Тромболизис создает более благоприятные условия для проведения операции в подострый период ишемии.

Список литературы находится в редакции.

И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, отдел термической травмы и пластической хирургии, г. Донецк

# Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны?

# Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения

а сегодняшний день доказано, что высокий уровень летальности при ожоговой болезни обусловлен комплексом патологических изменений, которые происходят в организме пострадавшего в результате психоэмоционального стресса, болевой реакции, нарушения микроциркуляции в тканях, массивного выхода в кровоток различных токсинов, в том числе продуктов распада поврежденных тканей [7]. Однако основную группу летальных исходов среди обожженных составляют погибшие в результате развития у них различных септических осложнений, первыми симптомами которых являются признаки эндогенной интоксикации (ЭИ) — основного патологического синдрома, требующего интенсивной терапии при ожоговой болезни.

ЭИ, как и любой токсикоз, — это каскадный, стадийный, способный к прогрессированию генерализованный процесс, обусловленный накоплением в кровяном русле токсических веществ в концентрациях, превышающих функциональные возможности естественных систем обезвреживания с последующим повреждением других органов и систем организма. Эти повреждения, в свою очередь, существенно модифицируют структурнофункциональное состояние клеточных и субклеточных мембран, вызывая вторую волну интоксикации и замыкая порочный круг данного критического состояния [5, 7, 8]. Тяжесть эндогенной интоксикации является косвенным критерием тяжести общего состояния больных с различными патологическими процессами. Для оценки ЭИ предложен ряд шкал и систем, основанных на оценке клинических и лабораторных показателей в баллах (SOFA, SAPS, APACHE и др.). Однако экстренное определение показателей, входящих в эти системы, не всегда доступно, что связано с возможностями лабораторных служб учреждений, а также с длительностью исследований и оценкой их результатов в балльной системе, которые порой являются субъективными. Имеются сообщения по поводу систем АРАСНЕ как не совсем достоверных в оценке прогноза, так как учитывается только общее количество лейкоцитов, а такой важнейший показатель, как процентное содержание нейтрофильных гранулоцитов (нейтрофилов), остается без внимания [11, 13].

В настоящее время клиническая лабораторная медицина располагает мощными и гибкими методами ранней и достаточно точной диагностики значительной части известных форм патологии человека, в том числе и ЭИ, а также слежения за развитием патологического процесса и его купирования в результате проводимого лечения [3, 4]. Однако при анализе полученных результатов клинических лабораторных исследований необходимо учитывать следующие основные источники ошибок и их вариации:

- биологическая вариация показателей, которая отображает индивидуальные или групповые особенности протекания процессов жизнедеятельности человеческого организма:
- преаналитическая вариация вследствие воздействия на результат исследования условий взятия, хранения, транспортировки в лабораторию образца биоматериала;
- ятрогенная вариация, связанная с влиянием на анализы диагностических и лечебных воздействий на организм пациента (прием медикаментов перед исследованием и во время него); неспособность ждать, т.е. плохое знание закономерностей течения заболевания и изменения исследуемых показателей; неумение вовремя остановиться (для клинициста одно из самых трудных), когда дополнительные данные уже не смогут повлиять на тактику лечения, стремление получить «исчерпывающую» информацию о пациенте;



• аналитическая вариация, являющаяся следствием систематических или случайных погрешностей при проведении лабораторного анализа, а также плохое знание диагностической информации, которую несут лабораторные тесты, неумение использовать отрицательные результаты и критически оценивать всю сумму доказательств при сопоставлении результатов нескольких исследований [3, 6].

Эндогенная интоксикация, как правило, наступает при заболеваниях и осложнениях, связанных с усиленным распадом тканей, повышением процессов катаболизма, недостаточностью функции печени и почек. Однако чаще всего приходится встречаться с интоксикацией, которая обусловлена инфекционными агентами. Для начальной фазы инфекционного процесса характерно накопление токсических продуктов в тканях первичного очага. Специфическими мишенями для энлотоксинов служат клетки соединительной ткани, макрофаги, нейтрофильные лейкоциты, тромбоциты и др. [26]. Лабораторно-диагностическими маркерами инфекционных (воспалительных) осложнений, которые чаще всего и обусловливают ЭИ, являются: лейкоцитоз более  $20 \times 10^9$  или лейкопения менее  $4.0 \times 10^9$ ; сдвиг лейкоцитарной формулы влево — более 10% незрелых форм нейтрофилов; уменьшение или преобладание тех или иных форменных элементов в лейкоцитарной формуле; лимфоциты Т и В, повышение уровней молекул средней массы (МСМ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), интерлейкинов, иммуноглобулинов, каталазы, супероксиддисмутазы, фактора некроза опухоли, парамецийный тест и т.д. Изменения этих показателей не являются патогномоничными для какой-то одной единственной патологии и встречаются при многих заболеваниях различного генеза, полиорганной недостаточности и сепсисе различного происхождения. Определение вышеуказанных маркеров ЭИ является дорогостоящей процедурой и требует специального оборудования, что не всегда доступно для лабораторий городских и сельских больниц. Трудно представить, что после введения программ станлартизации лиагностики и лечения в системе злравоохранения во всех больницах может быть проведено исследование специфических иммуноглобулинов, молекул средней массы, интерлейкинов, эффективной концентрации альбумина и его фракций и т.д.

Нужно отметить, что для различных патологических состояний (кроме генетически обусловленных) биохимические сдвиги не являются строго специфическими; поэтому, сравнивая их с показателями нормы, важно оценить степень, уровень и продолжительность имеющих место биохимических нарушений. Известно, что из 100 проведенных лабораторных исследований (порой дорогостоящих) 10-20% назначаются необоснованно и примерно 10% патологически измененных показателей не учитываются [14]. Поэтому в литературе все чаще появляются сообщения об использовании интегральных показателей ЭИ, часть которых изменяется уже в преднозологический период или на самых ранних стадиях заболевания. Это позволяет оценить в динамике состояние различных звеньев иммунной системы, не прибегая к специальным методам исследования [1, 2, 4, 11, 13]. По сути дела, речь идет о возможности многогранной оценки динамики гомеостаза и эффективности проведенного лечения по данным общего клинического анализа крови, который производится во всех без исключения лечебных учреждениях, включая сельские фельдшерско-акушерские пункты и центральные районные больницы.

Поскольку здоровый человек имеет относительно постоянный как биохимический, так и клеточный состав крови, чаще всего в диагностических целях используется развернутый клинический (общий) анализ крови, который производят практически в любом лечебном учреждении. Когда нарушения развиваются на органно-клеточном и субклеточном уровнях, информация, полученная от данного исследования, нередко является единственным критерием при постановке диагноза и контроля течения болезни [1, 2, 13]. Количественные показатели лейкоцитов крови и особенно показатели ее лейкоцитарной формулы являются дополнительными методами исследования, имеющими значение в диагностике острых воспалительных и гнойно-леструктивных заболеваний и осложнений разной локализации и этиологии[23]. Так как эти показатели не являются строго специфичными, важно оценить их уровень и продолжительность имеющих место нарушений. Часто эти изменения обусловлены как патологическим процессом, так и особенностями больного возрастом, гено- и фенотипом, условиями труда, быта, питания, факторами риска, имеющейся соматической патологией. Необходимо также отметить, что течение многих воспалительных заболеваний и осложнений травм различного генеза в последние 10-15 лет значительно изменилось и приобрело скрытый, торпидный характер благодаря широкому применению антибиотиков, нарушениям иммунологической реактивности макроорганизма под влиянием загрязнения окружающей среды химическими веществами и радионуклидами [18].

В здоровом организме количество отдельных форм лейкоцитов находится в постоянном процентном соотношении. Причиной лейкоцитоза при воспалительных заболеваниях является стимуляция лейкопоэтической функции кроветворных органов в результате действия специфических возбудителей и факторов воспаления [25]. Клетки, не успевшие созреть в кроветворных органах, в виде незрелых форменных элементов крови поступают в кровь, обусловливая ее патологическую картину. При объективной оценке лейкоцитарной формулы у каждого конкретного больного во внимание принимается в основном суммарное процентное содержание нейтрофилов. Повышение его сверх нормальных показателей указывает на возможность развития в организме воспалительного или гнойно-деструктивного процесса [10]. Однако оценка этих данных часто бывает субъективной, в связи с чем для выражения степени тяжести ЭИ предложен ряд индексов, в которых использованы показатели лейкоцитарной формулы, т.е. по изменениям лейкоцитарной формулы с учетом других гематологических показателей можно судить о выраженности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии.

Общее количество лейкоцитов у здоровых лиц составляет от 4,5 до  $7.0 \times 10^9$ /л. Референтные величины:  $3,2-11,3 \times 10^9/\pi$ . Нормореактивным следует считать увеличение числа лейкоцитов в 2-3 раза, величину свыше  $25 \times 10^9/л$  — гиперлейкоцитозом, показатель  $40 \times 10^9$ /л — лейкемоидной реакцией [30].

Лейкоцитоз — увеличение числа лейкоцитов выше принятой нормы, которое наблюдается при различных инфекционных, воспалительных и гнойно-септических процессах, комах (уремической, диабетической, печеночной), различных экзо- и эндогенных интоксикациях, при кровопотере более 500 мл, после обширных и травматических операций, а также при использовании некоторых лекарственных

#### интенсивная терапия

препаратов (адреналин, допамин, глюкокортикостероиды), а также при наличии лимфопролиферативных заболеваний (лимфогрануломатоз, лейкозы и лейкемоидные реакции).

Лейкопения — снижение количества лейкоцитов ниже принятой нормы, которое возникает при некоторых инфекциях (септическом эндокардите, гриппе, гепатитах), острых лейкозах, гиперспленизме, лучевой и химиотерапии, что указывает на угнетение или истощение защитных механизмов организма человека.

Нейтрофилия — увеличение количества нейтрофилов, которое может наблюдаться при:

- активации продукции нейтрофилов под влиянием кортикостероидов, медиаторов острого воспаления, особенно при пиогенной инфекции, продуктов распада тканей (инфаркт миокарда, неопластические процессы), метаболических нарушениях при уремии, ацидозах, эндокринопатиях и миелопролиферативных процессах:
- ускорении процессов мобилизации нейтрофилов из костного мозга при эндотоксемии, остром воспалении, стрессовых ситуациях и после острой кровопотери;
- перераспределении клеток из маргинального шара к циркулирующему при физической нагрузке, гипоксии, дефиците рецепторов С3b, дефектах хемотаксиса и под влиянием адреналина, кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов;
- увеличении длительности жизни нейтрофилов при миелобластной лейкемии.

Нейтропения — уменьшение количества нейтрофилов (менее 1800/мкл), наблюдается при:

- врожденной идеопатической нейтропатии, апластичной анемии и синдроме Chediac-Higashi;
- лучевой болезни и хронических инфекционных процессах;
- использовании химиопрепаратов, тиростатиков, антигистаминных веществ, транквилизаторов, диуретиков, амидопирина, солей золота и гемодиализа;
- дефиците витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты и других гемопоэтичных факторов;
  - миелофиброзе и метастазах в костный мозг;
- укорочении длительности жизни гранулоцитов при инфекционных и вирусных болезнях (туберкулез, инфекционный мононуклеоз, вирусные гепатиты, лейшманиоз), при тяжелых септических состояниях;
- аутоиммунных процессах (синдроме Felty) и гиперспленизме;
- активации процессов эмиграции нейтрофилов в ткани (псевдонейтропения) при вирусных инфекциях и под влиянием гистамина.

Появление в гемограмме молодых и дегенеративных форм называется ядерным сдвигом нейтрофилов, что является характерным признаком интоксикаций, инфекционных и воспалительных процессов. Различают три вида ядерного сдвига: регенеративный, дегенеративный и лейкемоидный.

Сдвиг влево (регенеративный) — увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов с появлением молодых форм (миелоцитов, метамиелоцитов). При этом обычно появляется лейкоцитоз, что свидетельствует о повышенной активности костного мозга. Нейтрофилез с гиперлейкоцитозом при резком ядерном сдвиге влево наблюдается при:

- лейкемоидных реакциях при тяжелых инфекционных процессах у детей;
- пиогенных инфекционных процессах (сепсисе, перитоните) при сохранении реактивности организма на достаточно высоком уровне;

- метаболических нарушениях;
- миелосклерозе.

Дегенеративный сдвиг — характеризуется увеличением только палочкоядерных лейкоцитов, что указывает на функциональное угнетение костного мозга, его лейкопоэтической деятельности и встречается при вирусных инфекциях в сочетании с лейкопенией, при тяжелой интоксикации вследствие сальмонеллеза, дизентерии, острого перитонита, при уремической и диабетической комах (сопровождается лейкоцитозом) [30].

Сдвиг вправо (лейкемоидный) — увеличение количества зрелых (сегментоядерных) нейтрофилов:

- при некрозе тканей;
- при мегалобластических анемиях;
- при уремии, подагре.

Появление в крови гигантских гранулоцитов с дополнительными цитоплазматичными образованиями наблюдается:

- при синдроме «ленивых лейкоцитов» (Chediak-Higashi);
  - при мукополисахаридозе;
- токсические цитоплазматические гранулы (накопление ДНК в виде телец Dohle) — при тяжелых инфекциях.

Появление в крови бластных форм лейкоцитов наблюдается при лейкемиях и лейкемоидых реакциях.

Эозинофилия — увеличение количества эозинофилов, наблюлается при:

- аллергических реакциях, идиосинкразии и аутоиммунных процессах при бронхиальной астме, при повышенной чувствительности к йоду, пенициллину;
- хронических заболеваниях кожи неаллергического происхождения, развитие которых происходит без участия IgE: пузырчатка, лепра, зуд при холемии, псориазе, ихтиозе:
- паразитарных заболеваниях: тригенелез, токсоплазмоз, эхинококкоз, шистосомиаз, аскаридоз;
- гемопоэтических нарушениях: пернициозная анемия, серповидноклеточная анемия, состоянии после спленэктомии, Polycythemia rubra vera;
- других патологических состояниях и отравлениях: эозинофильные перитониты, язвенный колит, чрезмерное употребление сульфаниламидов, дефицит магния.

Эозинопения — уменьшение количества эозинофилов (менее 50/мкл), которое встречается при острых инфекционных процессах и при использовании адренокортикотропного гормона (АКТГ), простагландинов и глюкокортикостероидов.

Базофилия наблюдается при хронических воспалительных процессах (ревматоидный артрит, язвенный колит), реакциях гиперчувствительности 1-го типа, вирусных инфекциях и миелопролиферативных процессах.

Базопения сопровождает острое воспаление, тиреотоксикоз, развивается при использовании кортикостероидов.

Моноцитоз — патологическое состояние, при котором количество моноцитов превышает 1000/мкл. Имеет место при лейкемиях, лимфомах, миеломах, миелодиспластических и инфекционных процессах (туберкулез, риккетсиоз), язвенном колите, системной красной волчанке и липидозах.

Моноцитопения сопровождает аутоиммунные болезни и состояния после использования глюкокортикоидов и химиотерапевтических препаратов.

Лимфоцитоз — состояние организма, при котором количество лимфоцитов превышает 4000/мкл. Лимфоцитоз с увеличением числа малых лимфоцитов наблюдается при





хронических инфекциях, аутоиммунных болезнях (*myasthenia gravis*), нарушениях метаболизма, болезни Аддисона и тиреотоксикозе. Увеличение количества больших и средних лимфоцитов возникает в случаях активации иммунной системы у детей и при первичных неопластических процессах (лимфомы, лейкемии).

Лимфопения — патологическое состояние, при котором количество лимфоцитов менее 1000/мкл и преимущественно касается уменьшения числа Т-клеток. Встречается при злокачественных новообразованиях, инфекционных процессах и системных заболеваниях соединительной ткани. Лимфопения может быть следствием уменьшения продукции клеток при иммунодефицитных состояниях или перераспределения клеток при аномалиях грудного лимфатического протока.

В целях слежения за течением ожоговой болезни, развитием воспалительных или других осложнений, а также оценки эффективности проводимого лечения у больных мы определяли индексы ЭИ на основании расширенного общего анализа крови. Для этого мы использовали разработанную нами компьютерную программу, которая позволяет в течение 1—2 минут (время введения в программу одного общего анализа крови) получить нижеуказанные индексы в цифровом и графическом вариантах, что улучшает возможность правильного интерпретирования полученных результатов.

**Индекс Кребса (ИК)** — отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. Норма =  $1.8 \pm 0.46$  [18].

Индекс не получил распространения, так как не отображает всех элементов лейкоцитарной формулы, хотя по данным некоторых авторов [19] объективно отображает степень интоксикации. При воспалительном процессе с легкой ЭИ ИК равен  $2.8\pm0.4$ , при средней тяжести ЭИ —  $4.86\pm0.97$ , при тяжелой степени ЭИ — более  $5.76\pm1.19$ . При неэффективности проводимой терапии ИК оставался на высоких цифрах на протяжении 5-7 дней.

**Кровно-клеточный показатель (ККП)** представляет собой отношение числа гранулоцитов к сумме одноядерных клеток (лимфоциты + моноциты). Норма =  $1,45 \pm 0,08$  [25].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяют по формуле Я.Я. Кальф-Калифа — как показатель процессов тканевой деградации и уровня ЭИ [12]. Представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты — миелоциты, метамиелоциты юные, палочкоядерные, сегментоядерные), к клеткам, количество которых при этих процессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы). ЛИИ на сегодняшний день является самым распространенным индексом интоксикации в различных отраслях медицины. Данный индекс показывает количественное выражение сдвига лейкоцитарной формулы в сторону нейтрофилов, в то время как на практике данный сдвиг оценивается врачами приблизительно и лишь констатируется как таковой, зачастую без количественной характеристики. Такая оценка нейтрофильного сдвига весьма субъективна, что снижает ценность этого метода [11]. Нами, как и другими авторами [11], отмечено, что введение в формулу ЛИИ Я.Я. Кальф-Калифа цифровых коэффициентов для усиления значения некоторых клеток не совсем оправдано: невозможно с достаточной достоверностью определить степень значимости каждой клетки лейкоформулы

в ЛИИ, ибо плазматические клетки и юные нейтрофилы встречаются приблизительно в 0,3-0,5% и 5-7% случаев соответственно.

ЛИИ = 
$$\frac{(4 \text{ мц.} + 3 \text{ ю.} + 2 \text{ п.} + \text{ с.}) \times (\text{пл.кл.} + 1)^*}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{ э.} + 1)}$$

Нормативная величина ЛИИ в зависимости от возраста колеблется от  $0,62\pm0,09$  до  $1,6\pm0,5$  и даже до 1-3 усл. ед. [11, 23]. Возрастание данного показателя говорит о повышении уровня ЭИ и активации процессов распада. ЛИИ  $2,7-3,7\pm0,67$  усл. ед. соответствует легкой степени интоксикации,  $3,6-4,8\pm0,53$  усл. ед. — средней степени,  $5,8-8,5\pm1,4$  — тяжелой степени, ЛИИ > 8,6 усл. ед. указывает на крайне тяжелую степень ЭИ. При стойком повышении ЛИИ выше  $6,9\pm1,5$  усл. ед. (на протяжении 3-5 дней и более) независимо от проводимой терапии высока вероятность неблагоприятного исхода. Повышение ЛИИ до 4-9 свидетельствует о влиянии бактериальных токсинов, если ЛИИ в рамках 2-3 — об интоксикации продуктами аутолиза [27].

ЛИИ является перспективным в оценке тяжести ожоговой болезни, эффективности проводимой терапии, позволяет судить о тяжести воспалительного процесса и связанной с ним ЭИ. Однако ЛИИ не учитывает общее количество лейкоцитов, обезличивает некоторые показатели общего анализа крови — например СОЭ, которая подчеркивает характер и течение воспалительного процесса, уровень гемоглобина и количество эритроцитов, которые также характеризуют реакцию организма на наличие токсинов в крови, например при сепсисе, когда на эритроцитах, в плазме и моче содержатся вещества низкой и средней молекулярной массы, что указывает на тяжесть ЭИ. В то же время, лейкоцитоз и СОЭ не всегда совпадают с повышением ЛИИ. На данный индекс нельзя полагаться при использовании лечебных мероприятий, влияющих на состав крови или направленных на сорбцию токсинов, когда возможна одновременно сорбция форменных элементов крови, что приволит к неправильной лейкоцитограмме, что искажает расчеты по формулам.

Снижение ЛИИ после плазмафереза, плазмосорбции и плазмообмена указывает на правильность выбранной тактики, а высокие цифры ЛИИ после сорбционных методов лечения — на необоснованность применения сорбционной терапии. К тому же, операционная травма (некрэктомия, аутодермопластика, вскрытие гнойника и т.д.) способствует усилению лейкоцитоза и сдвигу лейкоцитарной формулы влево в первые 1—2 суток (при неадекватном вмешательстве). Влияние оперативного вмешательства на индексы интоксикации зависит от его тяжести, длительности и полноценности, а также от тактики послеоперационного ведения пациентов.

Некоторые авторы [27] считают, что ЛИИ не всегда соответствует клинической картине заболевания и не позволяет оценить динамику изменения токсичности за короткий промежуток времени. Однако нами было отмечено прогностическое значение данного индекса: при плохом общем самочувствии больного снижение ЛИИ указывает на то, что лечебная тактика выбрана удачно и через 2—3 дня наступит клиническое улучшение общего состояния пациента. И наоборот — увеличение ЛИИ при положительной динамике общего состояния больного

<sup>&</sup>quot;Здесь и в последующих формулах названия форменных элементов представлены сокращенно: л. — лейкоциты, э. — эозинофилы, б. — базофилы, мц. — миелоциты, ммц. — метамиелоциты, н. — нейтрофилы, п. — палочкоядерные, с. — сегментоядерные, гл.кл. — плазматические клетки, мон. — моноциты, лимф. — лимфоциты, ю. — юные; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

#### интенсивная терапия

говорит о недостаточной эффективности консервативного или оперативного лечения и в ближайшее время следует ожидать клиническое ухудшение самочувствия и общего состояния. Показатели ЛИИ колеблются в течение 4-12 часов в пределах 30-45%, а порой меняются в 2-3 раза в ту или иную сторону, что зависит от эффективности проводимой терапии.

Описано несколько модификаций расчета ЛИИ [17, 18, 20].

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации Б.А. Рейса (ЛИИр) [18]:

$$ЛИИр = \frac{c. + п. + ю. + мц.}{мон. + лимф. + э.}$$

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм), В.К. Островский и соавторы (1983) [11, 18]:

$$\Pi \text{ИИM} = \frac{\text{MЦ.} + \Pi \text{Л.КЛ.} + \text{Ю.+ П. + C.}}{\text{лимф.} + \text{мон.} + \text{э. + б.}}$$

Данный индекс более приемлем и достоверен, так как использует соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося при воспалительных заболеваниях без каких-либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. Норма равна от  $1,0\pm0,5$  до  $1,6\pm0,5$ .

При легкой степени ЭИ ЛИИм равен 1,7—2,8  $\pm$  0,64, при средней степени — 4,3  $\pm$  1,5, при тяжелой — более 8,1  $\pm$  0,34. Данный индекс достовернее ЛИИ и позволяет следить за степенью ЭИ, эффективностью проводимой терапии.

Кроме ЛИИ в различных модификациях был предложен индекс резистентности организма (ИРО) [18, 21], в который ЛИИ входит как один из компонентов. Рассчитывается как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста больного на ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу:

$$MPO = \frac{\pi., \text{тыс./л}}{\text{возраст больного} \times \Pi M M}$$

В среднем ИРО колеблется от 50 до 100. Снижение ИРО указывает на возможность развития инфекционных осложнений, а увеличение его на 3-7-й день — на отсутствие воспалительных осложнений; у больных с гнойными осложнениями ИРО снижается. При ИРО ниже 50 необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию, форсированный диурез и др. У каждого второго больного данной группы развиваются различные осложнения, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и наблюдается высокая летальность, которая достигает по данным различных авторов до 37,5% при перитонитах. При показателях ИРО в пределах нормы (50-100) осложнения встречаются в 34,4% случаев, летальность составляет 9,3%. При высоком ИРО осложнения встречаются в каждом третьем наблюдении, но летальность в данной группе равна 4,4%

Ядерный индекс Даштаянца Г.Д. (ЯИ) [17, 27]:

ЯИ = 
$$\frac{\text{мон.} + \text{ю.} + \text{п.}}{\text{с.}}$$

При ЯИ = 0.05—0.1 состояние больного удовлетворительное, при 0.3—1.0 — средней тяжести, при индексе более 1.0 — состояние тяжелое.

Реактивный ответ нейтрофилов (РОН) (Т.Ш. Хабиров, 2000 [9]) является модификацией ЛИИ и равен произведению суммы миелоцитов и юных на палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, поделенному на произведение суммы лимфоцитов, базофилов и моноцитов на процент эозинофилов.

POH=
$$\frac{(\text{MIL} + \text{IO.} + 1) \times \text{II.} \times \text{C.}}{(\text{ЛИМФ.} + \text{Б.} + \text{МОН.}) \times \text{Э.}}$$

Если палочкоядерных нейтрофилов менее 1, то  $(\pi. + 1)$ . Если эозинофилов менее 1, то (3.+1).

Нормальное значение РОН равно  $10,6\pm2,1$ . Показатели РОН 15-25 указывают на компенсирование эндогенной интоксикации, 26-40 — субкомпенсацию, более 40 — на декомпенсацию.

РОН является доступным, достаточно информативным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом, чем ЛИИ, позволяет на основании оценки общего состояния больного, инструментальных и лабораторных показателей правильно выбрать и своевременно скорректировать тактику лечения.

**Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)** [1, 16, 18, 22] — отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов.

$$MCЛK = \frac{9. + 6. + H. (с., п., юн., мц.)}{мон. + лимф.}$$

В норме ИСЛК составляет  $1,96\pm0,56$  и не зависит от общего числа лейкоцитов крови. Повышение ИСЛК свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности. Его увеличение связано со снижением числа эозинофилов (у многих при выраженной ЭИ отмечается анэозинопения) и повышением количества палочко- и сегментоядерных нейтрофилов. При адекватном лечении этот индекс снижается, высокие показатели зафиксированы у умерших больных. ИСЛК является маркером реактивности организма при остром воспалительном процессе. Однако этот индекс не всегда соответствует тяжести ЭИ и должен использоваться только в комплексе исследования показателей ЭИ.

ИСЛК использовался для определения реактивности организма у больных с инфарктом миокарда. Ни сообщений авторов, которые предложили этот индекс, ни других сообщений о применении данного индекса при воспалительных или гнойных процессах нами не обнаружено.

Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ) [1]. По показателям ИЛСОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом. Норма =  $1.87 \pm 0.76$ .

