

## содержание

### ТРАВМАТОЛОГИЯ

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Черепно-мозговая травма: сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування |    |
| <i>Є.Г. Педаченко</i> .....                                                                         | 5  |
| Холодовая травма, отморожения                                                                       |    |
| <i>С.В. Слесаренко, Г.П. Козинец</i> .....                                                          | 9  |
| Эффективность применения Аписартрона при заболеваниях поясничного отдела позвоночника               |    |
| <i>Н.В. Морозов, Р.Н. Амбарцумов</i> .....                                                          | 15 |

### АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Наропин (ропивакаин) в лечении боли: идеальный выбор?                                                                                        |    |
| <i>А.М. Овечкин, А.В. Гнездилов</i> .....                                                                                                    | 20 |
| Асиметрична спінальна анестезія для анестезіологічного забезпечення артроскопії колінного суглоба                                            |    |
| <i>С.М. Бишовець, Ю.І. Марухно, А.П. Сидоренко, Д.О. Дзюба</i> .....                                                                         | 27 |
| Применение методики гипотензивной эпидуральной анестезии с аугментацией адреналином при протезировании коленного сустава: клинический случай |    |
| <i>Д.Л. Мищенко, М. Raffl, G. Pauser</i>                                                                                                     |    |
| Use of epinephrine augmented hypotensive epidural anaesthesia for total left knee arthroplasty: case report                                  |    |
| <i>Dr.D.L. Mishchenko, Dr.M. Raffl, Prof.Dr.G. Pauser</i> .....                                                                              | 30 |

### ХИРУРГИЯ

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Синдром діабетичної стопи: сучасні методи діагностики та лікування |    |
| <i>О.А. Галушко</i> .....                                          | 34 |

### ИНФЕКТОЛОГИЯ

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Клинические практические рекомендации по лечению кандидамикоза.                     |    |
| Дополнения Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) за 2009 год ..... | 43 |

### АНГИОЛОГИЯ

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Лечение ишемического инсульта                           |    |
| <i>В.И. Скворцова, Н.А. Шамалов, М.К. Бодухов</i> ..... | 70 |

### ТОКСИКОЛОГИЯ

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Інтоксикації марганцем     |    |
| <i>В.С. Ткачишин</i> ..... | 74 |

### ДАЙДЖЕСТ

|                                                                                                                                                                |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США предупреждает о нежелательном взаимодействии клопидогреля и омепразола ..... | 8 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## анонс



### Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України»

#### Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції  
**«ХОЗЛ — шляхи оптимізації, профілактики, діагностики, лікування і реабілітації»**, яка відбудеться на базі ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України»  
**18 березня 2010 р.**

Науково-практична конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозіумів та конференцій, які проводяться у 2010 році.

Учасники конференції отримають сертифікати.

**Початок реєстрації** делегатів конференції — о 9.00.

**Відкриття** конференції — о 10.00.

#### Контактні телефони:

275-93-11

270-35-59 — професор Гаврисюк Володимир Костянтинович

270-35-61 — професор Дзюблик Олександр Ярославович

## 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

### Дзюк 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

### Шунык 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**  
Татьяна Артюнина

**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 Соломенная  
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 26.02.2010**  
**Печать — ООО «Издательский дом**  
**«Аванпост-Прим».**  
**03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.**

**Тираж 12 000 экз.**

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

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



Є.Г. Педаченко,  
ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова АМН України», м. Київ

# Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування

**Ч**ерепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Травматичні пошкодження черепа та головного мозку складають 30–40% усіх травм і займають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно у світі отримують ЧМТ понад 10 млн осіб, 250–300 тис із цих випадків завершуються летально. В Україні частота ЧМТ щорічно становить у різних регіонах від 2,3 до 6 випадків (в середньому 4–4,2) на 1000 населення (Є.Г. Педаченко, А.М. Морозов). Щорічно в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис громадян (І.П. Шлапак та співавт.), тобто смертність становить 2,4 випадку на 10 тис населення (в США — 1,8–2,2).

## Клінічна класифікація

Згідно з сучасною клінічною класифікацією виділяють сім видів черепно-мозкової травми: струс мозку, забої мозку легкого, середнього та важкого ступеня, дифузне аксональне пошкодження мозку та стиснення мозку на фоні його забою (гострі внутрішньочерепні гематоми, гідроми, вдавнені переломи кісток склепіння черепа) або без забою (хронічні субдуральні гематоми, гідроми).

**Струс** — найбільш поширений (до 75% у структурі всіх ЧМТ) вид травматичного ураження головного мозку. Струс мозку не супроводжується макроскопічними та світлооптичними змінами мозкової речовини, однак при ньому мають місце зміни на клітинному та субклітинному рівнях, насамперед — клітинних мембран, синапсів, а також енергозабезпечуючих систем нейрона.

Струс мозку характеризується короткочасним (до кількох хвилин) порушенням чи втратою свідомості, загально-мозковою (головний біль, нудота, блювота), вегетативною (лабільність пульсу, кров'яного тиску, гіпергідроз), а також нестійкою вогнищевою симптоматикою (спонтанний ністагм, асиметрія мимічних м'язів тощо). Постійними ознаками є посилення головного болю при рухах очними яблуками (синдром Гуревича–Мана), ослаблення акту конвергенції (синдром Седана). При струсі головного мозку відсутні переломи кісток черепа та субарахноїдальні крововиливи.

**Забої головного мозку** супроводжуються макроскопічними змінами мозкової речовини різного ступеня. При цьому виділяють вогнищеві забої мозку і так зване дифузне аксональне пошкодження головного мозку.

Структурною основою останнього є гостра первинна дегенерація аксонів, переважно підкорково-стовбурових відділів мозку, з витоком аксоплазми і утворенням аксональних «куль».

Клінічні прояви забоїв мозку **легкого ступеня** мають спільні ознаки зі струсом мозку. На відміну від останнього при забоях мозку спостерігаються переломи кісток черепа та субарахноїдальні крововиливи, що є безсумнівним критерієм забою головного мозку і в багатьох випадках — основною диференціально-діагностичною його ознакою. На відміну від струсу мозку майже в половині випадків забоїв легкого ступеня комп'ютерна томографія (КТ) виявляє вогнища зниженої щільності мозкової речовини.

При забоях мозку **середнього ступеня** свідомість після травми втрачається на значно довший термін (до 4–6 год). У неврологічному статусі переважає вогнищева симптоматика (виражені розлади рухової, чутливої діяльності, порушення мови тощо). Закономірно спостерігаються переломи кісток склепіння та основи черепа, поширені субарахноїдальні крововиливи. За допомогою КТ у більшості (80–85%) випадків діагностують вогнища підвищеної чи гетерогенної щільності мозкової речовини — вогнища геморагічного забою головного мозку.

Забої мозку **важкого ступеня** супроводжуються втратою свідомості на строк від декількох діб до тижнів після травми. Характерною їх рисою є вираженість симптомів ураження стовбура мозку із порушенням життєво важливих функцій. При КТ знаходять багатовогнищеві пошкодження мозкової речовини, крововиливи у шлуночки та стовбур мозку.

**Дифузні аксональні пошкодження** головного мозку спостерігаються переважно в осіб молодого віку, які постраждали у дорожньо-транспортних пригодах. Клінічні ознаки подібні до тих, що спостерігаються при забоях важкого ступеня. Однак, на відміну від останніх, при комп'ютерній чи магнітно-резонансній томографії знаходять мінімальні структурні зміни речовини мозку, як правило — невеликі крововиливи в підкорковій структурі.

**Стиснення головного мозку** супроводжується появою чи поглибленням порушеної після травми свідомості, а також загально-мозкових (головний біль, нудота, блювота, брадикардія), вогнищевих (мідріаз, геміпарез, вогнищеві судоми) та стовбурових симптомів.

Тяжкість стану хворого із ЧМТ у більшості країн світу визначається за шкалою коми Глазго (таблиця). Шкала

Таблиця. Шкала коми Глазго

| Група | Параметри                                  | Бали |
|-------|--------------------------------------------|------|
| А     | <b>Відкривання очей:</b>                   |      |
|       | спонтанне                                  | 4    |
|       | на звернення                               | 3    |
|       | на біль                                    | 2    |
|       | відсутнє при будь-яких подразненнях        | 1    |
| В     | <b>Рухова реакція:</b>                     |      |
|       | виконує всі команди                        | 6    |
|       | локалізує больовий подразник               | 5    |
|       | відсмикує руку чи ногу у відповідь на біль | 4    |
|       | на дотик реагує патологічним згинанням     | 3    |
|       | на дотик реагує патологічним розгинанням   | 2    |
|       | реакція відсутня                           | 1    |
| С     | <b>Словесна реакція:</b>                   |      |
|       | повний мовний контакт                      | 5    |
|       | мовлення сплутане                          | 4    |
|       | окремі слова                               | 3    |
|       | нерозбірливі звуки                         | 2    |
|       | відсутня                                   | 1    |

коми Глазго (ШКГ) оцінює стан хворого за сумою балів на основі трьох параметрів: відкривання очей (від 1 до 4 балів), рухова реакція (1–6 балів), словесна реакція (1–5 балів).

ЧМТ визнається як легка при сумі балів 13–15, середньої тяжкості — 9–12, тяжка — 3–8 балів.

Така уніфікація дозволила виробити єдині підходи до побудови диференційованого лікувально-діагностичного комплексу залежно від тяжкості стану хворого, а також оцінити ефективність лікування ЧМТ в тому чи іншому лікувальному закладі. Зокрема, визначені середньостатистичні показники летальності залежно від тяжкості ЧМТ (G.M. Teasdale): при 15 балах за ШКГ летальність не повинна перевищувати 1%, при 13–14 балах — 3–5%, при 9–12 балах — 9%, при 3–8 балах — 35–40%.