ИЛСОЭ = 
$$\frac{\pi. \times \text{СОЭ}}{100}$$

**Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)** позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию. Норма =  $4,56 \pm 0,37$ .

$$ИЛ\Gamma = \frac{\text{лимф.} \times 10}{\text{мц.+ ю. + п.+ c. + э.+ б.}}$$

**Общий индекс (ОИ)** представляет собой сумму ИЛСОЭ и ИЛГ. Норма =  $6,43 \pm 0,47$ .

**Лейкоцитарный индекс (ЛИ)** [24, 25] — отношение лимфоцитов к нейтрофилам (миелоциты, метамиелоциты — юные, палочкоядерные, сегментоядерные), отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. Норма =  $0.41 \pm 0.03$ .

$$\Pi \mathbf{H} = \frac{\Pi \mathbf{H} \mathbf{\Phi}}{\mathbf{H}}$$

Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) [25]. Норма =  $0.62 \pm 0.09$ .

$$\Gamma\Pi$$
И = ЛИИ  $\times$  Кл  $\times$  Кс, где

Кл — поправочный коэффициент на лейкоцитоз, Кс — поправочный коэффициент на СОЭ (таблица).

©Острые и неотложные состояния в практике врача



Таблица, Поправочные коэффициенты на СОЭ и лейкоцитоз

Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	Kc	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	Кл
06-15 16-20 21-25 26-30 31-35 36-40 41-45 46-50 51-55 56-60 61-65	1,0 1,1 1,2 1,3 1,5 1,7 1,9 2,1 2,3 2,5 2,7	05-08 06-09 09-10 10-11 11-12 12-13 13-14 15-16 16-17 17-18 18-19 19-20 20-21 21-22 22-23	1,0 1,1 1,2 1,3 1,4 1,5 1,6 1,8 1,9 2,0 2,1 2,1 2,2 2,4 2,6 2,8

Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) [1, 15] отражает соотношение неспецифической и специфической защиты. Норма =  $2.47 \pm 0.65$ .

$$ИСНЛ = \frac{\Pi. + c.}{\Pi UM\Phi.}$$

Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) [1] позволяет судить о соотношении компонентов микрофагально-макрофагальной системы. Норма =  $11.83 \pm 1.31$ .

ИСНМ = 
$$\frac{\Pi. + C. H.}{MOH.}$$

Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [1] отражает взаимоотношение аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса. Норма =  $5.34 \pm 0.59$ .

$$ИСЛМ = \frac{ЛИМФ.}{MOH.}$$

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) [1] ориентировочно отражает соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Норма =  $8,73\pm1,26$ .

ИСЛЭ = 
$$\frac{\text{лим}\Phi}{9}$$
.

Наиболее показательными и информативными индексами являются ЛИИ Кальф-Калифа и различные его модификации.

На основании проведенного исследования мы сделали следующие выводы.

- 1. Комплексная оценка гематологических индексов более информативна, чем изучение простой гемограммы. Она позволяет оценить развитие, тяжесть, течение воспалительного процесса и эндогенной интоксикации, оценить эффективность проводимой терапии и определить стратегию дальнейшей коррекции лечения для достижения максимального (благополучного) эффекта.
- 2. Выявленные закономерности течения и исхода ожоговой болезни позволяют на основе гемограммы и интегральных индексов корректировать проводимую терапию и гомеостаз тяжелообожженного.
- 3. Набор показателей гемограммы охватывает несколько сегментов гомеостаза, позволяет судить о комплексных изменениях, порой незаметных на уровне визуального разбора общего анализа крови.
- Адекватная математическая модель позволяет не только обобщать данные в одном показателе, но и выявлять наиболее важные, требующие постоянной коррекции лабораторные показатели состояния больного,

- отвечающие в максимальной степени за исход конкретного заболевания.
- По данным интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови можно судить о наличии острой или хронической эндогенной интоксикации, эффективности проводимого лечения, прогнозировать исход заболевания.
- 6. С помощью применения интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови можно расширить возможности получения информации о состоянии иммунологической реактивности организма вообще и при ожоговой болезни в частности.

#### Литература

- 1. Мустафина Ж.Г., Крамаренко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией// Клин. лаб. диагностика. 1999. № 5. С. 47—48.
- 3. Меньшиков В.В. Лекарственная терапия и результаты лабораторных исследований. Лекция// Клин. лаб. диагностика. 2001 № 1 С 21–36
- 4. Гринь В.К., Сперанский И.И., Колесникова Л.И. и др. Показатели гемограммы как критерии оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения// Материалы II Всерос. науч.-практ. конференции «Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения», 7—8 октября 2004, Ленинск-Кузнецкий. Новосибирск, 2004. С. 28—29.
- 5. Шейман Б.С., Осадчая О.И., Козинец К.Г. Дифференциально-диагностические признаки определения схемы детоксикационной терапии у больных с различной патологией// Лаб. диагностика. 1999.  $\mathbb{N}$  4. С. 11—13.
- 6. Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И., Долгов В.В., Кишкун А.А. Современные технологии повышения эффективности использования возможностей лаборатории// Клин. лаб. диагностика. 2004. № 1. C. 52-55.
- 7. Бадинов А.В., Комаревцев А.С., Мамчур С.Ю. Влияние ацелизина в комбинации с тиотриазолином на ферментативное звено антиоксидантной системы защиты организма у больных с эндотоксикозом посттравматического генеза// Укр. журн. екстремальної медицини. 2004. T.5, No. 1. C.97-100.
- 8. Лук'янчук В.Д., Міщенко К.М. Нові шляхи фармакорекції ендотоксикозу, що развиваються при травматичному шоку// Труди ІХ конгресу СФУЛТ. Луганськ, 2002. С. 430–431.
- 9. Хабиров Т.Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе // С. 223.
- 10. Сперанский В.В., Дмитриева И.И., Зарипова Р.М. Иммунологическая информативность лейкоцитограммы// Клин. лаб. диагностика. 1999. № 12. С. 6—7.
- 11. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях// Клин. лаб. диагностика. 2006. № 6. С. 50—53.
- 12. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении// Врачебное дело. 1941. № 1. С. 31–35.
- 13. Гринь В.К., Фисталь Э.Я., Сперанский И.И. и др. Интегральные гематологические показатели лейкоцитарной формулы как критерий оценки тяжести течения ожоговой болезни, ее осложнений и эффективности проводимого лечения// Материалы науч.практ. конференции «Сепсис: проблеми діагностики, терапії та профілактики», 29—30 марта 2006 г. Харьков, 2006. С. 77—78.
- 14. Дубинская Г.М. Принципы лабораторной диагностики в семейной медицине// Лаб. диагностика. 2003. № 4. C. 66—68.

Полный список литературы, включающий 30 пунктов, находится в редакции. Э.Я. Фисталь, Г.Е. Самойленко, И.И. Сперанский, В.В. Солошенко, Ю.Н. Лаврухин, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

# Оказание медицинской помощи обожженным на догоспитальном этапе

роблема оказания медицинской помощи обожженным на этапах медицинской эвакуации остается одной из самых актуальных, так как показатели ожогового травматизма в Украине значительно выше среднеевропейских и составляют 14,5 на 10 тыс. населения (в Европе этот показатель в среднем менее 10 на 10 тыс. населения). Успех лечения, а порой и жизнь пострадавшего часто зависят от своевременности и полноты оказания медицинской помощи в первые часы с момента травмы. К сожалению, при наличии в Украине более 30 специализированных ожоговых центров и отделений огромная часть обожженных (около 70%) лечится в общехирургических, травматологических и других отделениях хирургического профиля [2]. Целесообразность длительного лечения обожженных в центральных районных и городских больницах сомнительна, так как они не получают своевременно специализированного лечения, что приводит к ухудшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, увеличивает его сроки и стоимость, приводит к инвалидизации, а иногда и к смерти больного.

Наш опыт свидетельствует, что после осмотра, оказания первой медицинской помоши в лечебном учреждении по месту жительства необходима срочная консультация пострадавшего комбустиологом, что позволяет скорректировать начатую терапию, транспортировать тяжелых и крайне тяжелых больных в ожоговый центр, начать раннее оперативное лечение. Это дает возможность снизить инвалидность и летальность больных с тяжелой и крайне тяжелой ожоговой травмой, снизить материальные расходы на лечение, уменьшить суммарные сроки стационарного лечения [1]. Проведенный анализ качества лечения обожженных на этапах медицинской эвакуации показал, что недостатки и ошибки в организационных и лечебных мероприятиях допускают как сами пострадавшие, так и работники учреждений скорой медицинской помощи, семейные врачи, участковые врачи, хирурги, а порой и врачи хирургических стационаров.

Увеличение сроков госпитализации в специализированный ожоговый центр, как правило, ведет к увеличению

осложнений. Задержка госпитализации на 24 часа увеличивает вероятность развития различных тяжелых осложнений: сепсиса — в 2,8 раза, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) — в 1,2 раза, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) — в 1,3 раза. Задержка госпитализации на 2 и более суток увеличивает вероятность развития сепсиса в 3,3 раза, ОРДС — в 1,3 раза, СПОН — в 1,6 раза [2].

Прогноз и объем терапии определяют исходя из площади и глубины поражения, наличия термоингаляционного поражения (ТИП), возраста обожженного и преморбидного состояния. Прогнозировать тяжесть ожога позволяет общеизвестный индекс тяжести поражения (ИТП), где за единицу принимается 1% площади поверхностного ожога и 3 единицы за 1% глубокого ожога. При наличии ТИП легкой степени добавляется 10 единиц, средней тяжести — 20, тяжелого поражения — 30. При сумме менее 60 — прогноз благоприятный. При сумме от 60 до 90 баллов — сомнительный, выше 90 единиц — большая вероятность неблагоприятного исхода.

#### Этапы оказания медицинской помощи обожженным

І этап — первая медицинская помощь, догоспитальный этап. Оказывается в порядке само- и взаимопомощи, работниками скорой медицинской помощи, травмпунктов и приемных отделений хирургических стационаров.

II этап — квалифицированная медицинская помощь, оказывается в общехирургических отделениях и в отделениях интенсивной терапии городских и районных больниц.

III этап — специализированная медицинская помощь, оказывается в ожоговых центрах и отделениях.

В последние годы в Донецкой области широко внедрена система ранней транспортировки тяжелообожженных в специализированный ожоговый центр (в первые часы после травмы). Она осуществляется при условии транспортирования пострадавшего совместно с анестезиологом-реаниматологом, проведения мониторинга и трансфузионной терапии во время транспортировки.



#### Основные принципы первой медицинской помощи при ожогах

На первом этапе оказывается первая медицинская помощь (ПМП) — совокупность простых и целесообразных мер по охране здоровья и жизни пострадавшего от травмы или внезапно возникшего заболевания. Правильно и своевременно оказанная ПМП сокращает сроки лечения, способствует быстрому выздоровлению, снижает процент осложнений и инвалидности пострадавших, является часто решающим фактором в сохранении жизни обожженного. ПМП необходимо оказывать на месте происшествия быстро, умело, до прихода врача или до транспортировки пострадавшего в стационар [3, 6–8].

Каждый гражданин страны должен уметь оказать первую помощь по мере своих способностей и возможностей. В соответствии с этим первая помощь делится на дилетантскую (неквалифицированную), санитарную и специальную. Жизнь и здоровье пострадавшего человека зачастую зависят от оказания первой помощи лицами без специального медицинского образования — дилетантами; в связи с этим необходимо, чтобы каждому гражданину были известны сущность, принципы, правила и последовательность оказания первой помощи. Это необходимо еще и потому, что бывают случаи, когда пострадавшему приходится оказывать первую помощь самому себе — так называемая «самопомощь».

Оказание ПМП предполагает одновременное воздействие на несколько патологических компонентов, а именно: повреждающий фактор, болевой фактор, высыхание и отек ожоговой раны, ее инфицирование. В арсенале лечебных средств и методов оказания ПМП не многие оказывают действие на все компоненты ожогового процесса. Поэтому сочетают медицинские средства и методы различного действия, обладающие обезболивающим, антисептическим действием, способные отграничить ожоговую поверхность от инфицирования. Большое значение имеет доврачебная само- и взаимопомощь.

#### Юридическая сторона оказания первой помощи

- Оказание первой помощи пострадавшим это ваше ПРАВО, а не обязанность! Исключение составляют медицинские работники, спасатели, пожарные, милиция.
- Человеку без сознания можно и нужно оказывать помощь.
- Если человек в сознании необходимо спросить «Вам помочь?», если он отказывается — помогать нельзя.
- Если пострадавшим является ребенок в возрасте до 14 лет и он находится без близких, медицинскую помощь можно оказывать и без его согласия. Если ребенку 14 лет и более необходимо спросить согласия у него и его близких.
- Если пострадавший представляет опасность для здоровья окружающих (например, радиационное, бактериологическое заражение, явная агрессивность и др.) помощь лучше не оказывать, а вызвать специализированную бригаду.
- При суицидальных попытках получать согласие не нужно.
- Нельзя превышать свою квалификацию: нельзя давать (назначать) любые медикаменты, нельзя производить любые медицинские манипуляции (вправлять вывихи и т.п.).
- В уголовном кодексе существует статья «Оставление в опасности», которая предусматривает ответственность гражданина, не сообщившего о случившемся или прошедшего мимо пострадавшего.

#### Прекращение воздействия повреждающего фактора

Оказывающий первую медицинскую помощь на месте поражения обязан вывести пострадавшего из зоны действия источника высокой температуры, агрессивной жидкости, электричества и т.д., потушить горящие части одежды, дать больному болеутоляющие средства, наложить стерильную повязку, особенно при обширных ожогах (можно использовать обычную простыню, проглаженную горячим утюгом), транспортировать в лечебное учреждение самостоятельно или с бригадой скорой медицинской помощи.

Много ожогов получают от горящей одежды, особенно когда человек бежит или остается на ногах. Нужно немедленно заставить пострадавшего лечь, так как при беге усиливается пламя, а в положении стоя имеется опасность ожога лица, дыхательных путей. Тушить огонь можно, используя сухой порошковый огнетушитель, или попытаться сбить пламя подходящим тяжелым тканевым материалом — например, шерстяным платком или одеялом, которым можно укрыть участок горения, или просто мокрой тканью.

При ожоге горячей или агрессивной жидкостью — вынуть часть тела из емкости и быстро, но осторожно снять одежду, пропитанную кипятком или агрессивной жидкостью. После этого срочно охладить место ожога прохладной проточной водой в течение 20-30 минут. Эта мера предотвращает углубление ожога, уменьшает болевой фактор, улучшает микроциркуляцию в сосудах кожи и подкожной клетчатки. Чем позже применено охлаждение, тем эффект менее выражен, а порой даже вреден, так как приводит к уменьшению тканевой перфузии. Оптимальное время для охлаждения ожоговой поверхности в течение первого часа с момента травмы. Одежду, которая прилипла к обожженной коже и не горит, сухую часть одежды при ожоге кипятком и горячей или агрессивной жидкостью лучше не удалять. При необходимости можно обрезать участки, которые будут мешать наложению повязок. При попадании на кожу твердых частичек химических веществ необходимо аккуратно удалить их сухим марлевым тампоном, затем промыть пораженные участки кожи проточной водой. При поражении электротоком выключить рубильник, удалить касающиеся провода и металлические предметы, находящиеся под напряжением. После этого срочно охладить место ожога прохладной проточной водой в течение 20-30 минут.

При химическом ожоге необходимо немедленно снять загрязненную одежду, затем обработать пораженную поверхность проточной водой, за исключением тех случаев, когда ожог получен веществом, взаимодействие которого с водой сопровождается реакцией с образованием тепла (алюминий и его органические соединения, концентрированная серная кислота, фосфор, металлический калий или натрий, негашеная известь). В некоторых случаях можно начать промывание до того, как одежда снята: промывание начинают шлангом, помещенным под одежду. При этом создается водная прослойка между одеждой, пропитанной агрессивной жидкостью, и кожей, что значительно защищает кожу от травмирующего агента, снижает его концентрацию. Нельзя гасить малыми порциями воды горящий на теле напалм и сложные алюминиевые компоненты, так как это может привести к разбрызгиванию горящего вещества и увеличению площади ожога. После промывания пораженного участка водой оставшееся агрессивное вещество, которое проникло в глубину

#### комбустиология

кожи, нейтрализуют: при поражении кислотами — 2-5% раствором гидрокарбоната натрия (пищевая сода), при ожогах щелочью — 1% раствором уксусной кислоты. Другие агрессивные жидкости нейтрализуют специфическими нейтрализаторами в виде примочек (табл. 1).

Применение при химических ожогах какой-либо мази или жировых повязок противопоказано, так как агрессивные

химические вещества в большинстве случаев является жирорастворимыми и это может привести к углублению поражения, а всасывание в кровь — вызвать тяжелые отравления и поражения внутренних органов. Так, фосфор и его соединения, пикриновая кислота обладают нефротоксическим действием; таниновая и фосфорная кислоты вызывают поражение печени и т.д. Все это должно учитываться при

Таблица 1. Нейтрализаторы некоторых агрессивных жидкостей, вызывающих ожоги [3]

Этиологический фактор ожога	Нейтрализатор агрессивной жидкости	
Алюминийорганические соединения	Смываются только спиртом, бензином или керосином. Поскольку при контакте алюминийорганических соединений с водой возможно самовоспламенение, промывание вод не показано. После обработки пораженных участков тела нейтрализатором на ожоговую поверхность накладывают сухую асептическую повязку	
Аммиак, нашатырный спирт	5% лимонная кислота, 1% соляная или уксусная кислота; в глаза — 2% борная кислота	
Азотнокислое серебро, соли тяжелых металлов	2–5% раствор двууглекислого натрия (пищевая сода)	
Бертолетовая соль (возможно самовоспламенение)	2-10% раствор тиосульфата натрия. Избегать попадания кислот на кожу	
Бороводородные соединения	Раствор нашатырного спирта или 3–5% раствор триэтаноламина	
Бром, бромистые соединения	2% раствор аммиака, 1% раствор уксусной кислоты; повязки с раствором жженой магнезии	
Бромпикрин	5–10% раствор гидрокарбоната натрия, тиосульфат натрия	
Гексахлорофен	Твин-80	
Дегмин, дегмицин	0,1% раствор алкилбензосульфата натрия	
Диметиламин	0,5–1% раствор мыла	
Едкие щелочи, каустическая сода	5% раствор лимонной кислоты, 1–2% раствор уксусной или борной кислоты	
Йод, йодсодержащие вещества	1–2% раствор йодистого калия, 5% раствор тиосульфата натрия	
Известь негашенная, гидрат окиси кальция, карбид кальция	20% раствор сахара в повязке, 1–5% раствор лимонной или уксусной кислоты	
Известь хлорная	5% раствор тиосульфата натрия	
Катионактивные соединения, катионповерхностные активные вещества (ПАВ)		
Киноклей, различные кислоты	2–10% раствор гидрокарбоната натрия, раствор мыла, 0,1–1% раствор едкого натра, триэтаноламина	
Карболовая кислота	Повязки с глицерином или известковым молоком	
Хромовая кислота	Повязки с 5% раствором тиосульфата натрия	
Фтористоводородная (плавиковая) кислота, кремнефтористоводородная кислота	5% углекислый алюминий, присыпка смесью гидрокарбоната натрия и борной кислоты, повязка со смесью глицерина и окиси натрия, 10% раствор аммиака. Смывать водой не менее 1,5–2 часов повторять нейтрализацию через 0,5–1 час; внутривенно 10% раствор глюконата кальция	
Кислоты фосфорные	5% раствор сернокислой меди (медный купорос), 5–10% раствор гидрокарбоната натрия	
Кислоты органические	2–10% раствор гидрокарбоната натрия, мыльный раствор	
Креозол, лизол, фенол, пентахлорфенол, карболовая кислота	Смывать 40–70° спиртом, эфиром, глицерином, скипидаром, удалять механически и повторно обрабатывать; взвесь жженой магнезии с глицерином, твин-80, 2–5% раствор тиосульфата натрия	
Лак инсектицидный, формалин. Формальдегид	2% раствор сульфита натрия, 2% раствор аммиака	
Лизоформ	2% раствор нашатырного спирта	
Металлы — алкиды, металлы щелочные, их соединения	Избегать соприкосновения с воздухом, водой — возможно воспламенение. По возможности удалять пинцетом, сухой салфеткой, затем наложить плотную асептическую повязку	
Мышьяк треххлористый	2–5% раствор едкого натрия	
Нитрогаллоидные производные	1–10% раствор тиосульфата натрия, 1–10% раствор гидрокарбоната натрия	
Окись алкилдиметиламина	1% раствор тиосульфата натрия	
Окись селена	5–10% раствор тиосульфата натрия	
Пергидроль, персоль	5–10% раствор тиосульфата натрия	
Ртуть и ее препараты	1% раствор сульфита аммония	
Сероводород, сульфит натрия. Сероуглерод	15% раствор уксусной кислоты, смывать спиртом или эфиром	
Тетрафторэтилен	5% раствор тиосульфата натрия	
Тетраэтилсвинец	Смывать керосином, затем мылом	
Фосфор белый и желтый, их соединения, люминесцентные краски	В темной комнате, после кратковременного яркого света, осторожно пинцетом удаляют светящиес частицы фосфора или краски. Затем на кожу накладывают влажную повязку 5% раствора сернокислой меди (медного купороса), затем 5–10% раствором гидрокарбоната натрия, 5% раствором перманганата калия. Повторно обработку проводят через час	
Хлор, хлорная вода, хлористая сурьма, хлористое и четыреххлористое олово. Хлорпикрин	5% раствор тиосульфата натрия	
Хлорацетат, церигель	0,1% алкилбензосульфонат натрия	
Иприт	2% раствор хлорамина или гипохлорида кальция	
Жидкость, выделяемая при контакте с медузами	Как можно скорее удалить выделенное ядовитое вещество, используя морскую воду, жидкость	



проведении общего лечения, назначении антидотов, профилактических средств. Пострадавшие или оказывающие им помощь не всегда понимают необходимость длительного промывания кожи при химических ожогах. По данным литературы промывание ран при химических ожогах прохладной водой до 1,5—2 часов способствует быстрейшему заживлению раневой поверхности. Пострадавшего с химическими ожогами необходимо доставить в специализированное отделение. В дальнейшем лечение химического ожога мало чем отличается от лечения термических ожогов. Всем обожженным накладывают асептические повязки.

При оказании первой помощи всем обожженным следует избегать применения мазевых повязок, масел, дубящих веществ, метиленового синего или бриллиантового зеленого, различных присыпок, яиц, молока, болтушек, растворов, которые изменяют цвет раневой поверхности, ограничивают отток раневой жидкости. Все это затрудняет в последующем обработку ожоговой поверхности и определение глубины поражения [3, 8, 10, 11].

Предпочтение надо отдавать растворам антисептиков (бетадина, хлоргексидина) и мазям на гидрофильной основе, содержащим сульфацил серебра, — дермазин, аргедин, аргосульфан и др. Особое место в оказании ПМП при ожогах занимают различные гидрогели (гель апполо, апполо-пак-04, титриол гель на основе чайного дерева и лр.). Гелевые повязки, нанесенные на рану сразу же после ожога, оказывают охлаждающее действие, предупреждают образование пузырей при поверхностных, эпидермальных ожогах, уменьшают дегидратацию раневой поверхности, при перевязках не травмируют нежные новообразованные ткани, что обусловлено пластифицирующими свойствами гелей. Недостатком гелей является отсутствие в составе большинства зарубежных гидрогелей лекарственных средств, что требует дополнительной обработки антисептиками, дополнительного обезболивания.

При оказании первой медицинской помощи запрещается:

- касаться руками обожженных участков тела;
- подсекать или иссекать пузыри, так как отслоившийся эпидермис временно играет роль биологического покрытия, предупреждает вторичное инфицирование, способствует заживлению ран. Пузыри подсекаются или иссекаются только в стационаре, при туалете или первичной хирургической обработке ран;
- смазывать раны аптечными или самодельными мазями и присыпками, тертым картофелем и др.;
- удалять прилипшие и фиксированные к обожженным поверхностям битум, канифоль, клей и др.

Пострадавшим от обширных ожогов показано обильное питье, желательно с добавлением 1 чайной ложки поваренной соли и 0,5 чайной ложки пищевой соды. Прием более 500 мл чистой воды не показан из-за возможности развития водной интоксикации и рвоты у обожженных.

#### Оценка общего состояния обожженного

Определяется сознание пострадавшего, адекватность поведения, пульс, артериальное давление, наличие других повреждений — ран, кровотечения, наличие ожога лица пламенем, произошедшего в закрытом или полузакрытом помещении. Нарушение или отсутствие сознания у пострадавшего, неврологические нарушения указывают на наличие отравления продуктами горения и окисью углерода (СО), черепно-мозговой травмы и, как правило, ожогов дыхательных путей.

#### Оценка тяжести ожоговых повреждений, в том числе поражения дыхательных путей

В первый момент после ожога судить о действительной глубине поражения трудно, это может оценить только комбустиолог. Поэтому при оказании ПМП глубина поражения определяется ориентировочно, по известным клиническим признакам и описанным пробам.

В Украине разработана и используется в большинстве случаев классификация ожоговых ран по глубине поражения, предложенная на II конгрессе хирургов Украины (Донецк, 1998), утвержденная и рекомендованная для использования в 2002 г. XX съездом хирургов Украины [4].

Согласно данной классификации ожоговые раны по глубине поражения разделяются на четыре степени независимо от их этиологии и возраста пострадавшего.

*I степень*: эпидермальный ожог — гиперемия кожного покрова, интерстициальный отек, образование мелких, невскрытых пузырей. Самостоятельное заживление таких ран завершается на протяжении 5–12 дней без образования рубцов и других последствий.

*II степень*: дермальный поверхностный ожог — образуются обнаженная дерма и/или отслоенный роговой слой эпидермиса. В последующем образуются напряженные пузыри, формируется тонкий некротический струп светложелтого, светло-коричневого или серого цвета в зависимости от этиологического фактора ожога и характера некроза. При неадекватном лечении или обширных поражениях ожоги ІІ степени могут углубиться за счет невосстановленной микроциркуляции в зоне паранекроза и превратиться в ожоги ІІІ степени.

III степень: дермальный глубокий ожог — отслоение эпидермиса на большой площади, распространенные сливающиеся пузыри или наличие обрывков эпидермиса, белесоватый, мраморный или багровый цвет обнаженной дермы, нарастающий отек в зоне ожога, поражение тканей до поверхностной фасции.

IV степень: субфасциальный ожог — повреждение и/или обнажение тканей, расположенных глубже собственной фасции или апоневроза. Специфика таких ожогов связана со вторичными изменениями, которые развиваются в тканях в результате субфасциального отека, прогрессирующего тромбоза сосудов и даже повреждения внутренних органов (при высоковольтных электрических ожогах).

От точности определения площади поражения и глубины ожога зависит тактика дальнейшего лечения. Площадь глубокого ожога и общую площадь поражения рассчитывают по известному правилу девяток и правилу ладони. По правилу девяток у взрослых площадь поверхности отдельных частей тела и конечностей разделена условно и соответствует 9% поверхности всего тела или этот показатель кратен 9%. Только площадь наружных половых органов и промежности, как и площадь ладони, составляет 1% поверхности тела. На практике используют оба способа: при ограниченных ожогах применяют правило ладони, при обширных — правило девяток. У детей площадь ожога определяется по нижеуказанной схеме, которая учитывает поправку на возраст ребенка (рисунок).

Зная общую площадь и глубину поражения, можно определить тяжесть ожоговой травмы.

- 1. Легкие ожоги площадь поражения менее 5% поверхности тела.
- 2. Ожоги средней тяжести менее 20% поверхности тела, а глубокие поражения составляют не более 10%.

#### комбустиология

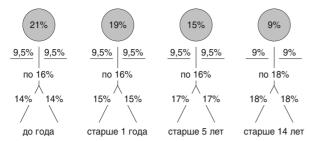


Рисунок. Схема определения площади ожоговых ран у детей

- 3. Тяжелые ожоги поражено от 20 до 60% поверхности тела, при этом на глубокие приходится не более половины.
- 4. Крайне тяжелые (критические) ожоги поражено более 60% поверхности тела, из них глубокие более половины. Это определение условное, без учета возраста, сопутствующей патологии, сочетанной и комбинированной травмы и др.

Легкие ожоги у взрослых можно лечить амбулаторно. Лечение детей с легкими ожогами зависит от локализации поражения и требует индивидуального подхода. Все остальные ожоги подлежат лечению в специализированных ожоговых стационарах сразу или после консультации комбустиолога по санавиации.

#### Обезболивание

Купирование болевого синдрома является обязательным в лечении пострадавших и входит в перечень мероприятий ПМП при ожогах. Для этого используют охлаждение пораженного участка (об этом указывалось выше), введение аналгетиков, нейролептиков, антигистаминных препаратов. При резко выраженном болевом синдроме или психическом возбуждении пострадавшего показано введение наркотических аналгетиков. Обычно аналгезия производится ненаркотическими аналгетиками: трамадол 1-2 мг/кг или дипидолор 50-100 мкг/кг с диазепамом (седуксеном) 0,2-0,3 мкг внутривенно. Внутримышечное или подкожное введение этих препаратов в стадии тяжелого шока не только не эффективно в результате нарушения микроциркуляции, но в какой-то мере опасно, так как в последующем, после выхода из шока оно может усилить интоксикацию при всасывании из места депонирования.

#### Инфузионная терапия (в периферические вены)

Инфузионную терапию начинает медицинский персонал травмпунктов или бригад скорой медицинской помощи при диагностике ожогового шока.

Ожоговый шок — это первая стадия ожоговой болезни, которая протекает остро и обусловлена обширным поражением кожи и подлежащих тканей. Это приводит к уменьшению объема циркулирующей крови вследствие ее концентрирования и сгущения, снижается количество выделенной мочи, нарушается микроциркуляция тканей, развивается гипоксия. От своевременной диагностики и начала ранней эффективной инфузионной терапии зависит дальнейшее течение ожоговой болезни и прогноз для жизни пострадавшего (табл. 2).

Симптомы, выявленные при первичном врачебном осмотре, позволяют диагностировать ожоговый шок (ОШ) даже при отсутствии его перечисленных ниже признаков [6]. Говорить об ОШ позволяют такие признаки: наличие общей площади ожога более 30%, симптомы поражения органов лыхания, многократная рвота. слабость, озноб, но также нельзя игнорировать преморбидное состояние больного, что тоже сказывается на тяжести ОШ, который может развиться и при небольшой площади ожога. В отличие от травматического шока ожоговый нельзя диагностировать в ранний период на основании снижения артериального давления и частоты пульса, так как они в первый период ожоговой болезни (первые 3-12 часов) обычно существенно не изменяются. Артериальное давление обычно не меняется, но резкое его паление является плохим прогностическим признаком. Ожоговый шок практически всегда развивается при наличии 15-20% поверхностного ожога или глубокого свыше 10% поверхности тела. Степень тяжести ожогового шока также зависит от площади ожога. При площади до 20% поверхности тела говорят о легком OШ, 20-60% — тяжелом OШ, свыше 60% — крайне тяжелом ОШ.

Значительно увеличивает опасность развития ОШ наличие термоингаляционного поражения дыхательных путей (ТИП) [5, 9, 13]. ТИП можно заподозрить, если при получении ожога пламенем больной находился в закрытом помещении или в замкнутом пространстве. На ТИП также указывают ожоги носа, губ, языка, наличие копоти и опаленных волос в носовых ходах и задней стенке гортани, покраснение и наличие пузырей на мягком нёбе и стенках глотки, першение в горле, осиплость голоса, затрудненное дыхание. Окончательный диагноз ТИП ставится врачом-отоларингологом и при фибробронхоскопии. ТИП делится на легкое, тяжелое и крайне тяжелое. При сочетании ожога кожи и ТИП ожоговый шок может

Таблица 2. Диагностические критерии ожогового шока

Признаки	Легкий ожоговый шок	Тяжелый ожоговый шок	Крайне тяжелый ожоговый шок	
Нарушение поведения или сознания	Возбуждение	Смена возбуждения и оглушения	Оглушение — сопор — кома	
Изменения гемодинамики				
Частота сокращений сердца	Учащение на 10%	Учащение на 20%	Учащение на 20-30%	
Артериальное давление	Норма или повышенное	Норма	Гипотония	
Центральное венозное давление	Положительное	Нулевое или отрицательное	Отрицательное	
Микроциркуляция	Мраморность кожи	Спазм	Цианоз	
Дизурические нарушения	Умеренная олигоурия	Олигоурия	Выраженная олиго- или анурия	
Гемоконцентрация	Гематокрит до 0,43	Гематокрит до 0,5	Гематокрит выше 0,5	
Метаболические нарушения (ацидоз)	ВЕ*=0-(-5) ммоль/л	ВЕ*= (-5)-(-10) ммоль/л	BE*= ниже (-10) ммоль/л	
Нарушения в пищевом канале				
Рвота	Нет	До 3 раз в сутки	Более 3 раз в сутки	
Кровотечение	Нет	+/-	+	

Примечание: \* — дефицит буферных оснований



возникнуть и при поражении площади тела вдвое меньшей, чем только при ожоге кожи. Считается, что легкое ТИП соответствует 10% поверхностного ожога, тяжелое ТИП — 20%, крайне тяжелое — 30%.

При подозрении на отравление продуктами горения и ТИП необходимо вынести пострадавшего из помещения на свежий воздух, начать оксигенотерапию увлажненным кислородом со скоростью 10—12 л/мин. При дыхательной недостаточности III степени или апноэ — показана срочная интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких. При тяжелом ТИП или транспортировании пострадавшего более 30 минут показана трансфузионная терапия в объеме 10—20 мл/кг в час у взрослых и 20—30 мл/кг в час у детей (0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингер-лактат, реополиглюкин, препараты гидрооксиэтилкрахмала в дозе 4—8 мл/кг в час). Наличие ТИП подразумевает уменьшение объема трансфузионной терапии в среднем на 15%. Респираторная поддержка в этом случае обязательна.

#### Решение вопроса о необходимости транспортировки пострадавшего в стационар

При поверхностных ожогах (до 10% поверхности тела) и при удовлетворительном состоянии пострадавшего, а также возможности самостоятельного передвижения — больного направляют в поликлинику или ближайший травмпункт. При ожогах у взрослых более 10%, а у детей и лиц преклонного возраста — более 5% поверхности тела возникает необходимость стационарного лечения, а значит — транспортировки в ближайшее хирургическое или ожоговое отделение. Показаниями для госпитализации также являются:

- ожоги на производстве, при групповых и массовых травмах и чрезвычайных ситуациях;
  - ожоги в области лица и шеи с ТИП и без них;
- ожоги важных в функциональном и косметическом отношении частей тела (кисть, стопа, крупные суставы, промежность и наружные половые органы);
- ожоги, которые комбинируются или сочетаются с другими видами повреждений;
- ожоги у лиц с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, заболевания эндокринной и нервной систем, легких, печени, почек).

#### Транспортировка пострадавшего в стационар

Перед транспортировкой необходимо обеспечить проходимость верхних дыхательных путей пострадавшего, обезболить, используя для этого нейролептики (дроперидол 2—4 мл внутривенно), что позволяет защитить больного от возможности развития болевого шока или для купирования уже развившегося шока. Из наркотических аналгетиков преимущество отдается препаратам, которые меньше влияют на дыхательный центр (промедол). При транспортировке пострадавшего реаниматологом может использоваться морфин в дозе 0,005—0,01 мг/кг, оксибутират натрия 50—100 мг на 1 кг массы тела пострадавшего. В большинстве случаев во время транспортировки показано введение диазепама (седуксена, сибазона) в дозе 0,3—0,5 мг на 1 кг массы тела больного.

Антигистаминные препараты помогают нормализовать общее состояние, предупреждают различные аллергические реакции.

В процессе транспортировки более часа необходимо наладить ингаляции кислорода, аналгезию наркотическими и ненаркотическими препаратами, если нет тошноты

и рвоты — обеспечить пострадавшего питьем щелочных и щелочно-солевых растворов. Необходимо также постоянное введение плазмозаменителей и солевых растворов. По показаниям вводят кардиотоники, мочегонные, бронхолитики, гормональные препараты, проводят симптоматическое лечение.

Перед транспортировкой и во время нее больного с ожогами лица, которые сочетаются с ТИП при отсутствии признаков асфиксии, не следует накладывать трахеостому даже при явных признаках поражения трахеи и бронхов продуктами горения, так как это значительно утяжеляет состояние пострадавшего. Эти поражения отлично корректируются консервативно с применением сердечных средств, бронхолитиков, кортикостероидных гормонов, ингаляций кислорода, внутривенного введения 30% тиосульфата натрия.

При ларингобронхоспазме показаны ингаляции фликсотида или беродуала, или внутривенно медленно 2,4% раствор эуфиллина 2-4 мг/кг, затем 0,75 мг/кг в час — до нормализации состояния.

Таким образом, грамотное и умелое оказание ПМП на догоспитальном этапе сокращает сроки лечения, снижает процент осложнений, увеличивает шансы на выживание при тяжелых ожогах. Своевременно начатая инфузионная терапия ожогового шока значительно уменьшает расстройства микроциркуляции, предотвращает углубление ран за счет воздействия на зону паранекроза, а также развитие раннего ожогового сепсиса. При оказании помощи обожженным на догоспитальном этапе не следует пользоваться красителями и другими веществами, маскирующими состояние раны, затрудняющими ее осмотр и первичную хирургическую обработку в стационаре.

Знание принципов определения глубины и площади поражения медицинскими работниками скорой и неотложной помощи, приемных отделений стационаров и травмпунктов позволяет производить правильную сортировку пострадавших при групповых и массовых поражениях. Транспортировка тяжелообожженных в специализированное отделение должна проводиться в ближайшие часы с момента травмы с участием реаниматолога при продолжающейся в реанимобиле противошоковой терапии. Это позволит оказать своевременную специализированную помощь, уменьшить количество тяжелых осложнений со стороны раны и общего статуса пострадавшего, а порой — сохранить жизнь человека.

#### Литература

- 1. Гусак В.К. та ін. Тактика транспортування обпечених в стані опікового шоку. Метод. рекоменд. Донецьк, 2001. 20 с.
- 2. Фісталь Е.Я., Козинець Г.П., Самойленко Г.Є., Носенко В.М. Перші етапи допомоги і транспортування обпечених дітей. Метод. рекоменд. Київ-Донецьк, 2008.
- 3. Гусак В.К., Анищенко Л.Г., Сперанский И.И., Гордон М.С. Комплексная терапия и ранняя реабилитация больных с ожогами кисти. Метод. рекоменд. Донецк-Ижевск, 1990. 19 с.
- 4. Фісталь Е.Я. та ін. Класифікація опікових ран за глибиною ураження. Метод. рекоменд. Донецьк, 2003. 16 с.
- 5. Боенко С.К., Полищук С.А., Родин В.И. Поражения дыхательных путей у обожженных. К.: Здоровье, 1990. 134 с.
- 6. Фісталь Е.Я., Козинець Г.П., Самойленко Г.Є. та ін. Комбустіологія. К., 2004. 184 с.
- 7. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожоги: Руков. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2000.-480 с.
- 8. Медицина катастроф (основы оказания медицинской помощи пострадавшим на догоспитальном этапе)/ Под ред. X.A. Мусалатова. — М., 2002. — 440 с.

Полный список литературы, включающий 13 пунктов, находится в редакции.

#### комбустиология

Э.Я. Фисталь, В.В. Солошенко, Н.Н. Фисталь, Г.Е. Самойленко, В.М. Носенко, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк

### Принципы местного лечения ожоговых ран

ечение пострадавших от ожогов, особенно распространенных, является одним из наиболее сложных, трудоемких и дорогостоящих разделов медицины, требующих теоретических знаний и практических навыков по хирургии, реаниматологии, травматологии, терапии, микробиологии, биохимии. Несмотря на развитие медицинских технологий, в лечении больных с ожоговыми ранами часто допускаются ошибки, причиной которых является отсутствие знаний по оказанию первой помощи и лечению не только у населения, но и у многих медицинских работников.

При организации неотложной и специализированной помощи на этапах медицинской эвакуации и лечения требуется унификация и усовершенствование применяемых средств и материалов для временной защиты обожженной раневой поверхности [2]. В разные стадии и фазы раневого процесса подходы к местному лечению ожогов неодинаковы [1, 3]. Эффективность местного лечения определяется рациональным выбором действующих веществ, лекарственной формы препарата, сорбционными характеристиками его основы [4].

Для определения стадии и фазы раневого процесса с учетом роли в нем клеточных элементов мы используем схему течения воспалительно-репаративной реакции по А.Б. Шехтеру и В.В. Серову (1995), приведены в таблице.

В данной статье нами обобщен опыт местного лечения глубоких и поверхностных ожогов и представлены наиболее рациональные лекарственные препараты для улучшения результатов лечения обожженных пациентов.

Местные лечебные мероприятия при ожоге должны начинаться с момента повреждения кожи на догоспитальном этапе. От своевременности и качества их проведения зависят дальнейшее течение раневого процесса и его исход.

Таблица. Кинетика воспалительно-репаративной реакции

Фаза раневого процесса	Клеточные элементы и их функции
Фаза экссудации	Повреждение Микроциркуляторная и медиаторная реакции, реакция тромбоцитов и лаброцитов Экссудация, реакция нейтрофилов Макрофагальная реакция
Фаза пролиферации	Пролиферация и миграция фибробластов, рост сосудов, грануляционной ткани Биосинтез и фибриллогенез коллагена
Фаза рубцевания	Созревание грануляционной ткани, фиброз Реорганизация и инволюция рубца Регенерация паренхиматозных элементов

Действия обожженного и окружающих его людей должны быть направлены на немедленное снижение температуры поврежденного участка кожи для предотвращения дальнейшего прогревания и альтерации тканей. Наиболее часто охлажление термических ожогов осуществляется хололной водой, затем раны обрабатывают препаратами, содержащими анестетик, - аэрозолем пантенол, офлокаиновой мазью и т.д. При химических ожогах раны промывают проточной водой 15-20 минут, затем при ожогах кислотой накладывают повязку с раствором пищевой соды, при щелочных ожогах — со слабым раствором уксусной кислоты. После этого больного немедленно транспортируют в ожоговый центр либо ближайшее хирургическое отделение. Применение в качестве первой помощи агрессивных веществ (спирт и спиртсодержащие жидкости), а также жировых мазей и эмульсий (в том числе препаратов типа «спасатель») противопоказано, так как это приводит к усилению альтерации, гибели тканей в зоне паранекроза, углублению ожоговой раны.

Тщательный туалет и/или первичную хирургическую обработку ожоговой раны целесообразно проводить после госпитализации в ожоговый центр, где точно определяется глубина и площадь поражения.

Наиболее целесообразно для обработки ожоговых ран в первую неделю лечения при поверхностных ожогах с отсутствием выраженной экссудации и нагноения применять кремы на основе сульфадиазина серебра — фламазин, дермазин, альгосульфан и др. Препараты являются эффективными, применяются очень широко, лекарственная форма позволяет наносить их на любые поверхности, побочных эффектов не наблюдается, так как серебро находится в связанном виде (соль) и не оказывает системного воздействия на организм. При поверхностных ожогах применение крема сульфадиазина серебра целиком оправдано, так как при неосложненном течении раневого процесса препарат не вызывает болевых ощущений, не имеет возрастных ограничений для использования. В большинстве случаев при поверхностных ожогах применения крема на основе соли серебра достаточно для полной эпителизации раны.

Влажно-высыхающие повязки с применением растворов антисептиков ушли в прошлое как неэффективные, травмирующие раневую поверхность, вызывающие болезненные ощущения при их смене. По современным требованиям все ожоговые раны ведутся под многослойными (многокомпозитными) повязками.

На первой стадии раневого процесса с явлениями экссудации применяют мази на современной гидрофильной



полимерной основе. Основные требования к лекарственным средствам для местного применения в первой фазе раневого процесса: широкий спектр антимикробного действия, местноанестезирующий эффект, гидрофильная гиперосмолярная основа (полиэтиленоксид, проксанол), которая способна поглощать экссудат до 350—600% на протяжении 20—24 часов, хорошее растекание по раневой поверхности, ее смачивание и проникновение в раневые полости. Представителями данной группы мазей являются левомеколь, нитацид, мирамистиновая мазь и др. При болевом синдроме используют мази левосин и офлокаин, так как в их состав входит местный анестетик. Все перевязки осуществляются только после гигиенических ванночек с шампунями или антисептиками.

Применение мазей на жировых ланолин-вазелиновых или эмульсионных основах в первой фазе раневого процесса противопоказано в связи с выраженной экссудацией, нейтрофильной и макрофагальной реакцией, результатом которых является образование гноя. Окклюзионный эффект и низкая биодоступность препаратов на жировой основе приводят к нарушению течения раневого процесса.

Препараты, применяемые на второй стадии раневого процесса, когда происходит пролиферация и миграция фибробластов, рост сосудов, формирование грануляционной ткани, биосинтез и фибриллогенез коллагена, должны обладать следующими эффектами: надежная защита грануляционной ткани от механического повреждения и высыхания, профилактика вторичного инфицирования раны, нормализация обменных процессов благодаря восстановлению микроциркуляции, направленная стимуляция репаративных процессов в ране. Наиболее рационально в этой стадии назначать многокомпонентные мази, состоящие из антибактериального вещества и синтетической основы, в состав которой входит пропиленгликоль, вазелиновое масло, спирты высших кислот, обеспечивающие

оптимальные условия для репаративных процессов. Мази с выраженным гиперосмолярным эффектом в данной ситуации применять нецелесообразно, так как они ведут к высыханию раны и нарушению процессов репарации.

На третьей стадии раневого процесса, когда происходят эпителизация, фиброз, организация рубца, к препаратам для местного лечения предъявляются следующие требования: эффективная защита раны от высыхания, травм, предупреждение вторичного инфицирования ран, профилактика аномальной пролиферации и дифференциации фибробластов с формированием гипертрофических и келоидных рубцов, ускорение эпителизации, направленная стимуляция и регуляция репаративных процессов в ране и обеспечение оптимальных условий для реорганизации рубца. Поэтому на данной стадии раневого процесса показаны мази, содержащие глюкокортикостероидные гормоны и антибактериальный компонент. Используют также мази на жировой основе для предотвращения травмирования молодого эпидермиса.

Представленные принципы местного лечения ран идентичны и для лечения глубоких ожоговых ран. Однако основным и единственным радикальным способом лечения глубоких ожогов является хирургическое удаление нежизнеспособных тканей (некрэктомия) с последующим закрытием раны расщепленными или сложными лоскутами.

Таким образом, действие каждого лечебного препарата для лечения ожоговых ран имеет свои показания и временные промежутки, зависящие от стадии раневого процесса. Не существует универсальных мазей и кремов для местного лечения ожогов. Грамотное использование лекарственных средств позволяет ускорить заживление ран, уменьшить страдания больного, сократить сроки лечения и сэкономить материальные средства.

Список литературы находится в редакции.

#### дайджест

#### дайджест

#### дайджест

#### Стволовые клетки в лечении пациентов с ожогами

Группе французских ученых на основе новейших технологий удалось вырастить из стволовых клеток человеческую кожу, столь необходимую при лечении пострадавших от ожогов. Коллектив успешных ученых возглавил Марк Песшански, директор французского Института исследования стволовых клеток. Статья о крупном достижении современной медицины опубликована в британском научном журнале «Ланцет».

Кожа выращивается в специальном инкубаторе на основе стволовых клеток. Методика создания эпидермиса человека из таких клеток существует уже несколько лет для оказания помощи пациентам с ожогами большой поверхности тела. Однако прежние технологии выращивания кожи на основе кусочка эпидермиса, взятого у пострадавшего, были крайне медленными. Подчас для выращивания поверхностей кожи нужной площади требовалось до трех недель, в течение которых пострадавший серьезно рисковал скончаться от инфекции обожженных участков или обезвоживания.

Коллектив под руководством Марка Песшански разработал технологию на основе изначального получения из стволовых клеток кератиноцитов — клеток, состоящих на 95% из эпидермиса. Затем на этой основе выращивается полноценная кожа, имеющая свой роговой слой. Как показали проведенные опыты, такая искусственно выращенная кожа человека по своим характеристикам полностью соответствует коже естественной.

На завершающей части исследования, проведенного совместно с испанскими учеными, была отработана методика пересадки искусственной кожи. Пересаженные у лабораторных мышей участки за три месяца полностью обновились — кожа человека полностью обновляется за месяц. Это подтвердило полный успех ученых.

В настоящее время исследователи заняты адаптацией разработанных методик к операциям на человеке. По их мнению, данная задача не является трудной. Такие операции в клинической практике врачи надеются начать уже в конце 2011 года.

Новые технологии получения клеток-кератиноцитов позволяют создать и хранить в медицинских холодильниках значительные запасы «основы» для быстрого выращивания кожи человека.

Кроме операций обожженным, новый метод может быть использован для помощи детям, страдающим от генетических болезней кожи, а также людям с кожными язвами диабетического происхождения.

Э.Я. Фисталь, Я.А. Роспопа,

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

### Теория и практика лечения ран с обширными дефектами кожного покрова

ечение и уход за ранами остается одной из важных проблем современной медицины. Больные, имеющие раны различного генеза, составляют значительную часть пациентов хирургических стационаров и большую часть амбулаторных больных. В последние годы происходит пересмотр многих представлений о методах лечения и ухода за ранами, а также старых классификаций и средств местной коррекции ран различной этиологии.

В связи с постоянной тенденцией к усовершенствованию и увеличению механизации и автоматизации не только производства, но и быта, резким увеличением количества автотранспорта в клинической практике участились случаи механических травм разной степени сложности, особенно — дорожно-транспортных происшествий (ДТП), которые в конечном итоге приводят как к увеличению инвалидизации, так и к функциональным и косметическим дефектам.

В свою очередь, в медицине появляются более совершенные препараты, а также технологии и аппаратура, которые дают возможность оптимизировать тенденции и подходы к лечению пациентов с такими травмами, а в некоторых случаях даже пересмотреть установленные терапевтические каноны.

Раны можно разделить на асептические и инфицированные. По данным литературы все раны, кроме операционных в первые 24—48 часов, считаются контаминированными.

В общей хирургии принята такая классификация хирургической обработки ран в зависимости от сроков ее выполнения.

- Первичная хирургическая обработка (ПХО) раны:
- ранняя выполняется в первые 6–12 часов с момента травмы;
  - отсроченная в период 24-48 часов;
- поздняя осуществляется в период развития гнойного воспаления либо осложнения раневого процесса инфекцией;

• вторичная хирургическая обработка (BXO) — выполняется в течение первых 24—48 часов и позже после первичной.

ПХО включает следующие этапы: механическая очистка раны, промывание костной раны, рассечение краев кожной раны, иссечение мертвых тканей, фиксация костных отломков, гемостаз, дренирование, ушивание раны.

По данным литературы BXO заключается в консервативном ведении раны открытым способом до появления грануляций с последующей кожной пластикой, что зачастую оказывается неоправданным.

Однако в этой классификации не предусмотрено хирургическое лечение ран, которые сопровождаются обширными дефектами кожи. Тактика лечения таких ран, по нашему мнению, значительно отличается и требует индивидуального подхода.

Следует отметить, что неправильная трактовка некоторых этапов ПХО, а также неверное и нерациональное применение отдельных классических приемов нередко приводят к ошибкам, среди которых можно выделить самые типичные:

- неадекватная механическая обработка и ревизия ран;
- неполноценный гемостаз;
- неадекватное дренирование;
- сильное натяжение лоскутов при их реплантации, которое осложняется некрозом реплантированного лоскута;
- неправильное выполнение обработки по методу Красовитова (рис. 1).

В данной статье мы хотим показать, как улучшить результаты первичной и вторичной хирургической обработки при травматических поражениях мягких тканей с обширным дефектом кожи одним из методов пластического закрытия ран с учетом глубины и характера повреждений.

Нами проанализированы результаты лечения 150 пациентов с механическими травмами мягких тканей







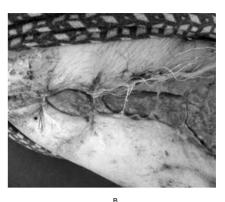


Рис. 1. Последствия неадекватно проведенной ПХО у различных пациентов: а — гнойный целлюлит вследствие неправильного выполнения обработки по методу Красовитова; б — некроз реплантированного лоскута; в — перенатяжение швов и незакрытая рана

разной этиологии, которые находились на лечении в Донецком ожоговом центре, в отделе комбустиологии и пластической хирургии Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака с 2005 по 2009 год; из них — 85 (56,7%) мужчин и 65 (43,3%) женщин.

Стоит отметить, что 137 (91,3%) больных имели только травму мягких тканей, у 13 (8,7%) — повреждения кожи сочетались с переломами костей конечностей. У 56 (37,3%) пострадавших были скальпированные раны, у 39 (26%) — ушибленные, у 24 (16%) — укушенные, у 16 (10,7%) — рваные, у 11 (7,3%) — размозженные, у 4 (2,7%) — резаные. Площадь ран составляла от 0,2 до 10% поверхности тела. По локализации ран: в 58% случаев — поражены нижние конечности, в 28% — верхние конечности, в 14% — голова.

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от срока их госпитализации в клинику:

I группа — до 2 недель после травмы — 37 (24,7%) больных; в этой группе мы выделили 11 пациентов, которые

были направлены в клинику до 48 часов после получения травмы;

II группа — госпитализация в сроки от 2 недель до 1 месяца — 38 (25,3%) пациентов;

ПП группа — больше 1 месяца — 75 (50%) пострадавших. Метод оперативного лечения в клинике напрямую зависел от глубины поражения кожного покрова и наличия обнажения мышц и сухожилий, магистральных сосудов и нервов. У 31 (20,7%) пострадавших были обнажены и/или повреждены глубокие структуры тканей. В случае необходимости при проведении ПХО восстанавливали поврежденые мышцы и сухожилия. Всем этим больным для ликвидации ран проведены комбинированные пластические операции с использованием комплексов тканей (пластика васкуляризированными лоскутами с осевым кровообращением). Свободная аутодермотрансплантация в разных объемах, в том числе — в сочетании с несвободной кожной пластикой, была проведена у всех больных.

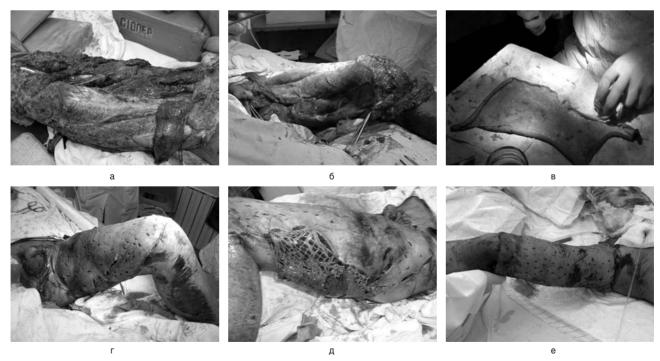


Рис. 2. Этапы оперативного лечения:

а — состояние раны при госпитализации в клинику через 12 часов после травмы; б — вид раны после кавитации, некрэктомии;

в — обработка отслоенного лоскута по методу Красовитова; г, д — первичная кожная пластика раны;

е — состояние конечности на 5-е сутки после ПХО, первичной кожной пластики

#### хирургия



Рис. 3. Этапы оперативного лечения: а — вид раны через 10 суток после травмы (ПХО проводилось по месту жительства); б — при ревизии раны обнажена *a. axillaris* (1); в — комбинированная кожная пластика; г — вид раны на 4-е сутки после операции



Рис. 4. Этапы оперативного лечения:
а, б — состояние ран через 7 суток после травмы и открытой фасциотомии;
в — состояние конечности на 3-и сутки после ПХО и первичной кожной пластики;
г — состояние конечности через 7 месяцев после травмы

#### Клинические примеры

Больной Ш., 13 лет — травма в результате ДТП, переведен в клинику из детской городской больницы. Диагноз: сочетанная травма — обширная рвано-скальпированная рана левого бедра с тотальным отслоением кожи, рваные раны мошонки, промежности, закрытый перелом левой седалищной и левой лонной костей со смещением, перелом правой седалищной кости.

Осложнения: тотальный отрыв уретры, травматический шок, геморрагический шок (рис. 2).

Больной М., 23 лет — синдром длительного сдавления с некрозом мягких тканей левой подмышечной области (рис. 3).

*Больной Б.,17лет* — рвано-скальпированные раны левого бедра, послеоперационные раны левой голени, переведен в клинику из другой области (рис. 4).

При анализе результатов лечения в группах не учитывали длительность пребывания больных с поражением костей, которым проводили этапные травматологические вмешательства, а также больных, которые нуждались во многоэтапных пластических операциях (всего 8 пациентов).

Длительность лечения пациентов I группы в стационаре в среднем составила 11,9 дня (у больных, которые были госпитализированы до 48 часов с момента возникновения травмы — 7,7 дня), пациентов II группы — 18,3 дня, пациентов III группы — 23,1 дня.

#### Выводы

ПХО с первичной кожной пластикой при обширных механических ранах значительно сокращает длительность лечения, предупреждает нагноение и последующее развитие обширных рубцов и контрактур суставов. Длительность лечения пациентов, госпитализированных в клинику в первые 2 недели после травмы, — в полтора раза меньше, чем у больных, поступивших в период от 2 недель до 1 месяца, и в 2 раза меньше, чем у оперированных более чем через месяц с момента травмы.



С.С. Дубовская, Н.С. Дубовская\*, Харьковский национальный медицинский университет, \*Дневной стационар городской поликлиники № 11, г. Харьков

### Боль в спине: актуальные вопросы

#### Обзор литературы

В центре внимания медицинской общественности [3, 10]. Под эгидой Организации объединенных наций и Всемирной организации здравоохранения 2000—2010 годы объявлены Международной декадой, посвященной костно-суставным нарушениям (The Bone and Joint Decade 2000—2010) [2—4, 18].

Важной проблемой в данном разделе патологии является дорсопатия, осложненная болевым синдромом. В США боль в спине занимает первое место в структуре ревматических заболеваний среди взрослого населения. В Украине заболевания периферической нервной системы по распространенности занимают второе место после цереброваскулярной патологии. Показатель заболеваемости составляет 520 случаев на 100 тыс. населения. Данная патология занимает лидирующее место среди заболеваний, которые обусловливают временную нетрудоспособность пациентов [3, 4, 7, 9].

Боль в поясничной области является одной из основных причин обращаемости к специалисту и получения листа нетрудоспособности у лиц различного возраста. В Европе данная причина является второй по частоте обращений к врачу [10, 20].

По данным статистики 80% населения земного шара страдает от боли в спине. Треть населения (28,4%) в возрасте 18-70 лет испытывает периодическую боль в спине, 89% — имели относительно длительный эпизод боли в спине хотя бы один раз в течение всей жизни [13].

По определению Международной ассоциации по изучению боли (LASP): «Боль — это неопределенное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей, определяется сенсорной информацией, аффективными реакциями и когнитивной деятельностью» [15, 21].

Боль является сама по себе адаптационной реакцией организма, которая представляется как сигнал тревоги. С одной стороны, чувство боли является условно полезным для организма, так как оно выполняет важную физиологическую функцию — защиту организма человека от чрезмерных поражений [16].

Физиологи, клиницисты, психологи классифицируют боль таким образом:

- первичная и вторичная;
- острая и хроническая (больше 6 недель [16]) [21];
- колющая, жгучая, тупая (висцеральная);

• физическая и психогенная (иногда они могут существовать одновременно [21]).

Психогенная боль связана с психологическими или социальными факторами [16]. Такая боль возникает на фоне различных психических расстройств — депрессии, фобии, истерии, психоза [13].

Физическую боль делят на категории:

- боль, обусловленная внешними воздействиями;
- боль, обусловленная внутренними воздействиями (по данным европейских исследователей, такую боль разделяют на экто-, мезо-, эндодермальную и боль, которая возникает от чрезмерной нагрузки мышц);
- боль, связанная с повреждением нервной системы, в особенности ее афферентного аппарата.

В результате многочисленных исследований установлено, что боль носит не только подкорковый (таламический), но и корковый характер, хотя окончательных доказательных данных относительно локализации кодового окончания болевого анализатора еще не получено [21].

В патогенетическом каскаде боли существуют две системы: сама болевая система (ноцицептивная) и противоболевая (антиноцицептивная).

В структуру противоболевой системы входят:

- опиатные рецепторы (обнаружены в задних рогах спинного мозга, ядрах зрительного бугра, гипоталамусе, ретикулярной формации);
  - серотонинергическая система;
  - адренергический механизм [21].

В основу патогенетической классификации боли, которая очень важна в работе врача для подбора адекватной лечебной тактики, положено выделение основного механизма ее формирования.

Типы болевого синдрома

- Соматогенный формируется при травме, воспалении, ишемии. Варианты: посттравматический, послеоперационный, при воспалении суставов, вертеброгенный, миофасциальный болевой синдром, сосудистая боль, боль при онкологической патологии, при стенокардии, при желчнокаменной и почечнокаменной болезни.
- 2. Нейрогенный возникает при поражении периферических или центральных структур ноцицептивной системы, что приводит к формированию стойких агрегатов гиперактивных нейронов. Варианты: невралгическая

#### ревматология

боль, таламическая боль, фантомно-болевой синдром, каузалгия.

3. Психогенный — механизм данного типа болевого синдрома основан на формировании мышечного спазма. Вариант: головная боль напряжения [16].

Основными пусковыми механизмами боли в поясничной области являются мышечно-тонический синдром вследствие дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника (остеохондроз и спондилез) и миофасциальный синдром [4, 7, 10, 16, 20, 30, 33].

В 5-10% случаев в результате компрессии, осложняющей остеохондроз, последний клинически проявляется в виде радикулопатии; в 1% — проявляется опасными для жизни человека заболеваниями, которые требуют неотложного лечения (онкологические, инфекционные болезни, травматические поражения) [20].

При диагностике боли в спине в каждом конкретном случае врач должен помнить, что не всегда причина связана с патологией позвоночника. В 8-10% случаев возникает так называемая отраженная боль в спине. Ее этиологическими факторами могут быть:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей);
  - заболевания органов дыхания (пневмония, плеврит);
  - заболевания почек;
  - гинекологическая патология;
- заболевания органов пищеварения (язвенная болезнь, холецистит, панкреатит).

Механизм возникновения боли в спине на основании данных этиологических факторов связан с ее проецированием в дерматом, иннервируемый тем же сегментом, который вовлечен в патологический процесс пораженным внутренним органом [13, 39].

Среди вертеброгенных причин боли в спине выделяют: протрузию межпозвонкового диска, остеофиты, нестабильность позвоночно-лвигательного сегмента, полвывихи, артрозы, перелом позвоночника, остеопороз, остеоартроз, метастазы в тела позвонков, функциональные вертеброгенные расстройства.

Следует еще раз подчеркнуть, что основной причиной боли в спине является результат возрастных дегенеративнодистрофических процессов в межпозвонковых дисках и мышечно-связочном аппарате позвоночника [13, 28].

Синдромы боли в спине разделяют на первичные и вторичные.

К первичным синдромам относят остеохондроз и спондилоартроз. Большое значение имеет функционально обратимое блокирование межпозвонковых суставов.

Ко вторичным синдромам относят:

- опухоли и метастазы в позвонках, спинном мозге;
- переломы позвонков:
- инфекционные и специфические поражения позвонков и межпозвонковых дисков;
  - неинфекционные воспалительные заболевания;
  - метаболические поражения костей;
  - острые нарушения спинального кровообращения:
- отраженная боль при патологии органов малого таза [16].

Важно отметить патофизиологические механизмы развития боли в спине:

- периферическая сенситизация;
- невральная эктопия;
- центральная сенситизация [16].

Пик жалоб на боль в спине приходится на возраст от 30 до 50 лет. Преимущественно страдают женщины. Первичные изменения и начальные клинические проявления отмечаются в 20-25 лет [13].

У пожилых людей основной причиной боли в спине является спондилоартроз, когда дегенеративный процесс локализуется в межпозвонковых суставах [13, 23].

Нередко боль в спине возникает при грыже межпозвонкового диска, преимущественно на уровне L4-L5, L5-S1 [7, 13, 23].

Радикулопатия является осложнением остеохондроза и грыж межпозвонковых дисков. Возникновение радикулопатии связано с микротравматизацией нервного корешка окружающими тканями, последующим развитием в корешке воспаления, ишемии и отека.

Развивается радикулопатия при наличии симптомов выпадения. В своем развитии она сочетается с рефлекторным спазмом мышц, что приводит к возникновению анталгической позы у пациента [13, 15, 23, 27].

Причиной боли в спине являются рефлекторные мышечно-тонические синдромы вертеброгенного характера. Источниками их возникновения бывают:

- рецепторы фиброзного кольца;
- мышечно-связочный аппарат позвоночно-двигательного сегмента;
  - капсулы межпозвонковых суставов.

Миофасциальный синдром с вовлечением мышц тазового пояса и нижних конечностей возникает вследствие:

- длительного пребывания в нефизиологической позе;
- перегрузки нетренированных мышц;
- заболевания органов пищеварения и малого таза [13, 30, 331.

В литературе все факторы возникновения боли в спине авторы делят на корригируемые и некорригируемые, внешние и внутренние.

Среди внешних факторов выделяют: тяжелую физическую нагрузку, резкие движения, поднимание тяжестей, низкую физическую активность, вредные привычки, си-

Ко внутренним факторам относятся: избыточная масса тела, высокий рост, генетическая предрасположенность, беременность, депрессия, старение [18, 27, 41].

Выделяют такие клинические виды боли в спине.

- 1. Локальная возникает при воздействии на чувствительные нервные окончания. Боль в данном случае преимущественно постоянная и локализуется в области поражения позвоночника.
- 2. Проекционная имеет варианты: проецируется от позвоночника в пояснично-крестцовый отдел [10], проецируется от органов брюшной полости и малого таза в отдел позвоночника [10, 39].
- 3. Радикулярная (корешковая) боль выраженного характера, усиливающаяся при движении, преимущественно иррадиирует в нижние конечности.
- 4. Боль, возникающая вследствие мышечного спазма в 50% случаев боль в спине ассоциируется именно с мышечным спазмом [10].

В оценке неврологического дефицита при боли в спине у больных следует определять болевые точки поясничнокрестцового отдела позвоночника и исследовать симптомы натяжения нервных стволов и корешков.

Основными болевыми точками являются: передняя, задняя точки Хари; болевая точка Шюделя; болевая точка Раймиста; болевые точки Валле.

<sup>©</sup>Острые и неотложные состояния в практике врача



К симптомам натяжения нервных стволов и корешков относятся:

- симптом Ласега;
- симптом Вассермана;
- симптом Штрюмпеля-Мацкевича;
- симптом Бехтерева 1;
- симптом Бехтерева-Фаерштайна (перекрестный симптом Ласега);
  - проба Соколянского;
  - симптом Дежерина;
  - симптом Нери [15].

При боли в спине требуется ее объективизация, оценка выраженности и контроль интенсивности [1, 4].

С этой целью используют:

- визуально-аналоговую шкалу (ВАШ);
- шкалу вербального оценивания (ШВО);
- опросник боли Мак-Гилла;
- опросник боли Роланда-Морриса [1, 4, 24, 32].

Шкала ВАШ оценивает боль количественно как просто ощущение и степень ее интенсивности [1, 4, 14, 24, 32].

Шкала ШВО оценивает феномен боли в баллах до лечения, в процессе лечения и после проведенной терапии [1, 4, 15, 24, 32].

Для оценки болевого синдрома используют короткую версию опросника Мак-Гилла с подсчетом рангового индекса боли. Данная шкала позволяет измерить сенсорную, эмоциональную, количественную составные болевого синдрома конкретного пациента [1, 4, 24, 32].

Для оценки качества жизнедеятельности пациента используют опросник Роланда-Морриса [1, 4].

Дополнительные методы исследования для диагностики боли в спине

- 1. Рентгенологическое исследование:
  - проекции переднезадняя, боковая;
  - функциональная спондилограмма в положении максимального сгибания и разгибания.
- 2. Компьютерная томография (КТ) в сочетании с миелографией или магнитно-резонансной томографией (МРТ) [13, 18].

К рентгенологическим проявлениям дегенеративнодистрофических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника относят: снижение высоты диска, субхондральный остеосклероз, формирование остеофитов, кальцификацию пульпозного ядра или фиброзного кольца, артроз межпозвонковых суставов, смещение тел позвонков.

При проведении рентгенографии с функциональными пробами выявляют функциональный блок и/или гипермобильность (нестабильность) отдельных сегментов [36].

Дегенеративно-дистрофические изменения поясничнокрестцового отдела позвоночника по результатам КТ включают: выпячивание, кальцификацию диска, вакуумфеномен, передние, задние, боковые остеофиты, центральный и латеральный стеноз позвоночного канала.

По данным MPT могут определяться выпячивание межпозвоночного диска, снижение интенсивности сигнала от диска, складчатость фиброзного кольца, изменение сигнала от концевых пластинок, вакуум-феномен, кальцификация, стеноз канала [25, 35].

Следует отметить, что в ходе проводимых исследований прямой зависимости между тяжестью боли в спине и данными дополнительных методов исследования авторы не отметили. Около 40% больных имеют асимптомные грыжи дисков [28, 31, 36, 42].

Фармакологические лечебные мероприятия по купированию боли в спине многообразны [4, 7, 13, 15, 23].

В острый период создается щадящий режим, необходимо спать на жесткой постели, применять поверхностное сухое тепло [13]. Постельный режим обоснован только в начальный период заболевания, максимально 2—4 дня [20].

Целью лечения острой поясничной боли, вызванной дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и миофасциальным синдромом, является:

- ослабить боль и вернуть пациента к активному образу жизни:
- предупредить повторное обострение и хронизацию процесса [20].

Выделяют основные принципы терапии:

- эффективное купирование острого болевого синдрома;
- скорейшая активизация двигательной функции пациента:
  - комбинация анальгетиков с миорелаксантами [16].

В основу современной терапии при боли в спине включено применение:

- нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
  - обезболивающих препаратов;
  - дегидратационных средств;
  - антигистаминных препаратов;
  - физиотерапевтических методов лечения;
  - ортопедического лечения [4].

В лечении пациентов с острой болью в спине используют НПВП в сочетании с миорелаксантами [2, 8, 13, 18, 20].

Действие миорелаксантов направлено на уменьшение боли, снижение рефлекторного мышечного напряжения, улучшение двигательной функции, их применение облегчает также выполнение лечебной физкультуры. К препаратам данной группы относится толперизол в дозе 150 мг 3 раза в день, курсом 3 недели. Он оказывает преимущественно центральное действие по снижению мышечного тонуса. Для него характерно умеренное центральное аналгезирующее и легкое сосудорасширяющее влияние [13, 20].

Препаратами первой линии лечения острой боли в спине являются НПВП. Основные требования к НПВП:

- при пероральном применении быстрая адсорбция в желудке и кишечнике и, следовательно, создание пиковой концентрации в плазме крови;
- относительно короткий период элиминации из плазмы крови;
  - продолжительное и адекватное действие;
  - минимальный спектр побочных эффектов [8, 13].

Терапевтическую эффективность НПВП связывают с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ является ключевым ферментом метаболизма арахидоновой кислоты. Угнетение ЦОГ приводит к торможению синтеза простагландина  $E_2$ , тромбоксана  $A_2$ , снижению уровня лейкотриенов, кининов, гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. НПВП стимулируют лизосомальные мембраны, при этом угнетается выход из них ферментов, образование и высвобождение провоспалительных цитокинов [8, 16, 23].

Существует около 100 НПВП разных классов [16]. В зависимости от влияния на ЦОГ НПВП разделяют на селективные и неселективные [8, 11, 13, 16, 23].

Неселективные НПВП блокируют конституциональную (физиологическую) ЦОГ-1 и индуцируемую (воспалительную) ЦОГ-2. К группе неселективных НПВП относят:

#### ревматология

- диклофенак натрия, 75–200 мг/сут [6, 11, 12, 17, 37];
- ибупрофен, 120—240 мг/сут [17];
- индометацин, 75—200 мг/сут;
- лорноксикам, 8–32 мг/сут [8, 16, 23].

Селективные НПВП блокируют ЦОГ-2, которая обусловливает синтез и высвобождение медиаторов воспаления, боли и лихорадки [16]. Селективные НПВП:

- мелоксикам, 7,5–15 мг/сут;
- целекоксиб, 200–400 мг/сут [11, 16, 17, 23, 26].

В данную группу следует отнести инъекционный специфический ингибитор ЦОГ-2 — парекоксиб натрия (80 мг / сут) [14].

Следует подчеркнуть, что при наличии показаний к применению НПВП при боли в спине у лиц пожилого возраста следует использовать высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) или селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам) [8, 23].

Препараты группы НПВП применяют индивидуально, с адекватным, своевременным, дифференцированным подбором дозы, чтобы свести к минимуму риск осложнений обусловленных данной группой средств и максимально быстро вернуть пациента к обычному образу жизни.

При лечении НПВП существует опасность развития побочных эффектов, которые могут встречаться в 25 % случаев [12, 37].

Среди побочных влияний важно отметить токсическое действие на пищевой канал: гастропатии, энтеропатии, колопатии; осложнения со стороны почек: интерстициальный нефрит, нефропатия, гломерулонефрит; редко — гепатотоксические проявления [8, 23].

С целью улучшения микроциркуляции и венозного оттока пациентам назначают сосудистые препараты [13].

В комплекс лечебных назначений включают витамины группы В [13]. Эффективность терапии данной патологии увеличивается при использовании комплекса витаминов группы В — нейровитана, нейрорубина [2, 4—7, 19].

Препарат нейровитан является сбалансированным по качественному и количественному составу комплексом витаминов группы В и  $\alpha$ -липоевой кислоты. Нейровитан относится к группе препаратов с широким спектром саногенетического влияния, он обусловливает нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное, нейромодулирующее, обезболивающее действие [4, 5, 7].

При хронизации болевого процесса в спине и боли на фоне депрессии рекомендуется применение антидепрессантов, таких как цитагексал [10, 18].

После адекватного устранения болевого синдрома в спине применяют дополнительные методы лечения: физиотерапию, иглорефлексотерапию, массаж, лечебную физкультуру [13, 18, 22].

Целесообразно сочетанное применение антигомотоксических препаратов и акупунктуры. Среди антигомотоксических средств используют инъекционные формы препаратов фирмы Heel, такие как зарегистрированные в Министерстве здравоохранения Украины траумель S, цель T, дискус композитум.

Рефлексотерапию при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника применяют преимущественно у пациентов с острыми корешковыми синдромами. Перед сеансом определяется «рисунок боли». Лечение начинают преимущественно с точек в области верхних конечностей или перекрестно, затем воздействуют на зоны поражения и в триггерные точки вдоль позвоночника вводят дискус композитум или траумель S [22].

В литературе отмечено, что имеется положительный опыт применения блокад с местными анестетиками в проекцию дугоотростчатого сустава [34].

Эффективность мануальной терапии у пациентов с болью в спине является предметом дискуссии [29, 38, 40].

Учитывая вышеизложенное, хочется еще раз подчеркнуть, что боль в спине встречается при различных заболеваниях, поэтому очень важно в первую очередь провести правильную дифференциальную диагностику данного состояния, с постановкой точного диагноза. При качественном и адекватном подборе комплекса лечебных мероприятий возможно предотвратить хронизацию процесса, что впоследствии улучшит как трудовой, так и социальный прогноз для пациента.

#### Литература

- 1. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002. 440c.
- 2. Боженко Н.Л. Досвід лікування больового синдрому в спині// Новости медицины и фармации. 2007. № 17 (224). С. 10.
- 3. Боль. Диагностика и лечение боли в спине: современные аспекты// Здоров'я України. 2008. № 2 (183). С. 31.
- 4. Віничук С.М., Бедрій В.В., Уніч П.П. та ін. Вертеброгенні больові синдроми попереково-крижового відділу хребта та їх лікування із застосуванням вітамінів групи В// Укр. мед. часопис. 2007. Note 100 6 (62). С. 39—44.
- 5. Волошина Н.П., Григорова І.А., Богданова І.В. Використання препарату Нейровітан у сучасних схемах лікування неврологічних захворювань: Метод. рекоменд. Харків, 2003. 20 с.
- 6. Голик В.А., Мороз Е.М. Лечение пациентов с болью в нижней части спины// Здоров'я України. 2007. № 6/1. C. 43.
- 7. Головченко Ю.І., Калішук-Слободін Т.М., Клименко О.В. та ін. Нові підходи до застосування вітамінів групи В у комплексному лікуванні захворювань периферичної нервової системи// Міжнар. неврол. журн. 2007. № 1. С. 17—20.
- 8. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. К.: Морион, 1999. 122 с.
- 9. Жданова М.П., Голубчиков М.В., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби України в 2006 році та перспективи розвитку. Харків, 2007. 24 с.
- 10. Клименко А.В., Головченко Ю.И., Калищук-Слободин Т.Н. и др. Особенности ведения больных с хроническим вертеброгенным болевым синдромом пояснично-крестцовой локализации// Здоров'я України. 2007. № 2 (159). С. 38—39.
- 11. Козачок Н.Н., Селюк М.М., Бычкова С.А., Бычкова Н.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты кто лидирует в современной клинике?// Новости медицины и фармации. 2008. № 4 (235). С. 3—6.
- 12. Колосова Т.В. Применение нестероидных противовоспалительных средств в неврологической практике// Новости медицины и фармации. 2007. № 215. С. 5.
- 13. Куприненко Н. Синдром боли в спине: дифференциальная диагностика и терапия// Новости медицины и фармации. 2007. № 18 (225). С. 22—23.
- 14. Курята А.В., Хижази Ф.Х., Аллау Г.М., Легкобыт А.С. Проблема острой боли в ревматологической практике: новые подходы к решению// Новости медицины и фармации. 2006. № 18 (200). С. 3—6.
- 15. Мачерет Є.Л., Чуприна Г.М., Морозова О.Г. и др. Патогенез, методи дослідження та лікування больових синдромів. Посібник. Харків: Контраст, 2006. 168 с.
- 16. Морозова О.Г. Острая боль в спине: подходы к терапии// Здоров'я України. 2007. № 6/1. С. 22—23.
- 17. Перечень некоторых нестероидных противовоспалительных, противоревматических препаратов// Medicus Amicus. 2006. № 2. С. 9.

Полный список литературы, включающий 42 пункта, находится в редакции.





О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, А.С. Погосян, А.А. Савенков, О.Ю. Тертышник, Е.В. Юцкова, Российский государственный медицинский университет, г. Москва

## Применение трентала во вторичной профилактике инсульта и при хронической недостаточности мозгового кровообращения

осудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих проблем современной неврологии. Актуальность проблемы определяется высокой частотой встречаемости данной патологии.

Отмеченный в последние годы рост распространенности сосудистых заболеваний обусловил увеличение частоты развития церебрального инсульта. Ежегодно в Российской Федерации переносят инсульт более 450 тыс. человек, т.е. каждые 1,5 минуты у кого-то из россиян впервые развивается это заболевание [1]. При этом на долю летальности от инсульта приходится 23,4% в структуре общей смертности населения. В России инсульт занимает 2-е место в структуре общей смертности населения и является основной причиной стойкой утраты трудоспособности. Около 80% больных, перенесших инсульт, имеют ограниченную трудоспособность в связи с сохраняющимися нарушениями двигательных функций, из них 10% — становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. При этом острые нарушения мозгового кровообращения все чаще развиваются у лиц работоспособного возраста (до 64 лет) [1, 2].

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Таким образом, ишемический инсульт является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости. Изучение механизмов повреждающего действия церебральной ишемии развивалось на протяжении последних десятилетий. В конце 70-х начале 80-х годов XX века появились первые свидетельства процессуальности церебральной ишемии. Это позволило сформулировать положение о том, что понятие «церебральная ишемия» подразумевает динамический процесс и потенциальную обратимость вызываемых изменений и не является тождественным понятию «инфаркт мозга», отражающему формирование стойкого морфологического дефекта [2, 3].

В США расходы на медицинскую помощь и реабилитацию больных с инсультом достигают 15-20 млрд долларов в год, причем две трети этой суммы уходят на стационарное

лечение. Инсульт приводит к огромным социальноэкономическим потерям, особенно учитывая наметившуюся в последние годы тенденцию к «омоложению» данного заболевания. По данным Национального регистра инсульта 31% пациентов, перенесших инсульт, требуют посторонней помощи для ухода за собой, что накладывает большие обязательства на их родственников и общество. Только 8% выживших после инсульта больных способны вернуться к прежней работе [2].

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) — самая распространенная цереброваскулярная патология, также является одной из наиболее частых болезней, приводящих к инвалидизации. Наиболее значимыми ее причинами принято считать атеросклероз, гипертоническую болезнь и их сочетания, сахарный диабет, различные заболевания, в том числе системные, сопровождающиеся поражением сосудов, болезни крови, приводящие к увеличению ее вязкости.

Стратегия лечения пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью предполагает воздействие на основной патологический процесс, базовые звенья которого — гипертоническая болезнь и атеросклероз. Адекватное сочетание антигипертензивных препаратов с диуретиками, статинами, адренергическими блокаторами, транквилизаторами, антидепрессантами дает в большинстве случаев обнадеживающие результаты.

Терапевтические мероприятия при ХНМК должны быть направлены на улучшение церебральной гемодинамики и повышение функциональных возможностей мозга. В связи с этим важное место в лечении дисциркуляторной энцефалопатии занимают вазоактивные препараты, в частности трентал — широкоизвестное средство из группы вазодилататоров. В качестве активного действующего вещества трентал содержит пентоксифиллин, который обладает спазмолитическим действием на гладкие мышцы мозговых артерий за счет ингибирования фосфодиэстеразы и накопления циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Пентоксифиллин является производным

#### неврология

ксантина и по химической структуре близок к теобромину и теофиллину. Впервые трентал был применен в Германии в 1972 г. для лечения больных с перемежающейся хромотой. Он также обладает антиагрегантным и ангиопротекторным действием, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, повышает концентрацию аденозинтрифосфата (АТФ) в головном мозге, благоприятно влияет на биоэлектрическую деятельность центральной нервной системы; снижает вязкость крови, вызывает дезагрегацию тромбоцитов; улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровоснабжения. Установлена также достоверная эффективность трентала, оказывающего комплексное реологическое действие, направленное не только на уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, но и на улучшение деформируемости мембран эритроцитов и нормализацию микроциркуляции в целом. Трентал широко используется при нарушениях кровообращения различного генеза. Доказано нормализующее действие трентала на мозговой кровоток. Он улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата и повышает устойчивость тканей к гипоксии.

В последнее время выявлены новые свойства, присущие препарату. Оказалось, что в терапевтических дозах трентал ингибирует активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также снижает синтез провоспалительных питокинов.

Особенно большое значение имеют данные о том, что пероральное и внутривенное использование пентоксифиллина достоверно увеличивает регионарное и общее церебральное кровообращение у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Среднее увеличение кровотока достигает в соответствующих случаях примерно 20% от исходного уровня (колебания от 7 до 22%), причем эффект максимален в наименее кровоснабжаемых областях. «Феномен обкрадывания» при использовании трентала не отмечен. Более того, в олном из исследований церебральной ишемии комбинация перорального и парентерального введения пентоксифиллина привела к перераспределению крови из здоровых областей в зону инфаркта. Широкое применение трентал получил в лечении пациентов с различными формами хронических прогрессирующих расстройств мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция).

По данным С.А. Дроздова (2002), при применении пролонгированных форм пентоксифиллина у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения (церебральный артериосклероз, транзиторные ишемические атаки, церебральные инфаркты и другие цереброваскулярные заболевания) наблюдались позитивные результаты по таким параметрам: общая клиническая эффективность — 86%, улучшение субъективной оценки динамики симптомов пациентами — 87%, снижение средней продолжительности стационарного лечения — в 1,5 раза. По данным 3-летнего наблюдения в динамике по критериям открытого сравнительного рандомизированного анализа (Е.И. Чуканова, М.Ю. Татаринова, Н.А. Соколова, 2002) при применении трентала по 400 мг в сутки на фоне базовой терапии с проведением трех курсов лечения в год у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией III ст. происходила стабилизация течения хронической церебральной сосудистой недостаточности, снижался риск возникновения инсульта по сравнению с контрольной группой, получавшей базовую терапию (ацетилсалициловая кислота + дипиридамол, бетаксолол, глицин), приблизительно в 2 раза.

В Японии было проведено большое открытое многоцентровое исследование, в которое вошли 10 423 пациента с разными цереброваскулярными нарушениями. В ходе лечения назначали трентал в дозе от 300 до 600 мг в сутки в течение 8 недель. Оценивали в процентах как субъективные, так и объективные сдвиги в проявлениях болезни. Общая клиническая эффективность составила 86%. По субъективной оценке больными имевшейся у них симптоматики (шум в ушах, головная боль, головокружение) улучшение отмечено в 76-87% случаев, по таким симптомам, как нарушение памяти, снижение настроения и наличие бессонницы — в 64-78%, по речевым нарушениям — около 65%. Пентоксифиллин использовали при транзиторных ишемических атаках. В двух исследованиях оценивали профилактическую эффективность трентала и комбинированной антиагрегантной терапии при транзиторных ишемических атаках. В обоих исследованиях использовали пентоксифиллин для приема внутрь (1200 мг в сутки) или антиагрегантную терапию — ацетилсалициловую кислоту (1050 мг в сутки) в сочетании с дипиридамолом (150 мг в сутки). Обнаружено, что новые ишемические эпизоды в течение 12-месячного наблюдения в первом и втором исследованиях соответственно имели место у 10 и 13% пациентов, леченных пентоксифиллином, и у 28 и 31% больных в группе, получавшей комбинированную антиагрегантную терапию. В дальнейшем при использовании специального статистического анализа было обнаружено, что смертность была достоверно ниже при лечении пентоксифиллином (14,2 против 32,5%). Показатель эпизодов нарушения мозгового кровообращения за 12-месячный период в обеих группах был менее 5%, что достоверно ниже, чем у пациентов до лечения.

Имеются также исследования, в которых показано, что пентоксифиллин оказывает выраженный эффект на память и другие симптомы транзиторных ишемических атак.

В одном из проспективных исследований наблюдались пациенты с локальным транзиторным неврологическим дефицитом вследствие цереброваскулярных заболеваний. В этом случае пентоксифиллин использовали в дозе 1200 мг в сутки. В контрольной группе проводили только антигипертензивную или антидиабетическую терапию. После 38 месяцев лечения ишемические эпизоды возникли в 7 и 38% случаев соответственно.

В большом количестве открытых исследований при терапии тренталом, назначенным внутрь, было отмечено улучшение общего состояния у 60-90% пациентов с хроническими цереброваскулярными нарушениями. Хотя положительные сдвиги имелись со стороны всех симптомов, у большинства пациентов они были более выражены относительно головокружения, головной боли и нарушений памяти, менее выраженный ответ на лечение отмечался в отношении нарушений зрения. В ходе других исследований было продемонстрировано, что внутривенное введение пентоксифиллина в дозе 600 мг в сутки увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральными инфарктами на 31%, с деменцией несосудистого генеза — на 11%, но такие изменения отсутствовали при атеросклеротической деменции. В аналогичном исследовании регионарного мозгового кровотока пентоксифиллин в дозе 1200 мг в сутки внутрь в течение 4 недель увеличивал его у пациентов с деменцией (15,9 против 1,7% в контрольной



группе). Особенно выраженные положительные сдвиги имели место в регионах сниженного кровоснабжения — на 20,1%, в зонах нормального кровоснабжения — на 15,9%, а в зонах увеличенного кровоснабжения — на 8,6%.

А. Нагттапп исследовал влияние пентоксифиллина на церебральный кровоток, сравнивая его с показателями у нелеченных пациентов при атеросклеротической деменции. После 4-недельного периода без лечения пациентам назначали пентоксифиллин 1200 мг в сутки в течение 4 недель, в контрольной группе терапия не проводилась. Активная терапия приводила к достоверному увеличению кровотока в правом и левом полушариях (наибольшее увеличение наблюдалось в зонах сниженного кровотока). Наряду с приведенными данными об открытых исследованиях в литературе имеется также информация об исследованиях, осуществленных с использованием плацебо.

Пентоксифиллин может назначаться как внутрь, так и внутривенно в достаточно широком диапазоне доз. Тем не менее, рекомендуется назначать пентоксифиллин в таблетках по 600 мг (пролонгированная форма) 2 раза в сутки с едой.

Эффект пентоксифиллина может наступать в промежутке от 2-й до 4-й недели, но лечение должно продолжаться как минимум 8 недель. При внутривенном назначении пентоксифиллина используют однократные вливания от 200 до 300 мг (но не более 1200 мг в сутки).

Обширные международные литературные данные свидетельствуют об эффективности применения трентала

как при острых, так и при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Таким образом, трентал обладает несомненным терапевтическим эффектом при цереброваскулярных расстройствах, таких как транзиторные ишемические атаки, последствия церебрального тромбоза и геморрагий, хронической церебрососудистой недостаточности. Трентал достоверно более эффективен при лечении этих заболеваний.

#### Литература

- 1. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. Актовая речь. М.: РГМУ, 1992. 35 с.
- 2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
- 3. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения (обзор литературы)// Ангиология и сосудистая хирургия. 1996.
- 4. Мищенко Т.С. Трентал в лечении больных с острым ишемическим инсультом// Здоровье Украины. 2008. N 0 1. 0. 0. 0. 0. 0.
- 5. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации// Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прилож. «Инсульт», спецвыпуск, мат. II Рос. междунар. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», 2007. С. 7—27.
- 6. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения кавинтона, трентала и актовегина у больных с дисциркуляторной энцефалопатией// Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 4.

http://www.rmj.ru

#### дайджест

#### дайджест

#### дайджест

## Прием пентоксифиллина может быть эффективным при лечении болезни Пейрони

Болезнь Пейрони характеризуется образованием фиброзных бляшек в белочной оболочке полового члена. Это состояние широко распространено и составляет от 3 до 9%.

Изучение болезни Пейрони вызывает многочисленные споры, так как в одних исследованиях утверждается, что около 50% пациентов указывают на некоторую степень твердости или искривления полового члена, в то время как в ходе других исследований об искривлении заявляют только 13% пациентов. Этиология болезни Пейрони также спорна. Наиболее распространена теория о том, что травмы полового члена, сопровождающиеся деформацией и разрывами белочной оболочки, ведут к повреждению кровеносных сосудов и вызывают воспалительный ответ с последующим перерождением соединительной ткани в фиброзную.

Большое количество предлагаемых методов лечения болезни Пейрони находится в прямой пропорциональной зависимости с трудностью ее лечения. Недавнее сообщение W.O. Brant и Tom Lue из Университета Калифорнии в СанФранциско (США), опубликованное в Nature Clinical Practice Urology в феврале 2006 г., содержит опыт изучения перорального использования препарата пентоксифиллина для купирования боли и коррекции искривления полового члена, которые являются признаками болезни Пейрони.

Пентоксифиллин (трентал) применяли в дозе 800–1600 мг в день дробно при различных воспалительных состояниях и фибротических изменениях, включающих лучевой фиброз, лучевой цистит, фиброзный цистит, лучевой пневмонит, стеатогепатит. Однако механизм действия препарата остался невыясненным. Предположительно — пентоксифиллин блокирует трансформацию фактора роста (TGF) В<sub>1</sub>-медиатора воспаления, предотвращает образование коллагена 1-го типа, действует как неспецифический ингибитор фосфодирстеразы. В представленном случае 51-летний мужчина

обратился с жалобой на новообразование на половом члене, которое появилось в течение последних 8 месяцев. Это образование развилось быстро, в течение 3 месяцев, затем стабилизировалось. Боли у пациента не было, но имело место искривление полового члена на 30 градусов в дорсолатеральном направлении, которое препятствовало ведению нормальной половой жизни. При осмотре была выявлена деформация полового члена в виде песочных часов. Эрекции были менее устойчивые, чем до заболевания, но они подвергались коррекции силденафилом.

Больному была выполнена ультрасонография, при которой выявлены 2 кальцинированные бляшки в белочной оболочке левого кавернозного тела. Одна из бляшек была расположена дорсально, другая вентрально. Пациенту был назначен трентал по 400 мг в день в течение 6 месяцев. При оценке лечения через 6 месяцев половой член имел искривление только на 10 градусов, но деформация в виде песочных часов еще сохранялась. После двухлетней терапии пентоксифиллином улучшилась эректильная функция, причем без дополнительного использования эректогенных препаратов. Ультрасонография и физический осмотр показали регресс дорсальной бляшки. Вентральная бляшка пока сохранялась.

Авторы, изучающие действие пентоксифиллина, наблюдали угнетение синтеза коллагена в клетках тканей, пораженных болезнью Пейрони. Это явление наблюдалось и при других фиброзных изменениях. Основной группе пациентов было предложено лечение болезни Пейрони пентоксифиллином с 2002 года. В настоящее время проводится наблюдение за группой из 16 пациентов с продленным во времени лечением. В ближайшем будущем будут опубликованы результаты этого наблюдения.

www.muzhskoydoctor.ru 2009

# Коллоидный субцитрат висмута (Вис-Нол) в лечении язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*

олее ста лет назад было установлено, что язвы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки образуются в результате преобладания агрессивных факторов (соляная кислота, пепсин, нарушение моторики, лизолецитин, желчные кислоты, травматизация слизистой оболочки, некоторые лекарственные препараты) над ее защитными свойствами (секреция слизи и бикарбонатов, локальный синтез простагландинов, покровный эпителий с достаточной регенерацией, сохранное кровоснабжение, структурная резистентность гликопротеидов соединительной ткани к протеолизу, антродуоденальный кислотный «тормоз» — секретин, соматостатин, гастрин). Ранее считалось, что данные нарушения связаны с воздействием стрессов, нарушением питания, курением, приемом крепких алкогольных напитков, отягощенной наследственностью. В действительности же оказалось, что усиление энлогенных факторов агрессии и ослабление резистентности гастродуоденальной слизистой оболочки обусловлены заселением ее спиралевидными бактериями, получившими название Helicobacter pylori (Hp).

При определении показаний к антибактериальной терапии и оценке ее эффективности при различных клинических вариантах Нр-инфекции необходимо учитывать, что хеликобактериоз — одна из наиболее распространенных инфекций человека, которая обусловливает развитие гастрита и дуоденита и является ведущим патогенетическим механизмом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и желудка (ЯБЖ), лимфомы желудка низкой степени злокачественности и рака желудка.

В связи с этим стало ясно, что принцип медикаментозной терапии ЯБЖ и ЯБДПК должен состоять в обязательном использовании препаратов, избирательно воздействующих на факторы агрессии, — антикислотных и антибактериальных (антихеликобактерных) средств (П.Я. Григорьев и соавт., 2001).

Современные антикислотные препараты обеспечивают: снижение агрессивного действия соляной кислоты и пепсина на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки; быстрое купирование симптомов заболевания; рубцевание язв; создание оптимального интрагастрального уровня рН для местного действия большинства антибактериальных средств. В то же время при использовании блокаторов протонной помпы в виде

монотерапии возможна транслокация Hp из антрального отдела в тело желудка, что снижает эффект антихелико-бактерной терапии.

Эрадикация Нр с помощью адекватных комбинаций антибактериальных средств способствует: регрессии воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; восстановлению защитных ее свойств в гастродуоденальной зоне; существенному снижению частоты рецидивов язвенной болезни (с 60-70% до 1-3% в течение двух лет наблюдений), а следовательно и ее осложнений; профилактике развития мальтомы и рака желудка.

Однако, как справедливо указывает Ю.В. Васильев в статье, опубликованной в Consilium Medicum (т. 5, № 3, 2003), до настоящего времени остается неясной оптимальная схема медикаментозной терапии для эрадикации Нр. Один из эффективных базовых препаратов, используемых в антихеликобактерной терапии язвенной болезни, хронического хеликобактерного гастрита, — коллоидный субцитрат висмута (комплексная соль висмута и лимонной кислоты). Несмотря на появление новых эффективных ингибиторов протонного насоса, коллоидный субцитрат висмута в настоящее время рассматривается в качестве одного из альтернативных базисных препаратов (по отношению к блокаторам Н<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и ингибиторам протонного насоса) в различных схемах медикаментазной терапии язвенной болезни, ассоциированной с Нр, включая и «квадротерапию», а также в терапии язвенной болезни, не ассоциированной с Нр.

Одна из важных проблем в лечении больных — его стоимость, подчеркивает автор. Применение, на первый взгляд, дорогих по стоимости препаратов оправдано, если они устраняют симптомы болезни, ускоряют заживление язв и обеспечивают эрадикацию Нр. Другой важный вопрос — стоимость лечения должна быть доступной для широких слоев населения. С этой точки зрения коллоидный субцитрат висмута имеет определенное преимущество перед ингибиторами протонного насоса, цена которых выше.

Существенное преимущество коллоидного субцитрата висмута по сравнению с другими солями висмута — его высокая растворимость в воде. К достоинствам коллоидного субцитрата висмута следует отнести и следующее: образование защитного слоя на изъязвленных участках слизистой



оболочки, предохраняющего ее от воздействия агрессивных факторов, что способствует заживлению язвы; защита здоровой слизистой оболочки, что стимулирует секрецию слизи и гидрокарбоната и затрудняет проникновение кислоты к эпителию; ингибирование активности пепсина, что предохраняет эпидермальные факторы роста от распада под воздействием пепсина и аккумулирует эпидермальные факторы роста в области язвы. Коллоидный субцитрат висмута снижает базальную и индуцированную пентагастрином секрецию кислоты (J.H. Bason et al., 1986; D.W.R. Hail et al., 1986), стимулирует продукцию простагландинов слизистой оболочкой желулка.

Учитывая наличие этих факторов, коллоидный субцитрат висмута можно успешно использовать, как показали наблюдения Ю.В. Васильева и его коллег, в терапии язвенной болезни, ассопиированной и не ассопиированной с Нр.

Обычная дозировка коллоидного субцитрата висмута составляет 1 таблетку (120 мг) 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь или 2 таблетки за 30 минут до завтрака и ужина. Хотя прием препарата лишь 2 раза в день более удобен для больных, все же прием коллоидного субцитрата висмута 4 раза в день, по наблюдениям авторов, оказывает несколько более эффективное действие на Нр (наивысшая бактерицидная активность коллоидного субцитрата висмута отмечается в течение 16 часов), приводящее к разрушению так называемых покоящихся клеток.

Повышение частоты появления первичной и вторичной резистентности различных микроорганизмов (в том числе и Нр) к антибиотикам, наблюдаемое в последние годы, одна из проблем, стоящих перед исследователями. Наличие и увеличение штаммов Нр, резистентных к антибиотикам, снижает эффективность лечения больных и увеличивает его стоимость. Для преодоления резистентности Нр к антибиотикам предполагаются различные варианты лечения больных: подбор разных антибиотиков и их дозировок, увеличение этих дозировок, различная продолжительность применения антибиотиков (7, 10 и 14 дней), как и базовых препаратов (7, 10 и 14 дней или в течение 2—4 недель).

Известны различные альтернативные варианты антихеликобактерной терапии, в которых в качестве базового препарата используется коллоидный субцитрат висмута. В частности, при 7-дневной терапии, включающей коллоидный субцитрат висмута по 240 мг 2 раза в день, кларитромицин по 250 мг 2 раза в день и фуразолидон по 100 мг также 2 раза в день [5], удалось добиться эрадикации Нр в 92% случаев. При 10-дневной терапии, включающей коллоидный субцитрат висмута по 120 мг, кларитромицин по 250 мг и тетрациклин по 250 мг также соответственно 4 раза в день [9], эрадикация Нр отмечена в 72% случаев. При 14-дневной терапии, включающей коллоидный субцитрат висмута по 240 мг 2 раза в день, фуразолидон по 100 мг и амоксицилин по 500 мг соответственно 4 раза в день [10], эрадикая Нр достигнута в 86% случаев.

Результат эрадикации Нр, отмечает Ю.В. Васильев, в определенной степени зависит от наличия в той или иной группе больных с первичной или вторичной резистентностью Нр к тем или иным антибиотикам. По некоторым данным (Sung et al., 1995), тройная терапия с висмутом устраняет боль в среднем в течение 3,6 дня; 14-дневная терапия с висмутом позволяет добиться эрадикации Нр в 96% случаев (Lind et al., 1996).

Эффективность тройной терапии с использованием в качестве базового препарата висмута может быть повышена посредством включения в нее и средств, ингибирующих кислотообразование в желудке (так называемая «квадротерапия»), увеличения сроков лечения больных или повышения суточной дозировки. Сочетанное применение (R.W. Van der Huist, 1998) коллоидного субцитрата висмута по 120 мг 4 раза в день, метронидазола по 500 мг 3 раза в день, тетрациклина по 500 мг 4 раза в день и омепразона по 20 мг 2 раза в день позволяет добиться эрадикации Нр в группе больных, чувствительных к метронидазолу, в 98% случаев и в группе больных, резистентных к метронидазолу, в 82% случаев. Такой эффект, по-видимому, объясняется следующим: в отношении Нр известны некоторые формы синергизма между метронидазолом и висмутом, и этот синергизм может преодолеть резистентность in vitro (Ю.В. Васильев, 2003).

В другом исследовании (F. Lerang et al., 1997) использование висмута субцитрата по 240 мг, кларитромицина по 250 мг и метронидазола по 400 мг соответственно 2 раза в день в течение 10 дней позволило добиться эрадикации Нр в 95% случаев, заживление язвы установлено в 92% случаев. Резистентность к метронидазолу in vitro не повлияла на эффективность антихеликобактерной терапии в этом исследовании.

Увеличение дозы метронидазола с 375 до 750 мг в сутки в схемах антихеликобактерной терапии (включая висмут) повышает процент эрадикации Нр с 52 до 84% при метронидазолчувствительных штаммах и с 39 до 64% — при метронидазолрезистентных. Уровень эрадикации при использовании данной схемы в значительной степени зависит от дозы метронидазола (S. Teleca et al., 1996). Впервые проведенное лечение коллоидным субцитратом висмута у больных ЯБЖ и ЯБДК, хроническим гастритом дает наибольший эффект. У некоторых пациентов рецидив язвенной болезни впервые возникал через 2,5-3 года после проведенной первичной терапии этим препаратом (Ю.В. Васильев, 2003).

По данным F.J. Ни и соавторов (1990), лечение больных коллоидным субцитратом висмута по 120 мг 4 раза в день в течение 8 недель привело к заживлению язв двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с Нр, в 88,1% случаев; через 6 недель рецидив язв отмечен в 19,4% случаев, через 12 месяцев — в 41,9% случаев. Эти факты в определенной степени свидетельствуют о необходимости проведения эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью, ассоциированной с Нр. В наблюдениях Ю.В. Васильева (2003) при аналогичной терапии коллоидным субцитратом висмута (Нр не определяли) заживление неосложненных язв луковицы двенадцатиперстной кишки отмечено за 4 недели в 92% случаев.

Коллоидный субцитрат висмута обладает и другими качествами, позволяющими использовать его как базисный препарат в терапии язвенной болезни и хронического гастрита: связывает Нр, ингибируя сцепление с эпителиальными клетками, следствием чего является изменение структуры и разрушение Нр; ослабляя действие ферментов Нр, способствует повышению эффективности защитных сил организма больного. Существует мнение, что известные штаммы Нр не обладают устойчивостью к коллоидному субцитрату висмута, благодаря этому решается проблема первичной и приобретенной резистентности Нр к антибиотикам. Считается, что антибиотики, включенные в схемы антихеликобактерной

терапии, действуют лишь на делящиеся, вегетативные формы Hp, нарушая синтез ДНК или белка, а также формирование клеточной стенки. Очевидно, при включении коллоидного субцитрата висмута в схемы антихеликобактерной терапии учитывают и его продолжительное ингибирующее действие (Ю.В. Васильев, 2003).

Известны рекоменлации, предложенные для стран Европейского союза, по терапии язвенной болезни (Маастрихт, 2000). Согласно этим рекомендациям выделяется терапия первой линии (тройная терапия), включающая базисный препарат и 2 антибиотика: ингибитор протонного насоса (или ранитидин-висмут цитрат) в стандартной дозировке 2 раза в день в сочетании с кларитромицином по 500 мг 2 раза в день и амоксициллином по 1000 мг также 2 раза в день (или с метронидазолом по 500 мг 2 раза в день). Продолжительность этой терапии — минимум 7 дней. При неудачах в эрадикации Нр рекомендуется терапия второй линии («квадротерапия»), состоящая из ингибитора протонного насоса в обычной дозировке 2 раза в день, висмута субсалицилата субцитрата по 120 мг 4 раза в день, метронидазола по 500 мг 3 раза в день и тетрациклина по 500 мг 4 раза в день. Эта терапия рассматривается в качестве резервной. Продолжительность ее 7 дней.

В настоящее время установлено, что состояние кислотообразующей функции желудка не оказывает значительного влияния на эффективность тройной антихеликобактерной терапии, в которой в качестве базисного использован препарат висмута в отличие от упомянутых рекомендаций. Не замечено значительных различий в частоте эрадикации Нр при сопоставлении результатов тройной антихеликобактерной терапии и «квадротерапии», проведенной первично пролеченным больным. По-вилимому, это одна из причин предлагаемых вариантов антихеликобактерной терапии — использовать в первую очередь тройную терапию, когда в качестве базового препарата рекомендуется принимать ингибитор протонного насоса, а при отсутствии эрадикации Нр дополнительно проводить «квадротерапию» с включением в нее одного из препаратов висмута. Возможно, в определенной степени это объясняется тем, что омепразол увеличивает системное действие висмута, что позволяет предположить возникновение системных эффектов с потенциальной токсичностью. Поэтому «квадротерапию» рекомендуется проводить не более 7 дней. К сожалению, в части случаев возможна резистентность Нр и к «квадротерапии». В подобных случаях целесообразно в течение 2 нед продолжить лечение больных ингибиторами протонного насоса (R.W. Van der Huist, et al., 1998).

При выборе конкретной эрадикационной схемы учитываются многие факторы: дисциплинированность больного, т.е. его способность провести данное лечение, наличие аллергии к препаратам, стоимость терапии, а также учет преимуществ и недостатков каждой из них. Преимуществами трехкомпонентных схем, включающих блокатор Н+К+ АТФазы плюс два антибиотика, являются: быстрое купирование симптомов болезни, низкий уровень побочных эффектов, а небольшое количество таблеток и двухразовый их прием делает ее простой в использовании. Недостатками данных схем являются развитие резистентности Нр к антибактериальным препаратам (метронидазолу, кларитромицину и реже к амоксициллину) в процессе лечения; транслокация Нр из антрального отдела в тело желудка в случаях нечувствительности микроорганизма к применяемым антибиотикам.

Преимуществами висмутсодержащих эрадикационных схем являются: эффективность их даже у больных, инфицированных резистентными к антибиотикам штаммами Нр; предупреждение развития нечувствительности Нр к антибиотикам, повышение протективных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способность инактивировать пепсин. Основные недостатки — необходимость приема большого количества таблеток и развитие побочных эффектов у 30—50% больных при двухнедельном курсе лечения.

Безусловно, как указывают Н.М. Хомерики и С.Г. Хомерики (Фарматека, №13 (90), 2004), в Маастрихтских рекомендациях и рекомендациях российской группы по изучению Нр заложен большой интегрирующий потенциал. Они унифицируют показания и подходы к лечению хеликобактерной инфекции. Каждый врач, независимо от специальности, должен быть с ними ознакомлен. Однако знания и опыт лечения Нр-ассоциированных заболеваний накапливается, а догматический подход к рекомендациям, обобщающим предшествующий опыт, в некоторых случаях может играть тормозящую роль. Подходы к назначению лечения всегда должны быть взвешенными, учитывающими не только разработанные стандарты, но и последние научные достижения в области патофизиологии процессов, протекающих с участием Нр.

Как пишут авторы, американцы, у которых отношение к Маастрихту-2-2000 не столь трепетное, как у европейцев, достаточно широко используют четырехкомпонентные схемы с препаратом висмута, двумя антибиотиками и антисекреторным средством (В. Sullivan et al., 2002). Эти схемы продемонстрировали явное преимущество перед стандартной тройной терапией, существенно улучшая показатели эрадикации Нр. Группа известного американского хеликобактериолога D.Y. Graham также апробировала схему стандартной «квадротерапии», но не в качестве терапии второй (как рекомендует Маастрихт-2-2000), а в качестве терапии первой линии. Оказалось, что использование стандартной квадротерапии в популяции первичных больных стабильно обеспечивает достаточно высокий уровень эрадикации Hp — 92%, независимо от наличия резистентности штаммов к метронидазолу (D.J. Graham et al., 2000). В дискуссии, развернувшейся по вопросу этапности использования «квадротерапии» на конгрессе хеликобактериологов, проходившем в 2000 году на Бермудах, прозвучали слова Мартина Блайзера: «Если квадротерапия лучше, почему не использовать ее сразу?». Рациональным зерном этого высказывания, по мнению Н.М. Хомерики и С.Г. Хомерики (2001), является не «квадротерапия» (как конкретная схема), а декларация принципа быстрейшего достижения эради-

При наличии показаний к эрадикации Нр, обозначенных в существующих рекомендациях, ее сразу же следует проводить самыми эффективными средствами. Применение четырехкомпонентных схем с амоксициллином и препаратами висмута (Вис-Нол) в качестве терапии первой линии не вредит больному, так как устойчивость микроорганизма к этим препаратам практически не развивается, и в случае неудачи их можно использовать при последующем лечении.

Материал подготовлен В.В. Пригожей.

Список использованной литературы находится в редакции.



К.О. Просоленко, О.В. Колеснікова, ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

## Неінвазивна діагностика фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки

а останні десятиріччя кількість хворих із хронічними гепатитами збільшується, що неминуче призводить до збільшення кількості пацієнтів з цирозом печінки (ЦП) і гепатоцелюлярною карциномою [1, 23]. Одне з провідних місць у структурі хронічних захворювань печінки посідає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка часто асоціюється з метаболічним синдромом [3, 31]. Результати досліджень свідчать, що майже 20% населення страждають на НАЖХП та 3% — на неалкогольний стеатогепатит, при цьому у 12% пацієнтів із фіброзом печінки (ФП) розвивається ЦП [28]. Популяційні дослідження дозволяють зробити висновок, що близько 80% криптогенних ЦП є наслідком НАЖХП [7, 13]. Прогресування неалкогольного стеатогепатиту як одного з проявів НАЖХП залежить від активності запального (дистрофічного) процесу та інтенсивності фіброутворення [29]. Ці чинники тісно пов'язані між собою, хоча цей зв'язок не завжди є прямим.

#### Розвиток фіброзу при НАЖХП

Фіброгенез — універсальний процес, основою якого є надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) [1, 9]. Ключова роль в процесі печінкового фіброгенезу належить активованим зірчастим клітинам печінки (ЗКП), оскільки вони служать основним джерелом протеїнів ПКМ та тканинних колагеназ [13].

Природний перебіг ФП залежить як від генетичних чинників, так і від чинників навколишнього середовища [28].

Відносно НАЖХП, в останні роки стало відомо, що як генетичні, так і негенетичні чинники впливають на прогрес  $\Phi\Pi$  (табл. 1).

Виявлено поліморфізм у великій кількості генів-кандидатів, які можуть впливати на прогресію фіброзу, що пояснює широкий спектр відповідей на схожі етіологічні агенти у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, серед них — ген спадкового гемохроматозу, ангіотензиноген та ін. [1, 19].

Запальну реакцію в клітинах печінки індукують різні медіатори, які можуть виступати в ролі цитотоксичних речовин. При пошкодженні гепатоцитів відбувається вивільнення цитокінів, розчинного фактору, що активізує клітини Купфера, сприяє стимуляції Т-лімфоцитів. За цих умов відбувається активація резидентних ЗКП у фіброгенні міофібробласти. У свою чергу, активовані зірчасті клітини

Таблиця 1. Генетичні і негенетичні чинники фіброзу печінки при НАЖХП

Ген-кандидат	Клініко-анамнестичні фактори	Лабораторні тести
Ген спадкового гемохроматозу (НFE) Ангіотензиноген Трансформуючий фактор росту (ТGF-β)	Похилий вік Стать Надмірна маса тіла та ожиріння Цукровий діабет Артеріальна гіпертензія Метаболічний синдром	Зниження кількості тромбоцитів Підвищення рівня АЛТ, співвідношення АСТ/АЛТ Збільшення вмісту феритину Підвищення індексів НОМА, OGIS та QUICKI Підвищення рівня ГК Збільшення вмісту антитіл до малонового діальдегіду

Примітки: АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза, ГК — гіалуронова кислота.

секретують цитокіни, що підтримують активований стан 3KП [29]. Слід зазначити, що провідна роль у розвитку ФП належить цитокінам. Цитокіни регулюють запальну відповідь на пошкодження гепатоцитів і модулюють печінковий фіброгенез як *in vivo*, так і *in vitro* [9].  $TGF-\beta_1$  — фактор росту, ключовий медіатор у фіброгенезі людини, який сприяє трансформації зірчастих клітин у міофібробластоподібні клітини, стимулюючі синтез  $\Pi$ KM, та здатний пригнічувати його деградацію [1, 23].

Вазоактивні агенти також регулюють ФП [1, 9]. Вазодилатуючі субстанції (нітрит азоту, релаксин) мають антифібротичну активність, тоді як вазоконстрикторам (норадреналін, ангіотензин ІІ) властивий протилежний ефект. Ймовірно, серед вазоактивних цитокінів ангіотензин ІІ відіграє провідну роль у фіброгенезі печінки. Крім того, адипокіни — цитокіни жирової тканини — також беруть участь у процесі фіброгенезу у печінці. Показано, що лептин необхідний для активації ЗКП і розвитку фіброзу, тоді як адіпонектин здебільшого інгібує фіброгенез у печінці як іп vivo, так і іп vitro. Дія цих цитокінів особливо важлива при розвитку фіброгенезу в осіб з надмірною масою тіла і у пацієнтів з метаболічним синдромом [29].

В цілому, можна узагальнити, що надмірний печінковий фіброгенез характеризується такими процесами: збільшення продукції колагену, зменшення секреції та активності тканинних металопротеаз, збільшення активності тканинних інгібіторів металопротеаз.

#### Діагностика фіброзу печінки

Загальновідомо, що «золотим стандартом» визначення ступеня  $\Phi\Pi$  є пункційна біопсія печінки (ПБП) [3, 25]. Традиційно використовують прижиттєву транскутанну біопсію печінки з подальшим гістологічним дослідженням із використанням барвників (за Ван-Гізоном, з імпрегнацією ретикулінових волокон сріблом, пікрофуксином червоним і трихромом Массона) [1]. На думку багатьох гепатологів, дані методи обмежені наявністю протипоказань, похибками в отриманні матеріалу і в трактуванні результатів — «помилками попадання», що виникають внаслідок нерівномірного розвитку фіброзу в усій печінковій тканині, що, в свою чергу, призводить до отримання помилкових результатів; а також необхідністю виконувати декілька біопсій протягом життя одному пацієнту, значною вартістю процедури [5, 8, 18]. Крім того, як інвазивний метод ПБП має ряд ускладнень, аж до летальних результатів. Кількість летальних випадків варіює від 0 до 3,3 на 1000 ПБП [11, 28]. Прогноз та управління розвитком хронічного гепатиту значною мірою залежить від ступеня і прогресу ФП [12]. У зв'язку з цим пошук неінвазивних (сироваткових) маркерів розвитку фіброзу набуває все більшого значення.

Згідно з сучасними уявленнями серологічні маркери  $\Phi\Pi$  поділяються на *прямі*, що відображають метаболізм ПКМ, і *непрямі*, що свідчать про порушення функції печінки при вираженому  $\Phi\Pi$  або  $\Pi$  [5, 24].

#### Непрямі серологічні маркери ФП

Оцінити наявність  $\Phi\Pi$  дозволяють рутинні лабораторні тести, що відображають порушення функції печінки. Сироватковий рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) відображає запалення печінки, проте висока запальна активність завжди супроводжується фіброгенезом. Тому високий рівень АЛТ характеризується високими показниками специфічності та чутливості відносно гістологічних ознак як активності, так і  $\Phi\Pi$ . Виявлено, що підвищення рівня АЛТ > 2,25N відображає у 28% хворих гістологічні зміни, відповідні > A1F1, хоча водночає при нормальному рівні АЛТ у 26% хворих також є гістологічні ознаки > A1F1 [5, 25].

Рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) має більш сильний кореляційний зв'язок з ФП, ніж АЛТ [2, 23]. Співвідношення АСТ/АЛТ > 1 є вірогідним показником вираженої стадії ФП (в тому числі і ЦП). Співвідношення АСТ/АЛТ >1,16 з чутливістю 81,3% і специфічністю 55,3% прогнозує наявність ЦП, який протягом 1 року може призвести до летального випадку [6, 11]. Збільшенню діагностичного значення співвідношення АСТ/АЛТ сприяє його комбінація з рівнем тромбоцитів, оскільки, як відомо, тромбоцитопенія є маркером ЦП [2, 8] (табл. 2).

Протромбіновий час та протромбіновий індекс відображають синтетичну функцію печінки і  $\epsilon$  ранніми ознаками  $\Phi\Pi$  та  $\Pi\Pi$ , корелюючи з наявністю і ступенем варикознорозширених вен стравоходу [1].

Таблиця 2. Діагностичне значення співвідношення АСТ/АЛТ та тромбоцитопенії (E. Gianinni, 2003)

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %
ACT/AЛT > 1	77,8	96,9
Тромбоцити < 130x10 <sup>9</sup> /л	91,1	88,3
АСТ/АЛТ > 1 і тромбоцити < 130x10 <sup>9</sup> /л	96,7	86,4
АСТ/АЛТ > 1 або тромбоцити < $130x10^9$ /л	72,2	98,8

Таблиця 3. Класифікація прямих серологічних маркерів ФП (N.H. Afdhal. 2004)

Колаген	Карбокситермінальний пептид проколагену І типу Амінотермінальний пептид проколагену ІІІ типу Колаген IV типу та його фрагменти (карбокситермінальний та амінотермінальний пептиди)
Глікопротеїни і полісахариди	Гіалуронова кислота Ламінін та його фрагменти YKL-40
Колагенази та їх інгібітори	Металопротеїнази Тканинні інгібітори металопротеїназ
Цитокіни	Трансформуючий фактор росту-β Фактор росту тромбоцитів

#### Прямі серологічні маркери ФП

Прямі серологічні маркери ФП класифікуються згідно з молекулярною структурою (табл. 3). Ці речовини безпосередньо залучені в метаболізм ПКМ і включають маркери фіброгенезу, фібринолізу і ряд цитокінів. До маркерів накопичення відносять карбокситермінальний пептид проколагену І типу, амінотермінальний пептид проколагену III типу (PIIINP), тканинні інгібітори металопротеїназ, трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β), колаген IV типу [19, 24]. Маркери деградації ПКМ представлені карбокситермінальним та амінотермінальним пептидами проколагену IV типу та матриксними металопротеїназами [23]. Гіалуронова кислота та ҮКС-40 більшою мірою відображають фіброгенез, проте  $\epsilon$  учасниками фібринолізу, відображаючи таким чином ремоделювання ПКМ [1, 5]. В даний час показана пряма кореляція між рівнем прямих сироваткових маркерів і стадією ФП, у зв'язку з чим прямі серологічні маркери ФП застосовують для визначення стадії захворювання, оцінки ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання.

#### Маркери фіброгенезу

Доведено, що рівень карбокситермінального пептиду проколагену І типу збільшується в сироватці крові пацієнтів на стадії алкогольного ЦП, тоді як на стадії стеатогепатиту його рівень залишається незміненим [25]. Сироватковий рівень РІПNР корелює зі стадією ФП при алкогольній хворобі печінки, вірусних гепатитах, проте крім фіброзу відображає також вираженість некротичних змін у тканині печінки, корелюючи з індексом гістологічної активності [20].

Показано, що сироватковий рівень колагену IV типу та його фрагментів (карбокситермінальний та амінотермінальний домени проколагену IV типу) вірогідно корелює зі ступенем  $\Phi\Pi$  у хворих з хронічним вірусним гепатитом, алкогольною хворобою печінки та гемохроматозом [10]. При хронічному гепатиті C рівень колагену IV типу більше 110 мг/мл свідчить про F2 стадію  $\Phi\Pi$ , більше 130 мг/мл — про F3 [1].

Ламінін та пепсин-резистентний фрагмент ламініну — основні неколагенові глікопротеїни, сироватковий рівень яких збільшується при хронічних захворюваннях печінки незалежно від етіології та відображає наявність перисинусоїдального фіброзу [24].

Гіалуронова кислота (ГК) — глікозаміноглікан, підвищення рівня якого спостерігається при захворюваннях печінки різної етіології за наявності ФП [11]. Рівень ГК 85 мг/л дозволяє з чутливістю 64,5% і специфічністю 91,2% вказати на виражений ФП, а рівень 110 мг/л з чутливістю 79,2% і специфічністю 89,4% — на ЦП. Проте показано,

<sup>©</sup>Острые и неотложные состояния в практике врача



що рівень ГК корелює не тільки зі стадією  $\Phi\Pi$ , але й зі ступенем запальних змін у печінці [15, 26].

YKL-40 (хондрекс) — представник родини хітіназ (18-глікозилгідралаз),  $\epsilon$  фактором росту фібробластів. Його рівень корелює із  $\Phi\Pi$  за наявності хронічного вірусного гепатиту C [5, 17].

#### Маркери фібринолізу

Процес деградації ПКМ опосередковується матриксними металопротеїназами (ММП), антагоністами яких є специфічні тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП). При хронічних захворюваннях печінки вивчаються ММП-1, 2 і ТІМП-1 [1, 28].

У пацієнтів із вірусним гепатитом С було показане підвищення ММП-1, 2 в сироватці крові тільки на стадії ЦП. Підвищення рівня ТІМП-1 спостерігалося на ранніх стадіях ФП, при цьому виявлявся чіткий зв'язок з індексом гістологічної активності. Стає очевидним можливе використання рівня ТІМП-1 для оцінки фіброгенезу, пов'язаного з вираженим запаленням у печінці. Співвідношення ТІМП-1/ММП-1 вважається більш чутливим у діагностиці ФП [23].

 $T\Phi P-\beta$  — плейотропний цитокін, який є основним стимулом для продукції ПКМ зірчастими клітинами та зумовлює пригнічення зростання і проліферації гепатоцитів [9, 14]. У дослідженнях показаний зв'язок між сироватковим рівнем  $T\Phi P-\beta$ , індексом гістологічної активності і ступенем  $\Phi\Pi$ . Тромбоцитарний фактор росту є також значним стимулом для  $3K\Pi$  і одним із маркерів  $\Phi\Pi$ .

#### Комбінації сироваткових маркерів ФП

Останніми роками для поліпшення діагностичної значимості різних лабораторних тестів були розроблені діагностичні індекси, засновані на комбінації прямих і непрямих маркерів ФП [2, 10, 19, 26]. Серед першої групи найбільшого поширення набули діагностичні панелі тестів FibroTest (BioPredictive, Франція) та FibroSure (Labcorp, США). За даними проспективного дослідження кількість біопсій печінки завдяки використанню FibroTest скоротилася на 46% [20]. Серед маркерів, що входять у ці тест-панелі, —  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза

(ознака ФП, зумовлена дією епідермального фактора росту), загальний білірубін (прояв печінкової недостатності), апо-ліпопротеїн А1 (складова частина ПКМ),  $\beta_2$ -макроглобулін (гострофазовий протеїн, що активує зірчасті клітини).

Комбінація прямих сироваткових маркерів ФП може краще відображати наявність і ступінь вираженості ФП [3, 23]. Європейське суспільство з вивчення ФП пропонує сумісне визначення РІІІNР, ТІМП-1 і ГК (алгоритм ЕLF), що дозволяє з понад 90% специфічністю і понад 90% чутливістю підтверджувати наявність ФП (табл. 4). Показано, що комбінація ГК, ТІМП-1 і непрямого маркеру ФП  $\beta_2$ -макроглобуліну дозволяє чітко розмежувати мінімальний фіброз (F0-1) від значимого (F2-4) [10]. Безперечно, визначення прямих маркерів є перспективним у діагностиці ФП, незважаючи на певні обмеження у використанні.

Останнім часом з'явився новий специфічний маркер тяжкості перебігу НАЖХП — плазмовий рівень цитокератину 18 (СК-18), який характеризує апоптоз гепатоцитів [30].

Таким чином, чим довше існує фіброз — тим менше можливостей для його корекції. Ось чому актуальним і доцільним є раннє виявлення і за можливості — усунення пускового чинника фіброгенезу. Тому майбутні досягнення щодо розуміння суті фіброгенезу мають базуватися на якісній діагностиці і фактах, що дозволяють прогнозувати темпи розвитку  $\Phi\Pi$ , а також на методах діагностики, які дають дійсне уявлення про стадію хвороби.

Великою перевагою сироваткових маркерів  $\Phi\Pi$  є можливість моніторування тривалого динамічного спостереження за ступенем  $\Phi\Pi$ , що визначає необхідність впровадження в широку клінічну практику.

#### Еластографія печінки

Сучасним і перспективним неінвазивним методом виявлення та визначення стадії, ступеня вираженості ФП при хронічних захворюваннях печінки є інструментальне визначення еластичності печінки — еластографія [27, 32]. Істотними перевагами даної методики є відсутність протипоказань та ризику розвитку ускладнень для пацієнта. Неінвазивність, безболісність і безпечність процедури дозволяють використовувати її неодноразово як динамічний

Таблиця 4. Деякі комбінації серологічних маркерів ФП у пацієнтів із НАЖХП [28]

Індекс	Кількість хворих	Система оцінки	Фактори	Стадія ФП	ППЦ*, %	НПЦ*, %	AUC
BAAT [19]	93	METAVIR	Biκ, IMT, ACT, TΓ	F ≥ 2 або ≤ 1	61	86	0,84
OELF [22]	61	Scheuer	Biκ, ΓΚ, TIMP-1, PII- INP	F ≥ 3 aбo ≤ 2	80 87	98 96	0,87
ELF + прості клінічні маркери [10]	192	Kleiner	ΓK, TIMP-1, PIIINP + IΦH	F≥1 F≥2 F≥3	86 94 77	66 75 99	0,84 0,93 0,98
HA [26]	79	Brunt	ГК	F ≥ 3 або ≤ 2	51	96	0,92
NFS [2]	480 253	Brunt	Гіперглікемія, ІМТ, тромбоцити, альбумін, АСТ/АЛТ, вік	F ≥ 3 aбo ≤ 2	56 90	93 85	0,88 0,82
NS [32]	112	Brunt	Колаген IV типу, ГК	F ≥ 3 або ≤ 2	66	95	NS
FT [14, 20]	170 97	Brunt/ Kleiner	Білірубін, ГГТП, стать, вік, $\alpha_2$ -макроглобулін, аполіпопротеїн $A_1$ , гаптоглобін	$F \ge 2$ aбо $\le 1$ $F \ge 3$ aбо $\le 2$	54 98 71 97	90 76 98 89	0,81
BARD [11]	827 160	Kleiner	ЦД, ІМТ, АСТ/АЛТ	F ≥ 3	43	96	0,81

Примітки: \* — ППЦ і НПЦ базуються на поширеності хвороби; ППЦ — позитивна прогностична цінність, НПЦ — негативна прогностична цінність, ТГ — тригліцериди, ІМТ — індекс маси тіла, ЦД — цукровий діабет; ГГТП — д-глутамілтранспептидаза; ІФН — індекс фіброзу НАЖХП, FT — FibroTest; BAAT — BMI, ALT, Age, Triglycerides (ІМТ, АЛТ, вік, тригліцериди); ОЕLF — original european liver fibrosis; ELF — enhanced liver fibrosis, HA — glucuronic acid ; NS — not stated; BARD — BMI, AST/ALT Ratio, Diabetus melitus (ІМТ, співвідношення АСТ/АЛТ, цукровий діабет).

контроль прогресії  $\Phi\Pi$ . Крім того, даний метод є економічно вигілним, не обмежує працездатність пацієнтів [21].

Методика еластографії (апарат FibroScan, «Echosens», Франція) полягає у визначенні ступеня ФП, наявності ЦП за допомогою індукованих механічних коливань середньої амплітуди та низької частоти (50 Гц), що викликають у печінці еластичну хвилю зрушення, швидкість якої прямо пропорційна ступеню фіброзної трансформації печінки [27]. Отримана величина еластичності печінки виражається в кілоПаскалях (кПа). Середнє значення показника еластичності характеризує еластичний модуль печінки. Еластичний модуль (E) оцінюється за формулою: E = 3pV2, де V швидкість хвилі зрушення, р — масова щільність (константа для тканин). Припустимий інтерквартильний коефіцієнт -IQR становить не більше 30% показника еластичності (кПа).

Встановлено, що ступінь ФП, визначений за допомогою еластографії, тісно корелює з результатами гістологічного дослідження за системою METAVIR. При цьому згідно з класифікацією за системою METAVIR стадія ФП F2 відповідає середньому значенню еластичності 7,1 кПа, F3 - 9,5 кПа, F4 - 12,5 кПа. Нормальні показники коливаються в межах  $5.5 \pm 1.6$  кПа, дещо вищі в осіб з ІМТ > 30кг/м $^2$  ( $6.3 \pm 1.9$  проти  $5.4 \pm 1.5$  кПа відповідно; p = 0.0003). Передбачається, що показник еластичності печінки не залежить від стеатозу і може використовуватися як чутливий маркер ФП і розвитку ЦП у пацієнтів з метаболічним синдромом [21, 27].

Печінкова еластичність на рівні від 2,5 до 7 кПа свідчить про відсутність або слабку вираженість фіброзу, тоді як рівень 12,5 кПа і вище відповідає ЦП [21, 32].

Враховуючи малосимптомний перебіг та незначні лабораторні зміни паралельно з ризиком розвитку значного ФП і ЦП при НАЖХП, еластографія може бути перспективним методом раннього виявлення хворих із наявним і прогресуючим ФП при даній патології. Однак за даними деяких досліджень жирова інфільтрація печінки сама по собі впливає на показники шільності тканини печінки. що вимагає проведення спеціальних досліджень з метою розробки коригуючої шкали показників щільності печінки [31]. Дослідження з цього питання тривають.

Еластографію на сьогодні розглядають як багатообіцяючий метод ранньої діагностики ЦП (чутливість і специфічність для печінкової еластичності при діагностиці ЦП — відповідно 87 i 91%) [25, 28].

Ймовірно, незабаром еластографія буде активно впроваджена у клінічну практику. Водночас більшість дослідників відзначають, що неінвазивні інструментальні методи дослідження ФП істотно зменшать, але не ліквідовують потребу в проведенні біопсії.

На підставі особливостей діагностики ФП у хворих на НАЖХП на базі нашої клініки запропоновано алгоритм діагностичного пошуку з урахуванням неінвазивних маркерів ФП (рисунок).

Проводяться дослідження нових альтернативних візуалізуючих методик: магнітно-резонансної еластографії, еластографії реального часу [12, 16]. Описані методики можуть подолати деякі перешкоджаючі проведенню звичайної еластографії чинники (наприклад, ожиріння та асцит), проте їх широке впровадження в клінічну практику обмежене високою вартістю.

#### Заключення

Важливість і перспективність використання неінвазивної діагностики ФП (прямі та непрямі серологічні маркери, еластографія) в клінічній практиці не викликає сумніву.

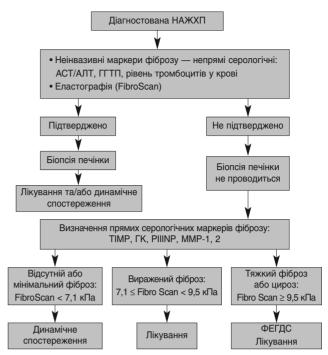


Рисунок. Алгоритм діагностики ФП при НАЖХП

Комбінація прямих та непрямих серологічних маркерів ФП у пацієнтів з НАЖХП дозводяє не тільки оцінити ступінь вираженості фіброзу, але й прогнозувати темпи його розвитку, моніторувати показники фіброзу печінки у динаміці лікування. Проте деякі питання потребують подальшого вивчення. Надалі основна увага приділятиметься не скринінговим дослідженням з метою встановлення діагнозу, а використанню еластографії для динамічного контролю за прогресом або регресом фіброзних змін, клінічними результатами. Використання еластографії для тривалого моніторування фіброзних змін у печінці у пацієнтів на фоні терапії та без лікування розглядається як одна з основних галузей її застосування. Еластографія і серологічні маркери фіброзу мають бути включені у майбутні клінічні дослідження даної категорії пацієнтів.

#### Література

- 1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Кравченко Н.А. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения// Сучасна гастроентерол. — 2009. -
- 2. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD// Hepatol. — 2007. — Vol. 45. — P. 846—854.
- 3. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population// BMC Gastroenterol. — 2006. — Vol. 6. — P. 33.
- 4. Bureau C., Metivier S., Peron J. M. et al. Prospective assessment of liver stiffness for the non-invasive prediction of portal hypertension (abstract)// J. Hepatol. — 2007. — № 46. — P. S34.
- 5. Cales P., Laine F., Boursier J. et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD// J. of Hepatol. -2007. Vol. 50. — P. 165–173.
- 6. Castera L., Bernard P.H., Le Bail B. et al. What is the best noninvasive method for early prediction of cirrhosis in chronic hepatitis C? Prospective comparison between Fibroscan and serum markers (Lok index, APRI, AST/ ALT ratio, platelet count and Fibrotest) (abstract)// Hepatology. — 2007. — № 46. — P. 156A
- 7. Charlton M. Noninvasive indices of fibrosis in NAFLD: starting to think about a three-hit (at least) phenomenon// Am. J. of Gastroenterol. -2008. - Vol. 102, Issue 2. - P. 409-411.

Повний список літератури, що включає 32 пункти, знаходиться в редакції.



ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

## Болезнь Уиппла: клиника, диагностика, лечение

олезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия, липофагический кишечный гранулематоз) — редкое мультисистемное заболевание, основным клиническим проявлением которого в подавляющем большинстве случаев является поражение лимфатической системы тонкой кишки и ее брыжейки с развитием синдрома мальабсорбции и прогрессирующим похудением, а также поражение сердца и нервной системы.

Впервые заболевание описал в 1907 г. американский патологоанатом George Whipple. Клинически оно проявлялось тяжелой диареей, стеатореей, резким похудением и анемией. На вскрытии было обнаружено значительное увеличение лимфатических узлов, полисерозит. При гистологическом исследовании в кишечнике и лимфатических узлах найдено диффузное накопление липидов и множество палочковидных микроорганизмов. Это позволило отметить среди причин заболевания: во-первых, нарушение метаболизма липидов, что легло в основу названия болезни — «интестинальная липодистрофия»; во-вторых, высказать предположение об инфекционной ее прироле.

Интересен исторический путь изучения этиологии и патогенеза болезни Уиппла. Некоторые исследователи склонны относить это заболевание к группе коллагенозов. Имелись сообщения об обнаружении при электронной микроскопии внутри макрофагов и нейтрофилов в собственном слое слизистой оболочки тонкой кишки структур, сходных с бактериями. Некоторые исследователи находили такие же бациллоформные образования в лимфатических узлах. Однако дальнейшие попытки выделить инфекционное начало в виде чистой культуры и заразить животных завершались неудачей.

Тем не менее, роль инфекционного начала в возникновении болезни Уиппла считалась весьма вероятной, в пользу чего свидетельствовали положительные результаты лечения антибиотиками, сочетающиеся с исчезновением бациллоформных тел.

С 1960 г. возбудителем болезни считались многие бактерии, выделявшиеся в культуре из биоптата (коринобактерии, бруцеллоподобные организмы, L-форма стрептококка и др.). Только в 1991 г. R. Wilson и соавторы, а затем в 1992 г. D. Realman и соавторы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выделили грамположительную бациллу из материалов инфицированных тканей больного. Микроорганизмы большей частью определяются внутри макрофагов, но обнаруживаются и во внеклеточном пространстве. Главной и отличительной чертой выявленной бактерии являлась трехслойность клеточной стенки, которая

была хорошо видна при электронной микроскопии. По филогенетическим данным и морфологии открытая бактерия относится к актиномицетам. В честь G. Whipple предполагаемый возбудитель болезни получил название Tropheryma whippelii.

Наряду с новыми данными об инфекционном агенте, предположительно вызывающем данное редкое заболевание, по-прежнему актуально мнение о возможной роли иммунологических факторов, которые позволяют возбудителю активно развиваться и размножаться. По-видимому, у пациентов с данной патологией нет значительной гуморальной иммунной недостаточности, хотя считается, что продукция антител к ее возбудителю низка или отсутствует полностью. Как свидетельствуют многочисленные исследования и наблюдения, более значительную роль играет клеточный иммунный ответ. Имеются данные о количественных и качественных нарушениях продукции лимфоцитов: уменьшение количества Т-лимфоцитов и снижение активности лимфоцитарной реакции на митогены. При болезни Уиппла нарушается функция макрофагов. В ходе гистологических исследований последних лет установлено, что Tropheryma whippelii накапливаются в макрофагах, где они продолжают размножаться. Это позволяет предположить, что макрофаги сохраняют способность к фагоцитозу, но теряют способность к лизису микроорганизма.

Ряд исследователей считает, что большое значение в патогенезе заболевания имеют механизмы, которые препятствуют лимфооттоку из кишечной стенки, другие предполагают нарушение ресинтеза жира в ней. Существует точка зрения о связи болезни Уиппла с нарушением выработки липолитических ферментов. По-видимому, ведущее значение в патогенезе заболевания имеют все же морфологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки с последующим нарушением резорбции белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных и других веществ, а также функции желез внутренней секреции, в первую очередь — надпочечников, и вовлечение в процесс всех серозных листков.

Изучение экспрессии цитокинов в культуре макрофагов, полученных при дуоденальной биопсии у пациента с болезнью Уиппла, определило снижение продукции интерлейкина-12 и д-интерферона. Однако до сих пор не ясно, связаны ли эти изменения с дисфункцией макрофагов или они являются результатом Т-клеточного дефекта. И, наконец, новые технологические подходы позволили добиться выживания и роста внутриклеточных патогенов в человеческих фагоцитах. С этой целью культурой бактерий,

идентифицированных как *Tropheryma whippelii*, были инфицированы человеческие фагоциты, деактивированные интерлейкином-4, интерлейкином-10 и дексаметазоном. Наиболее эффективным деактивирующим фактором оказался интерлейкин-4. Таким образом, за последние годы наши знания о болезни Уиппла существенно расширились: во-первых, выделен и изучен микроорганизм, вызывающий заболевания, во-вторых, *Tropheryma whippelii* культивирована в иммунодефицитной клеточной среде.

Патологоанатомическая картина заболевания представлена утолщением и уплотнением кишечной стенки и брыжейки. Серозная оболочка кишки при этом покрыта мелкими желтовато-белыми пятнышками. Лимфатические узлы увеличены. Лимфатические сосуды кишечной стенки и брыжейки дилатированы, содержат много жира. Слизистая оболочка тонкой кишки усеяна мелкими желтоватыми зернышками. Такой вил ей прилают укороченные и булавовидно утолщенные на конце ворсинки. В слизистой оболочке тонкой кишки, брыжейке, лимфатических узлах и серозных оболочках (плевра, перикард, брюшина, суставы) обнаруживаются специфические макрофаги с пенистой протоплазмой. Как было установлено с помощью гистохимических исследований, эти тельца представляют собой мукополисахариды (белково-углеводные комплексы). В лимфатических узлах и брыжейке эти клетки скопляются вокруг мелких полостей, наполненных жиром (липогранулемы). В связи с этим лимфатические узлы на разрезе имеют пористый вид.

Болезнь Уиппла встречается достаточно редко. К концу 20-го века в мировой литературе было описано не более 100 случаев. По данным исследователей, мужчины болеют в 8 раз чаще, чем женщины. Заболевание встречается в основном у лиц среднего и пожилого возраста. Распространено в основном среди представителей европеоидной расы. Наблюдения отдельными авторами семейных случаев болезни Уиппла указывают на возможную генетическую предрасположенность к ней.

В последние годы достоверно доказано, что заболевание вызывает Tropheryma whippelii, которая в активной его фазе обнаруживается в цитоплазме макрофагов и внеклеточно в собственной пластинке слизистой оболочки или подслизистом слое тонкой кишки, синовиальной оболочке суставов и других пораженных органах в виде мелких  $(2 \times 0,2 \text{ мкм})$  стержневидных PAS-положительных бацилл (актиномицетов), характеризующихся неустойчивой окраской по Граму. Лучше всего возбудитель выявляется при электронной микроскопии. После антибактериальной терапии Tropheryma whippelii уже не содержится в пораженных тканях, исчезают и симптомы болезни Уиппла. При болезни Уиппла вначале происходит поражение бактериями эпителия тонкой кишки, вдальнейшем возникают воспалительная инфильтрация макрофагами собственной пластинки ее слизистой оболочки, инфицирование брыжеечных лимфатических узлов, нарушение транспорта нутриентов в кровеносные и лимфатические сосуды, что проявляется диареей и синдромом нарушения всасывания (мальабсорбция). В слизистой оболочке пораженной кишки и брыжеечных лимфатических узлах присутствуют многоядерные зернистые пенистые клетки и макрофаги, содержащие гликопротеиновые гранулы, происхождение которых объясняют незавершенным фагоцитозом. Поражение других органов также вызвано их обсеменением специфическим возбудителем и макрофагальной воспалительной инфильтрацией.

При описании клинической картины заболевания еще G. Whipple подчеркивал мультисистемный характер поражения. Классическими признаками являются симптомы, связанные с нарушением пищеварения (диарея, нарушение всасывания, потеря массы тела), они наблюдаются к моменту установления диагноза у 70-80% пациентов. Типичным для данного заболевания является сочетание диареи и других кишечных симптомов (полифекалия, стеаторея, креаторея, амилорея) с расстройством всех видов обмена веществ. Отмечается прогрессирующее истощение больного вплоть до кахексии, нарастает общая слабость, снижается работоспособность, иногда на этом фоне возникают психические расстройства. Достаточно часто у этих пациентов наблюдаются признаки полигиповитаминоза, остеопороза и даже остеомаляции. Нередко диагностируются В<sub>12</sub>-дефицитная и железодефицитная анемия, трофические изменения кожи, ногтей, гипопротеинемические отеки, атрофия мышц, полигландулярная недостаточность. Кожа у таких больных становится сухой, нередко местами гиперпигментированной, возникают отеки вследствие нарушения белкового и водно-электролитного обмена, подкожная клетчатка развита слабо, выпалают волосы, повышена ломкость ногтей. Как следствие дефицита витаминов появляются парестезии кожи рук и ног, боль в ногах, бессонница при недостаточности тиамина, глоссит, пеллагроидные изменения кожи при недостаточности никотиновой кислоты. Хейлит и ангулярный стоматит могут иметь место при недостатке рибофлавина. Дефицит аскорбиновой кислоты приводит к повышенной кровоточивости десен, кровоизлияниям на коже. К расстройству сумеречного зрения приводит недостаток витамина А. Нарушения в электролитном балансе организма у этих больных обусловливают появление таких клинических признаков, как тахикардия, нарушение сердечного ритма, чаще в виде экстрасистолии, артериальная гипотензия, жажда, сухость кожи и языка, боль и слабость в мышцах, ослабление сухожильных рефлексов. Поражение энлокринной системы приволит к нарушению менструального цикла, возникновению импотенции, признаков гипокортицизма.

Характерным для болезни Уиппла является то, что возникновению пищеварительной симптоматики в течение многих месяцев и даже лет могут предшествовать боль в суставах или сердечно-сосудистые, неврологические и легочные проявления. Так, по данным клиницистов, длительно наблюдавших пациентов с болезнью Уиппла, суставные симптомы предшествуют гастроинтестинальным у 65-70% больных. Суставная симптоматика представлена преимущественным поражением основных периферических суставов и поясницы, кратковременными рецидивирующими артралгиями, в подострый период — олигоартритами или хроническими полиартритами, напоминающими ревматоидный артрит. Поражаются преимущественно коленные, лучезапястные и голеностопные суставы. В большинстве случаев наблюдается артрит неэрозивный, который протекает без развития деформаций, ревматоидный фактор не выявляется. Возможно развитие подкожных узелков, сходных с ревматоидными, однако при гистологическом исследовании в них выявлялись PAS-позитивные макрофаги, что подтверждало диагноз болезни Уиппла. У отдельных больных отмечаются деструктивные изменения суставов. Описаны случаи формирования анкилоза лучезапястных и голеностопных суставов, а также гипертрофическая остеоартропатия. В 40% случаев встречаются спондилоартропатии, которые, как правило, сочетаются с периферическим артритом. Одно- или двусторонний



сакроилеит обнаруживают несколько реже — у 10–15% пациентов. В литературе описаны случаи анкилозирования крестцово-подвздошных сочленений, развития дерматомиозита и лругих миопатий.

Наиболее частыми симптомами поражения центральной нервной системы являются слабоумие, супрануклеарная офтальмоплегия, миоклония и их сочетания. Так, сочетание медленного плавного конвергентно-дивергентного маятникообразного нистагма с синхронным сокращением жевательных (oculomasticatory myorhytmia) или лицевых мышц (oculofaciosceetal myorhytmia) наблюдаются у 20% больных с вовлечением центральной нервной системы и рассматриваются как патогномоничные для болезни Уиппла симптомы, несмотря на достаточно редкую встречаемость. Ранее появление неврологических симптомов у пациентов считалось признаком терминальной стадии заболевания. Известно, что неврологические симптомы возможны и в отсутствие желудочно-кишечной симптоматики, без поражения кишечника, а также спустя годы после правильно проведенного лечения кишечной формы заболевания.

Патология сердечно-сосудистой системы встречается у пациентов с болезнью Уиппла в 20—25% случаев. Наиболее частым клиническим проявлением болезни Уиппла является инфекционный эндокардит, который поражает митральный клапан и дает негативные результаты тестов на культурах клеток крови. Последний по сравнению с инфекционным эндокардитом, вызванным другими возбудителями, имеет ряд особенностей. Он протекает при нормальной температуре тела, результаты теста на гемокультуре отрицательные, а позитивные эхокардиологические данные отмечаются только в 75% случаев. Приступы перикардита обычно бессимптомны и выявляются только при эхокардиографии. Хронический кашель, который в клинической картине заболевания отмечал еще G.Whipple, встречается у 30—50% больных. Нередко наблюдаются увеиты.

Болезнь Уиппла протекает хронически, длительно. Клиницисты отмечают три стадии в развитии заболевания:

1-я стадия характеризуется, как правило, внекишечными симптомами: лихорадкой, полиартритом;

2-я стадия характеризуется наличием кишечных расстройств в виде развития тяжелого синдрома мальабсорбции;

3-я стадия — к прогрессирующему похудению и тяжелым метаболическим расстройствам присоединяются нарушения других систем организма (неврологические симптомы, кардиальные и системные проявления в виде панкардита, полисерозита).

Ранняя диагностика болезни Уиппла значительно затруднена тем, что у большинства больных кишечным симптомам предшествуют или сопутствуют разнообразные внекишечные проявления. Так, по данным исследователей, длительно наблюдавших пациентов с болезнью Уиппла, окончательный диагноз был установлен в среднем спустя 6 лет и более после первых проявлений заболевания. У больных наблюдается значительно увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), снижение уровня гемоглобина в крови, увеличение числа лейкошитов и тромбошитов. Одновременно снижается концентрация в сыворотке крови белка, железа, кальция, холестерина. Гипоальбуминемия связана с потерей больших количеств сывороточного альбумина через сосуды пищевого канала, а также с нарушением синтеза альбуминов. Положительны результаты функциональных абсорбционных тестов с ксилозой, йод-калиевой пробы, пробы с нагрузкой глюкозой. Достаточно часто

наблюдается стеаторея (потеря жира может достигать 50 г в сутки). В кале обнаруживаются в большом количестве жирные кислоты и мыла. У многих больных определяется снижение желудочной секреции вплоть до гистаминоустойчивой ахилии. Тесты на всасывание белков, жиров, углеводов, витаминов выявляют нарушение резорбтивной способности тонкой кишки. Решающее значение для диагноза заболевания имеет биопсия лимфатических узлов или слизистой оболочки тонкой кишки с обнаружением макрофагов со специфическими включениями (тельца Сиераки). В затруднительных случаях помогает диагностическая лапаротомия.

Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки характеризуется отеком, выраженной гиперемией, утолщением складок. При этом наблюдается неровность рельефа слизистой оболочки вследствие многочисленных светло-желтых образований, слегка возвышающихся над поверхностью слизистой оболочки. Компьютерная томография может выявить увеличенные в размерах забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, нередко диагностируется асцит, плевральный или перикардиальный выпот.

Результаты гистопатологического, электронно-микроскопического исследований и проведение ПЦР для идентификации Tropheryma whippelii окончательно подтверждают диагноз болезни Уиппла. Электронно-микроскопическое исследование обнаруживает в пораженных тканях бациллоподобные тельца. Последние представляют собой клетки в форме палочек с трехслойной оболочкой, их много в свободном состоянии в межклеточном пространстве и в то же время они присутствуют внутри клетки. Электронная микроскопия позволила наблюдать также процесс разрушения бактерий внутри макрофагов. PAS-позитивные гранулы представляют собой лизосомный материал, содержащий бактерии на разных стадиях разрушения. Отрицательные результаты исследования биоптатов из тонкой кишки могут иметь несколько объяснений: материал взят из верхней, а не из нижней части лвеналнатиперстной кинки или паниент уже получал противомикробное лечение. В этих случаях диагностике может помочь ПЦР, позволяющая идентифицировать Tropheryma whippelii.

Световая микроскопия биоптатов, полученных из тощей и двенадцатиперстной кишок пациентов, выявляет булавовидные ворсинки, содержащие большое количество лимфы. Характерны внутри- и внеклеточное накопление жира в слизистой оболочке тонкой кишки, расширение лимфатических сосудов. В собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживается инвазия пенистыми макрофагами, содержащими гранулы с сильной PAS-позитивной реакцией. Иногда внутри макрофагов и внеклеточно могут наблюдаться грамположительные бациллоподобные тельца. Массивная инфильтрация слизистой двенадцатиперстной кишки PAS-позитивными макрофагами является достаточным аргументом для постановки диагноза даже без применения электронной микроскопии.

О системном характере болезни Уиппла свидетельствует наличие PAS-позитивных макрофагов в различных тканях и органах — в лимфатических узлах, центральной нервной системе, спинномозговой жидкости, сердце, желудке, кишечнике, печени, мышцах, легких, синовиальной оболочке, костном мозге.

До открытия антибиотиков болезнь Уиппла в 100% наблюдений заканчивалась летально. Первое сообщение об успешном применении препаратов при данном заболевании появилось в 1952 году. Этот факт получил объяснение

после 1960 года, когда данные электронной микроскопии подтвердили предположение об инфекционной этиологии заболевания. Для лечения болезни Уиппла использовались разные антибиотики, но наибольшее распространение получили препараты тетрациклинового ряда.

Тетрациклин или его полусинтетический аналог метациклин рекомендуется применять в течение 2—5 месяцев. Затем для поддержания ремиссии следует перейти на интермиттирующую (до 9 месяцев) терапию с приемом препарата через день или 3 дня в неделю с перерывом в 4 дня.

В последние годы в практику лечения пациентов с болезнью Уиппла ввелен триметоприм-сульфаметоксазол (бисептол, ко-тримоксазол). Препарат особенно показан при церебральных поражениях, поскольку он проникает через гематоэнцефалический барьер.

При церебральных поражениях рекомендуется следующая схема терапии: 1,2 млн ЕД бензилпенициллина (пенициллин G) и 1 г стрептомицина парентерально ежедневно в течение 2 недель с последующим назначением ко-тримоксазола (триметоприм —  $160 \,\mathrm{MF}$  и сульфаметоксазол —  $800 \,\mathrm{MF}$ ) дважды в день в течение 1-2 лет до отрицательного результата ПЦР и исчезновения Tropheryma whippelii в биоптатах из двенадцатиперстной кишки. Параллельное назначение фолиевой кислоты предотвращает ее дефицит — возможное осложнение при такой терапии. При трудно поддающихся лечению церебральных формах следует иметь в виду еще два препарата, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер: рифампицин и хлорамфеникол. Однако их применению при продолжительном лечении мешает возможность развития вторичной резистентности (рифампицин) или серьезных негативных побочных эффектов (хлорамфеникол). В случаях, рефрактерных к антибиотикотерапии, показано также назначение д-интерферона.

Целесообразно включать в комплексную патогенетическую терапию пациентов с болезнью Уиппла глюкокортикоиды. Начальная доза составляет 20-30 мг в сутки, при получении клинического эффекта дозу можно постепенно снижать. Общепринятой и самой распространенной схемой назначения глюкокортикоидов является следующая: преднизолон 40-60 мг в сутки, следующие недели: 60, 40, 15, 10 мг, затем 10 мг через день в течение 3 месяцев.

При необходимости проводят симптоматическую терапию синдрома мальабсорбции и мальдигестии: лечебное питание с достаточным введением пищевых веществ, особенно животных белков (до 135 г), нормализацию липидного и жирового обмена. Коррекция метаболических нарушений осуществляется путем энтерального введения полисубстратных питательных смесей, по составу подобных химусу (оволакт, казилат), парентерального введения белков (альбумины) и смесей аминокислот. При белковой недостаточности целесообразно назначение анаболических гормонов (неробол, ретаболил, силаболин). Коррекция полостного пищеварения и компенсация панкреатической недостаточности осуществляются с помощью ферментных препаратов (креон, пангрол, панзинорм форте). При железодефицитных состояниях применяют препараты железа (тардиферон, сорбифер, эктофер и др.). Для замедления пассажа пищевого химуса по кишечнику используют спазмолитические средства (дицетел, дюспаталин, но-шпа). С целью уменьшения секреции воды и электролитов в просвет кишечника применяют имодиум, лоперамид.

Лечение необходимо контролировать с помощью повторных биопсий слизистой оболочки тонкой кишки. Морфологическим признаком положительного эффекта служит исчезновение макрофагов. При своевременном и активном лечении исход заболевания благоприятный. Улучшение клинической картины и биологических показателей часто бывает весьма впечатляющим и происходит в течение 7-14 дней. Однако регрессия гистопатологических отклонений медленная и не всегда полная. Рецидивы лаже после правильного лечения встречаются в 8-35% наблюдений. Особенно опасны неврологические рецидивы, плохо поддающиеся терапии. Обычно они встречаются при первично нераспознанной локализации инфекции и лечении препаратами тетрациклинового ряда, не проходящими через гематоэнцефалический барьер.

По мнению большинства клиницистов, при болезни Уиппла, протекающей с выраженной неврологической симптоматикой, лечение следует начинать с парентерального введения бактерицидных антибиотиков, обладающих хорошей проницаемостью в спинномозговую жилкость. в течение 2-3 недель, с последующим длительным поддерживающим лечением ко-тримоксазолом в течение 1-2 лет. В остальных случаях терапия начинается с ко-тримоксазола, что считается более успешным в плане профилактики неврологических осложнений.

Многие клиницисты отмечают выраженную клиническую эффективность проводимой терапии при адекватной патогенетической и своевременно начатой терапии. Так, лихорадка и диарея купируются к концу первой недели лечения, суставной синдром может регрессировать в течение 1 месяца. На этом фоне отмечается улучшение общего самочувствия, больные набирают массу тела. Купирование неврологических расстройств происходит значительно медленнее. Контроль за лечением осуществляют с помощью повторных морфологических исследований биоптатов тонкой кишки или ПЦР-методик. При отсутствии ответа на антибактериальную терапию представляется перспективным применение g-интерферона.

Таким образом, в настоящее время задача клинициста сволится к ранней лиагностике болезни Уиплпа, этого релкого заболевания, характеризующегося длительным течением и грозными неврологическими и кардиологическими осложнениями, к своевременному назначению адекватного этиопатогенетического лечения, что позволит не только улучшить качество жизни пациентов, но и увеличить ее продолжительность.

#### Литература

- 1. Логинов А.С., Парфенов А.И., Полева Н.И. Болезнь Уиппла: результаты длительного наблюдения// Терапевт. арх. -- № 9. - C. 35-41
- 2. Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis// Clin. Infect. Dis. — 2001. -- P. 1309-1316.
- 3. Marth T., Raoult D. Whipple's disease// Lancet. 2003. Vol. 361. — P. 239—246.
- 4. Misbah S.A., Mapstone N.P. Whipple's disease revisited// **- 2000.** -J. Clin. Pathol. -– Vol. 53. — P. 750–755.
- 5. Puechal X. Whipple's disease// Joint Bone Spine. 2002. Vol. 68. — P. 133—140.
- 6. Raoult D., Birq M.C., LaScola B. et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease// New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 620—625.
- 7. Ratnaike R.W. Whipple's disease// Postgrad. Med. J. 2000. Vol. 76. — P. 760—766.
- 8. Richardson D.C., Burrows L.L., Korithoski B. et al. Tropheryma whippelii as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease// J. Infect. — 2003. — Vol. 47 (2). — P. 170-173.
- 9. Singer R. Diagnosis and treatment of Whipple's disease (review)// Drugs. — 1998. — Vol. 55. — P. 699—704.





Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

## Новые аспекты наследственного гемохроматоза

В XIX веке М. Troisier и несколько позже V. Hanot, А. Chauffard описали заболевание, которое характеризовалось триадой основных клинических признаков — сахарный диабет, бронзовая пигментация кожи и цирроз печени. В 1889 г. F.D. von Recklinghausen впервые обозначил это состояние как «гемохроматоз». Чуть позже J.H. Sheldon высказал предположение о наследственном характере данного заболевания, а в 1972 г. М. Simon доказал генетическую природу гемохроматоза, обнаружив его тесную связь с антигенами гистосовместимости НLA. И только в 1996 г. J.N. Feder с соавторами удалось идентифицировать ген наследственного гемохроматоза (НFE), мутации которого наиболее часто приводят к развитию данного заболевания. В 2000−2004 гг. описаны мутации других генов, приводящие к развитию гемохроматоза [1].

В настоящее время термин «гемохроматоз» используется в качестве синонимичного клинико-патологического синдрома, который обусловлен не только генетически-детерминированной перегрузкой железом, но и другими более редкими причинами, которые были описаны в последние годы (табл. 1).

С появлением возможности проведения скрининга среди членов семьи, где отмечено наличие носителя гена, гемохроматоз стал диагностироваться на более ранних стадиях, часто — при наличии только биохимических расстройств. Эта стадия гемохроматоза является прецирротической, или латентной.

Классический гемохроматоз представляет собой ступенчатый процесс, начинающийся мутацией HFE-гена (C282Y или H63D), нарушением насыщения трансферрина, увеличением сывороточного ферритина и завершающийся депонированием железа в жизненно важных органах, прежде всего — в печени, с формированием фиброза и цирроза.

Белок НFE вырабатывается во всех тканях за исключением головного мозга, в наибольших количествах — в глубоких криптах двенадцатиперстной кишки. В норме HFE-белок взаимодействует с рецептором трансферрина 1 (TFR1), понижая его чувствительность к трансферрину — белкупереносчику железа. Основная роль белка HFE в криптальных клетках заключается в модуляции захвата железа, связанного с трансферрином, которые выступают в роли чувствительных рецепторов запасов железа в организме. В случае мутации C282Y HFE-белок полностью теряет способность связываться с TFR1; при мутации H63D аффинность к TFR1 снижается в меньшей степени. В нормальных

Таблица 1. Классификация синдрома перегрузки железом и гемохроматоза (Lawrie W. Powell, 2008)

#### Первичный наследственный гемохроматоз

HFE-ассоциированный наследственный гемохроматоз (тип 1)

С282У — гомозиготы

С282Ү/ Н63D — гетерозиготы

не HFE-ассоциированный наследственный гемохроматоз

ювенильный гемохроматоз (тип 2). 2А тип — мутации гена гепсидина;

2В тип — мутации гемоювелина

гемохроматоз, обусловленный мутацией гена, кодирующего синтез рецептора трансферрина 2-го типа (TFR2) — тип 3;

аутосомно-доминантный гемохроматоз, обусловленный мутацией гена SLC40A1, кодирующего синтез транспортного белка ферропортина (4 тип)

#### Приобретенная (вторичная) перегрузка железом

Анемии с неэффективным эритропоэзом

талассемия

сидеробластные анемии

хронические гемолитические анемии

Алиментарный синдром перегрузки железом (синдром Банти)

Трансфузионный/парентеральный гемосидероз (множественные трансфузии крови и ее компонентов)

#### Другие причины перегрузки железом

Многократный гемодиализ

Хронические болезни печени

хронический гепатит С хронический гепатит В

алкогольная болезнь печени

неалкогольный стеатогепатит

Дисметаболический синдром перегрузки железом

Синдром перегрузки железом в результате портокавального

шунтирования крови

Ацерулоплазминемия

Врожденная атрансферринемия

условиях повышение уровня сывороточного железа приводит к повышению его захвата глубокими клетками крипт (процесс опосредован TFR и модулируется HFE). Мутация С282Y может нарушать TFR-опосредованный захват железа криптальными клетками, что формирует ложный сигнал о низком содержании железа в организме. Вследствие снижения содержания внутриклеточного железа дифференцирующиеся энтероциты, мигрирующие к вершине ворсинок, начинают вырабатывать повышенное количество DMT-1 (divalent metal transporter — двухвалентный транспортер металлов), в результате чего усиливается захват железа. В результате отсутствует ограничение всасывания железа, происходит его избыточное накопление в клетках. По данным разных авторов, эти мутации встречаются у 60–83% больных наследственным гемохроматозом (HГX) [5].

Отличительной особенностью гемохроматоза является избыточное накопление железа в паренхиматозных клетках

в виде гемосидерина и ферритина. Вследствие токсических взаимодействий образуются свободные радикалы, которые приводят к перекисному окислению липидов (ПОЛ) клеточных мембран, лизосом, митохондрий. В результате клетки гибнут, а стимулированный железом синтез коллагена способствует развитию соединительной ткани в печени, сердце, эндокринных железах [2].

Клиническая пенетрантность остается предметом дискуссий. Тем не менее, выделены группы пациентов, у которых манифестация заболевания может быть определена: только биохимически; только клинически; на основании клинических симптомов и биохимических показателей.

Результаты популяционного исследования демонстрируют, что у 75—94% лиц, гомозиготных по гену НFE, повышен процент насыщения трансферрина железом и в 64—68% случаев — уровень ферритина. Заболевание диагностируется у мужчин в 5—10 раз чаще, чем у женщин, обычно в возрасте 40—60 лет, у женщин — в большинстве случаев после менопаузы [1].

Превалирующее большинство пациентов с НГХ — это представители белого населения Северной Европы и Америки, где распространенность заболевания варьирует от 1:300 индивидуумов. На севере западной Европы особенно распространена мутация C282Y-HFE-гена, в США и Канаде — H63D-HFE-гена [2].

Большинство пациентов с типичным фенотипом НГХ являются гомозиготными по мутантному C282Y, меньшая часть больных — смешанными гетерозиготами (C282Y/H63D), которые имеют, как правило, нетяжелую форму заболевания. Пациенты, имеющие C282Y/- не имеют клинически выраженных признаков гемохроматоза, однако склонны к повышению содержания ферритина и процента насыщения трансферрином [6].

Интересно отметить, что результаты исследований выявили закономерность, проявляющуюся тем, что у гомозигот С282Y, имеющих синдром перегрузки железом и фиброз печени, могут отсутствовать какие-либо клинические проявления заболевания, вплоть до развития цирроза печени. Подобная параллель прослеживается и при развитии неалкогольной жировой болезни печени, которая годами может протекать асимптомно и манифестировать клинически на стадии цирроза печени. Все это побуждает продолжать поиск факторов, которые могут способствовать не только развитию, но и прогрессированию гемохроматоза [5].

Последние исследования сосредоточены на естественном течении и факторах, модифицирующих прогрессирование болезни у гомозигот C282Y.

Несмотря на наличие генетической мутации, цирроз печени встречается только в небольшом проценте случаев индивидуумов, носящих ген НFE. Риск формирования фиброза и цирроза печени определяется степенью перегрузки железом. Однако перегрузка железом не считается единственным фактором, предрасполагающим к развитию цирроза печени. Большое значение имеет злоупотребление алкоголем и вирусная инфекция, которые приводят к развитию стеатоза печени. Продолжает изучаться полиморфизм генов, ответственных за процессы фиброгенеза, антиоксидантную активность и воспаление, что предопределяет развитие различных форм поражения печени при гемохроматозе. Вариабельность экспрессии этих генов, которые могут предрасполагать к развитию гемохроматоза, увеличивает риск более тяжелого поражения печени [3].

#### Изменчивость экспрессии HFE

Многолетние исследования показали, что воздействие внешних факторов и генетическая изменчивость могут повлиять на пенетрантность и экспрессию генотипа.

Описаны мутации ферропортина и рецептора трансферрина 2 (TFR2), которые могут приводить к развитию гемохроматоза. Генетические мутации гемоювелина и гепсилина лежат в основе ювенильного гемохроматоза. Недавние исследования демонстрируют роль мутации гепсидина и гемоювелина у взрослых носителей С282Ү. Гепсидин регулирует метаболизм железа и процессы уменьшения интестинальной абсорбции железа, а также ингибирует захват железа ретикулоэндотелиальными клетками. Запасы железа и воспалительные стимулы регулируют экспрессию гепсидина. У С282У носителей с мутацией гепсидина перегрузка железом может ознаменоваться клиническими симптомами заболевания с тяжелым течением в молодом возрасте. У гетерозигот (С282Y/ H63D) с дополнительными мутациями или гемоювелина, или гепсидина описаны случаи умеренной экспрессии болезни. Следует отметить, что в контрасте с С282У мутацией эти мутации относительно редки в общей популяции и дают только небольшую часть изменчивости экспрессии генотипа HFE [2, 5].

#### Факторы, воздействующие на перегрузку железом

На сегодняшний день выделены модифицируемые (изменяемые) и немодифицируемые (неизменяемые, генетические) факторы, которые определяют степень перегрузки железом (табл. 2, 3).

Женский пол оказывает наибольшее влияние на биохимическую пенетрантность, особенно в предклимактерический период. Среди женщин, перенесших гистерэктомию или достигших менопаузы до 50 лет, концентрация железа в печени (HIC) выше по сравнению с теми, кто перенес это в старшем возрасте. В то время как связи между количеством беременностей и тяжестью перегрузки железом среди женщин, гомозиготных по C282Y, выявлено не было. До недавнего времени защитный эффект женского пола на

Таблица 2. Модифицируемые факторы, влияющие на перегрузку железом при гемохроматозе

Потери крови	Физиологические (менструация ++, беременность +) Донорство + Патологические +++ (влияние на уровень гепсидина и абсорбцию железа)
Диетические	Содержание железа в пище (гемовое++, неорганическое +) Алкоголь ++ (посредством гепсидина) Аскорбиновая кислота + Фитаты ↑ Чай ↓ (танин)
Медикаментозные	Ингибиторы протонной помпы (влияние на желудочную кислотность)

Таблица 3. Генетические факторы, влияющие на перегрузку железом при гемохроматозе

на перегрузку железом при темохроматозе
Пол
Мутантные гены НГХ и степень перегрузки железом НFE + Гепсидин +++ Гемоювелин +++ Трансферриновый рецептор 2-го типа +++ Ферропортин ++ Возможна комбинация (например, HFE +/- другие)
Модифицирующие гены Cp? TNF?



выраженность перегрузки железом рассматривали исключительно с точки зрения ежемесячной физиологической потери крови во время менструаций. Однако на сегодняшний день получены некоторые данные, предполагающие, что в этот процесс могут быть включены и генетические факторы [6].

Одним из основных модифицируемых факторов является употребление алкоголя. В экспериментах на животных показано, что прием алкоголя ассоциируется с падением регуляции экспрессии тРНК гепсидина в ткани печени, и этот эффект *in vitro* может быль ликвидирован путем блокирования алкоголь-метаболизирующих ферментов. Поскольку гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа, описанные процессы могут приводить к большей абсорбции железа у пациентов, употребляющих алкоголь. Предполагается, что в механизмах регуляции синтеза гепсидина существенное значение имеет ген НFE, который может приводить к неконтролируемому выделению железа из макрофагов и энтероцитов [4].

#### Предикторы прогрессирования заболевания печени

Не вызывает сомнения тот факт, что развитие фиброза и цирроза печени зависит от степени перегрузки железом. Однако не только избыточное депонирование железа в печени предопределяет развитие цирроза. Установлено, что этот процесс зависит также от внешних (модифицируемых) и генетических (немодифицируемых) факторов (табл. 4).

#### Внешние факторы, способствующие прогрессированию поражения печени при гемохроматозе

- Алкоголь +++ (> 60 г этанола в стуки повышают риск развития цирроза печени в 9 раз).
- Стеатоз печени: по результатам двух исследований ±, вероятно +.
- Вирус гепатита С ±, вероятно +.
- Другие (лекарства).

Доказано, что у пациентов с гемохроматозом, злоупотребляющих *алкоголем*, отмечается ускорение темпов прогрессирования поражения печени. Прием более 60 г (в пересчете на чистый этанол) алкоголя в сутки ассоциируется со значительным ростом частоты развития цирроза у пациентов с гемохроматозом (61,1% против 7% среди лиц, не употребляющих алкоголь); при этом среднее значение HIC,

Таблица 4. Генетические факторы, способствующие прогрессированию поражения печени при гемохроматозе

Пол	Мужской пол +++ (независимо от HIC* и употребления алкоголя)
Генетический полиморфизм	Профиброгенные цитокины:  ТGFβ1 +  TNFα ±  Ренин-ангиотензиновая система ±  Провоспалительные цитокины  Моноцитарный хемотоксический протеин 1-го типа (MCP-1)?
Оксидативное воздействие	Генетический полиморфизм антиоксидантных ферментов? Глутатион-S-трансфераза-P1 (GSTP1) — ассоциируется с криптогенным циррозом + НГХ Миелопероксидаза (МРО) SNP как промотор(?) цирроза при НГХ? (активация (?) звездчатых клеток печени?)

Примечание: \*НІС — концентрация железа в печени

при котором развивается цирроз у пьющих, ниже по сравнению с непьющими. Показано, что среди пьющих пациентов цирроз развивается в более молодом возрасте. Это объясняется тем, что алкоголь и избыточное железо ускоряют процессы свободнорадикального окисления. Результаты экспериментальных исследований подтверждают кумулятивные эффекты обоих факторов [2, 4].

Влияние *стеатоза* печени на прогрессию фиброза при гемохроматозе было показано в исследовании с участием 214 пациентов, гомозиготных по мутации C282Y, которым была проведена биопсия печени. Выявлена достоверная связь между гистологически верифицированным стеатозом до начала проведения флеботомий и наличием фиброза в печени [3].

Изучение большой когорты пациентов с вирусным гепатитом С показало, что обнаружение у них НFЕ-мутации было ассоциировано с мостовидным фиброзом или циррозом, что подтверждает участие гена наследственного гемохроматоза в прогрессировании фиброза печени. Кроме того, при комбинации гемохроматоза с вирусным гепатитом С развитие цирроза печени наблюдается в значительно более молодом возрасте. Вероятно, синергическое взаимодействие вируса гепатита С и HFЕ-мутации влияет на прогрессирование поражения печени при гемохроматозе [6].

Мужской пол относится к независимым факторам риска развития фиброза и цирроза печени при гемохроматозе. Если раньше считалось, что это обстоятельство обусловлено большей степенью перегрузки железом у мужчин, то в настоящее время имеются сведения о том, что риск развития фиброза печени у мужчин выше даже при условии идентичного между полами уровня НІС и употребления алкоголя [4].

Роль профиброгенного действия *цитокинов* (ТGF $\beta$ -1, TNF- $\alpha$ ) в развитии фиброза печени при гемохроматозе продолжает активно изучаться. Цитокины регулируют воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов и модулируют фиброгенез в печени как *in vivo*, так и *in vitro* (см. табл. 4). Имеются единичные сообщения о генетическом полиморфизме профиброгенных и провоспалительных цитокинов при гемохроматозе [5].

Продолжается изучение токсического действия избыточного накопления железа на гепатоциты вследствие образования свободных радикалов. Предполагается, что генетический полиморфизм антиоксидантных энзимов (глутатион-S-трансфераза-P1. миелопероксиаза) участвует в прогрессировании фиброза печени при гемохроматозе. Также показано, что генетический полиморфизм антиоксидантных энзимов имеет фенотипические проявления. Так, у гомозигот C282Y мутация гена глутатион-трансферазы в 105-м кодоне, которая приводит к снижению функциональной активности фермента, значительно чаще встречается среди лиц с признаками цирроза печени по сравнению с лицами, свободными от данной патологии [8].

#### Клинические особенности

Гемохроматоз — полисиндромное заболевание, клинические проявления которого не являются специфичными.

Наличие клинических признаков гемохроматоза тесно сопряжено со степенью накопления железа в тканях. Критической является концентрация железа, превышающая норму более чем в 10—20 раз. Чаще это происходит после 30—40 лет. У мужчин заболевание проявляется в более молодом возрасте, чем у женщин [8].

Выделяют 4 стадии клинического течения гемохроматоза.

- 1. Латентная без наличия синдрома перегрузки железом.
- 2. Бессимптомная перегрузка железом.
- 3. Синдром перегрузки железом с ранними проявлениями.
- 4. Синдром перегрузки железом с поражением органовмищеней

Как правило, начало болезни — постепенное. В течение многих лет преобладают жалобы на выраженную слабость, утомляемость, похудение, снижение половой функции у мужчин, редко — боль в правом подреберье, суставах, сухость и атрофические изменения кожи, атрофия яичек. При обследовании часто отмечаются гиперпигментация кожных покровов, гепатомегалия. Для развернутой стадии гемохроматоза характерна классическая триада — пигментация кожи и слизистых оболочек, цирроз печени и сахарный диабет с возможным поражением сердца, других органов эндокринной системы, суставов. У пациентов с гемохроматозом отмечается повышенная склонность к различным инфекциям (в том числе микроорганизмам, редко поражающим здоровых людей, — Yersinia enterocolitica и Vibrio vulnificus). Абсцессы печени и бактериемия, вызванные Yersinia enterocolittca или Y.pseudotuberculosis могут являться маркером гемохроматоза [7].

Несмотря на полиморфность гемохроматоза, поражение печени встречается в 100% случаев, которое может регистрироваться как при случайном обследовании по поводу повышения уровня трансаминаз, так и при дебюте портальной гипертензии на фоне уже сформировавшегося цирроза печени. Естественное течение гемохроматоза предполагает формирование цирроза печени практически у всех пациентов. Наличие признаков печеночной недостаточности свидетельствует о развитии цирроза печени в терминальной стадии гемохроматоза. Спленомегалия выявляется у 25—50% больных гемохроматозом. Еще одной важной особенностью цирроза печени при гемохроматозе является удовлетворительная синтетическая функция печени в течение многих лет.

У большинства пациентов гемохроматозом встречается поражение кожи в виде гиперпигментации — меланодермии, степень проявления которой зависит от давности заболевания. Цвет кожи может быть серовато-коричневым, бурым, серым, что обусловлено отложением в ней пигментов меланина и гемосидерина. Меланодермия выражена на открытых участках кожи, в подмышечных, паховых областях и в области промежности. Кожа блестящая, сухая. Возможно наличие пигментации слизистой оболочки и сетчатки глаз.

Если у пациента с клиникой гемохроматоза имеются приступы сердцебиения, аритмии, признаков сердечной недостаточности, резистентной к гликозидам, следует предположить у него поражение сердца. Чаще всего такая симптоматика встречается в молодом возрасте. Именно тяжелая кардиомиопатия вследствие отложения гемосидерина в миокардиоцитах является основной причиной смерти в молодом возрасте.

Характерными признаками гемохроматоза являются сахарный диабет и дисфункция половых желез. Развитие сахарного диабета связывают с фиброзом поджелудочной железы, что проявляется высокой частотой вторичной инсулинозависимости. Сахарный диабет встречается у пациентов с гемохроматозом в 25—75% случаев. Нарушение экзокринной функции поджелудочной железы приводит к синдрому мальабсорбции (потеря массы тела, диарея, стеаторея).

Вследствие накопления железа в передней доле гипофиза с последующим развитием фиброза у 50% больных гемохромтозом развивается гипогонадизм, который клинически проявляется у мужчин атрофией яичек, снижением полового влечения, импотенцией, облысением или оволосением по женскому типу, гинекомастией и нарушением роста. У женщин вследствие атрофии яичников нарушается менструальный цикл, могут наблюдаться аменорея и бесплодие. Реже обнаруживаются явления гипотиреоза и гипокортицизм. Гипокортицизм вызывает резкую слабость, гипотензию, уменьшение выделения 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов с мочой.

У 40% пациентов с гемохроматозом отмечаются упорные артралгии с локализацией патологического процесса в пястно-фаланговых суставах, реже — коленных, тазобедренных, локтевых. Рентгенологически определяется выраженный остеопороз, субхондральный склероз, неравномерное сужение суставной щели, деформирующий артроз.

Многообразие клинических проявлений гемохроматоза затрудняет диагностику заболевания на ранних стадиях. Наличие яркой клинической симптоматики является уже следствием необратимой полиорганной недостаточности с присоединением осложнений (печеночная или диабетическая кома, сердечная недостаточность, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, гепатоцеллюлярная карцинома), которые могут стать причиной фатального исхода.

#### Диагностика

В диагностике гемохроматоза помогает наличие доказательств случаев заболевания у нескольких членов одной семьи, повышенное содержание железа в сыворотке крови, наличие множественных органных поражений [5].

Повышение уровня аминотрансфераз, отклонения показателей обмена железа, гипергликемия, порфиринурия наряду с клиническими симптомами позволяют предположить гемохроматоз. При развитии цирроза печени у пациентов с гемохроматозом обнаруживаются положительные осадочные пробы и диспротеинемия без заметного цитолиза и холестаза. О перегрузке железом свидетельствуют изменения процента насыщения трансферрина железом (> 45%); общей железосвязывающей способности сыворотки крови (< 28 мкмоль/л); уровня ферритина (у мужчин > 300 мкг/л, у женщин > 200 мкг/л) [7].

Ранним проявлением гемохроматоза является повышение процента насыщения трансферрина (Тф%). Определение показателя Тф% является наиболее доступным скрининговым тестом на наличие перегрузки железом. Если Тф% > 45%, то следующей ступенью является генетическое тестирование на наличие мутаций C282Y/H63D. Если же пациент является гомозиготным носителем C282Y или сложным гетерозиготным носителем C282Y/H63D, диагноз НГХ можно считать установленным. Для верификации диагноза в этих случаях не требуется проведение биопсии печени.

Наиболее чувствительным диагностическим тестом считается уровень ферритина (Фр) в сыворотке крови. Концентрация ферритина в плазме крови очень низкая по сравнению с печенью, но напрямую зависит от общего запаса железа в организме. При гемохроматозе уровень сывороточного Фр повышается более 200—300 нг/мл, а при тяжелой перегрузке железом может превышать 1000 нг/мл [5, 7].

Важное диагностическое значение имеют результаты серологического и молекулярно-генетического методов



исследования. Это HLA-типирование, выявление антигенов HLA A1, A3, B7, B8, B12, B14, B35 и ПЦР-диагностика мутаций гена гемохроматоза (HFE-C282Y, HFE-H63D, HFE-S65C). Проведение молекулярно-генетического анализа позволяет подтвердить наследственную природу гемохроматоза и исключить вторичный характер перегрузки железом. Диагноз НГХ устанавливают при наличии гомозиготных мутаций гена HFE (C282Y или H63D) или при выявлении сложных гетерозигот (сочетания гетерозиготных мутаций C282Y и H63D) у больных с признаками перегрузки железом. Изолированные гетерозиготные мутации C282Y и H63D встречаются в популяции здоровых людей с частотой 10,6% и 23,4% случаев соответственно, что не является основанием для диагностики заболевания [2].

В случае отсутствия мутаций по HFE, наличия гепатомегалии, увеличения содержания печеночных трансаминаз в сыворотке крови — для верификации диагноза необходимо провести пункционную биопсию печени с последующим морфологическим исследованием биоптата и окраской по Перлсу на содержание железа в гепатоцитах.

Схема диагностика гемохроматоза представлена на рисунке.

#### Лечение

Пациентам с гемохроматозом рекомендуется ограничить потребление продуктов, богатых железом (мясо, мясные продукты) и витамином С, исключить из рациона алкоголь. Наряду с этим целесообразно избегать употребления сырой рыбы ввиду опасности фатальной инфекции *V.vulnificus*.

Терапия пациентов с гемохроматозом включает проведение флеботомий, терапию хелаторами железа и трансплантацию печени. Своевременно начатое лечение способствует замедлению прогрессирования заболевания,



Рисунок. Алгоритм диагностики гемохроматоза (адапт. из L.E. Powell , 2008)

в результате улучшается качество и увеличивается продолжительность жизни больных.

Показаниями к началу лечения являются верифицированный диагноз гемохроматоза при наличии клинических симптомов, а также бессимптомное повышение уровня сывороточного ферритина  $\geq 200$  мкг/л у женщин до менопаузы и  $\geq 300$  мкг/л у мужчин и у женщин в постменопаузальный период [7].

Регулярные кровопускания (флеботомии) на сегодняшний день считаются самым эффективным и безопасным методом лечения гемохроматоза. Первоначально удаляют по 500 мл крови еженедельно до достижения уровня ферритина ≤ 50 мкг/л и процента насыщения ферритина железом ≤ 30% с регулярной оценкой уровня гемоглобина и гематокрита крови, исследованием уровня сывороточного ферритина после удаления каждых 1−2 г железа (1 г железа удаляется за 4 сеанса флеботомии). Согласно рекомендациям Американской ассоциации заболеваний печени снижение гематокрита после каждого сеанса флеботомии не должно превышать 20%. Учитывая, что лечение носит пожизненный характер, дальнейшие флеботомии проводятся 4−6 раз в год до поддержания уровня ферритина ≤ 50 мкг/л [2, 7].

Как правило, переносимость флеботомий удовлетворительная. Наиболее частые побочные эффекты — явления астенического и диспепсического синдромов, что связано с уменьшением объема циркулирующей крови. С целью предотвращения развития гиповолемии (артериальная гипотензия, тахикардия, увеличение частоты дыхания, головокружение) рекомендуется употреблять достаточное количество жидкости (около 2 л) до и после проведения процедуры, а также воздерживаться от употребления алкоголя и кофеина. Реже возникают гематомы в месте инъекции, судороги скелетных мышц, анемия.

Эффективность лечения оценивают по динамике клинико-лабораторных показателей — уменьшению астенического синдрома, гепатомегалии, декомпенсации углеводного обмена, гиперферментемии, пигментации кожи. При этом цирроз печени, деструктивные артриты, инсулинозависимый сахарный диабет остаются потенциально необратимыми.

Еще одним методом коррекции гемохроматоза является прием препарата десферал (дефероксамин). Препарат образует комплекс с железом, освободившимся из ферритина и гемосидерина, и выводит его с мочой. Десферал не связывает железо в гемоглобине, миоглобине, трансферрине и железосодержащих ферментах. Препарат назначают в 10% растворе (25-50 мг/кг в сутки) внутримышечно, подкожно или внутривенно, капельно. Длительность курса 20-40 дней. Однако период полураспада данного препарата составляет 10 минут, что требует медленного введения: внутривенно в виде 3-4-часовых инфузий или подкожно, предпочтительно в виде 12-часовых или круглосуточных инфузий с помощью специальных помп. Одновременно проводят традиционное лечение цирроза печени, сахарного диабета, сердечной недостаточности. По сравнению с кровопусканием десферал выводит в 10 раз меньше железа и обладает значительным количеством побочных реакций (аллергические реакции, артериальная гипотензия, судороги, диспептические явления, тромбоцитопения, снижение остроты зрения). Исходя из этого, терапия хелирующими препаратами (десферал) показана только при невозможности проведения кровопусканий, пациентам с анемией, при поражении сердца (для ускорения выведения железа), гипоальбуминемии.

Среди новых комплексообразующих лекарственных средств — деферазирокс в дозе 20 мг/кг в сутки [6, 7].

Единственным методом лечения для пациентов с терминальными стадиями развития гемохроматоза при наличии декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (при условии ее резектабельности) является ортотопическая трансплантация печени (ОТП). Результаты ОТП у пациентов с гемохроматозом по сравнению с ОТП по поводу других заболеваний печени свидетельствуют о меньшем проценте выживаемости. Самыми частыми причинами смерти пациентов с гемохроматозом после ОТП являются грибковые инфекции и сердечная недостаточность.

В последние годы обсуждается возможность применения генетических методов лечения пациентов с гемохроматозом. На стадии клинических испытаний находятся препараты, которые ингибируют экспрессию гена белка DMT-1 в энтероцитах, экспрессию гена ферропортина, экспрессию немутантного гена белка HFE в энтероцитах и усиливают экспрессию железорегуляторного пептида гепсидина в печени [2, 6].

Прогноз для жизни у пациентов, которым была проведена ранняя диагностики гемохроматоза и своевременные флеботомии, благоприятный. Продолжительность жизни больных не отличается от продолжительности жизни лиц, не страдающих гемохроматозом. В случаях поздней диагностики заболевания, при наличии цирроза печени, кардиомиопатии, сахарного лиабета прогноз определяется тяжестью течения этих необратимых осложнений. Пятилетняя выживаемость пациентов с гемохроматозом составляет до 93-72% (18% в отсутствие лечения), 10-летняя выживаемость — до 77—47% (0—6% в отсутствие лечения) [1].

В заключении хотелось бы отметить, что гемохроматоз относится к заболеваниям, при которых относительно несложно выявить генетический дефект, несмотря на то, что существуют генетические факторы, роль которых еще до конца не изучена. Это заболевание отличает клиническая изменчивость, что является пока необъяснимым фактом и продолжает оставаться предметом дискуссий. Биохимические изменения, отражающие нарушения метаболизма железа, чаще специфичны для лиц мужского пола и гораздо реже трансформируются в тяжелую форму заболевания с формированием пирроза печени. Понимание механизмов развития заболевания, выделение факторов риска его прогрессирования позволит в скором будущем разработать более эффективные методы ранней диагностики, а значит — предотвратить развитие осложнений, которые не только снижают качество жизни пациентов, но и приводят к необратимым последствиям.

#### Литература

- 1. Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population// N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P 1769—1778.
- 2. Allen K.J., Gurrin L.C., Costantine C.C. et al. Iron-overloadrelated disease in HFE hereditary hemochromatosis// N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358 (3). — P. 221—230.
- 3. Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Steatosis as a cofactor in other liver diseases: hepatitis C virus, alcohol, hemochromatosis, and others// Clin. Liver Dis. -2007. - Vol. 14. - P. 173–189.
- 4. Fletcher L.M., Dixon J.L., Purdie D.M. et al. Excess alcohol greatly increase the prevalens of cirrhosis in hereditary hemochromatosis// Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 8–289.
- 5. Powell L.W., Dixon J.L., Ramm G.A. et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history// Arch Intern. Med. — 2006. — Vol. 166. — P. 294—301.
- 6. Powell L.E. New developments in hereditary hemochromatosis// Ces. a Slov.Gastroent. and Hepatology. 2008. -(Suppl. 2). — P. 67—70.
- 7. Tavill A.S. American for the Study of Liver D, American College of G., American Gastroenterological F. Diagnosis and managment of hemochromatosis// Hepatology. — 2001. — Vol. 33. — P. 1321–1328.
- 8. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы// Фарматека. — 2008. — № 13. — C. 54-61.

#### дайджест

#### дайджест

#### дайджест

#### Загрязнение воздуха — причина развития аппендицита

В ходе нового исследования, проведенного учеными из Университета Калгари, Университета Торонто и здравоохранения Канады, результаты которого были опубликованы в CMAJ (Canadian Medical Association Journal), был сделан неожиданный вывод — загрязнение воздуха может быть причиной развития аппендицита у взрослых людей.

В исследовании приняли участие 5191 взрослый человек, место проведения — Калгари (Канада). Из поступивших 52% пациентов были госпитализированы в период между апрелем и сентябрем, т.е. в самые теплые месяцы года в Канаде, в течение которых люди с большей вероятностью находятся на свежем воздухе.

Основная теория возникновения аппендицита струкция входа в аппендикс, однако эта теория не объясняет тенденцию распространения заболевания в развитых и развивающихся странах. Количество случаев аппендицита резко возросло в промышленно развитых странах в XIX и начале XX века, их уменьшение в середине и конце XX века совпало с появлением закона об улучшении качества воздуха. Частота аппендицита увеличивается в развивающихся странах, как только они становятся промышленно более развитыми.

Используя данные о загрязнении воздуха и окружающей среды в Калгари, исследователи определили уровни озона, двуокиси азота и других переносимых по воздуху загрязняющих веществ с учетом влияния температуры среды. Была обнаружена связь между высоким уровнем содержания озона и двуокиси азота в воздухе и заболеваемостью аппендицитом. Также было установлено, что мужчины более подвержены данному заболеванию, чем женщины. «Возможно, мужчины более чувствительны к воздействию загрязненного воздуха, поскольку больше времени работают вне помещений», — предположил доктор Gilaad Kaplan из Университета Калгари.

Остается неясным, каким образом загрязнение воздуха может увеличить риск развития аппендицита, однако авторы полагают, что загрязняющие вещества могут вызывать воспалительные реакции. Для определения связующего звена необходимо проведение дальнейших исследований.

http://www.medicalnewstoday.com