### Діагностика та лікування

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 24.11.1994 р. № 295 «Про заходи щодо поліпшення організації та підвищення якості нейрохірургічної допомоги населенню України» всі хворі з гострою ЧМТ, незалежно від її тяжкості, підлягають обстеженню в нейрохірургічних якнайкраще оснащених стаціонарах. За даними обстеження вирішується питання щодо подальшого лікування постраждалих у неврологічному чи нейрохірургічному стаціонарі.

Результати лікування тяжких черепно-мозкових ушкоджень визначаються своєчасністю надання медичної допомоги на догоспітальному етапі, а також своєчасною госпіталізацією хворих у спеціалізовані нейрохірургічні відділення.

Основне завдання догоспітального етапу (якнайшвидше довести потерпілого із тяжкою ЧМТ живим до стаціонара) виконується здебільшого особами, які не мають елементарної медичної підготовки. За даними проведеного епідеміологічного дослідження у 1983 р. у різних регіонах України на догоспітальному етапі загинуло 7,5 особи на 1000 потерпілих. Цей показник суттєво не змінився. Так, у 1995–1996 рр. на догоспітальному етапі загинуло 7,3–7,8 людини на 1000 потерпілих (середні європейські показники — 3–4) із ЧМТ. Основною причиною смерті хворих були несумісні з життям пошкодження головного мозку, а також травматичний шок (співвідношення 1:1).

Суттєве значення має якість надання медичної допомоги на місці пригоди (забезпечення прохідності верхніх

дихальних шляхів, зупинка зовнішньої кровотечі, іммобілізація, введення знеболюючих препаратів). В окрузі Сан-Дієго (штат Каліфорнія, США) на фоні неухильного росту чисельності населення показник смертельних наслідків у результаті ЧМТ з 1980 до 1982 р. знизився на 24%, що пов'язують із введенням обов'язкової підготовки водіїв щодо надання первинної медичної допомоги (M.R. Klauber та співавт.).

В Україні потерпілих із гострою ЧМТ, як правило, доставляють у лікувальні заклади, що не мають у штатному розкладі лікаря-нейрохірурга і відповідних інструментальних можливостей для уточнення характеру черепно-мозкового пошкодження. В цілому по Україні в спеціалізовані нейрохірургічні (нейротравматологічні) відділення доставляють лише 1/4 потерпілих із гострою ЧМТ (Є.Г. Педаченко, А.М. Морозов). Переважну більшість хворих, особливо в сільській місцевості (на яку припадає 1/3 всіх ЧМТ), госпіталізують у загальнохірургічні, травматологічні та неврологічні стаціонари.

Такі організаційні проблеми, пов'язані з ЧМТ, характерні для всіх регіонів колишнього Радянського Союзу. За даними Республіканського центру нейрохірургії Узбекистану значну кількість хворих із тяжкою ЧМТ госпіталізують у непрофільні стаціонари, де діагноз, як правило, не встановлюють (М.Х. Кариев). Зазначено, що несприятливі результати лікування зумовлені виникненням тяжких ускладнень і незворотних змін у головному мозку внаслідок неповноцінного надання допомоги у гострий період. Автор вважає доцільним транспортування хворих у спеціалізований центр в умовах проведення штучної вентиляції легенів.

Навіть у містах, які мають розгалужену мережу нейрохірургічних стаціонарів (наприклад, у Москві), велика кількість потерпілих із гострою ЧМТ через різні обставини потрапляють у непрофільні стаціонари, де помилки діагностики внутрішньочерепних гематом досягають 24,1%, а оперативні втручання у 21,5–24,6% випадків проводяться нерадикально (М.С. Гельфенбейн і співавт.). У 1994 р. співробітниками Науково-дослідного інституту невідкладної допомоги імені М.В. Скліфосовського були проведені повторні втручання 46 хворим, які знаходилися у непрофільних стаціонарах. Післяопераційна летальність становила 80%. У 1996 р. вони реоперували 69 потерпілих при летальності 79%.

Аналіз організації медичної допомоги дітям із ЧМТ у Санкт-Петербурзі (Н.А. Гридасова, Э.В. Лебедев) виявив суттєві недоліки. До них, зокрема, належить неякісне обстеження потерпілих у травмпунктах і приймальних відділеннях дитячих лікарень. Чергові лікарі недооцінюють тяжкість стану хворих. Лікарі дитячих закладів, поліклінік, травмпунктів і невідкладної допомоги недостатньо підготовлені з нейротравматології. Були випадки необґрунтованих відмов від госпіталізації, особливо при так званій легкій ЧМТ.

Досягнення в лікуванні тяжкої ЧМТ практично не вплинули на рівень роботи центральних районних лікарень (ЦРЛ) і регіональних непрофільних стаціонарів. Аналіз діяльності 18 травматологічних відділень ЦРЛ Московської області, проведений Московським обласним науково-дослідним клінічним інститутом і Інститутом нейрохірургії імені М.М. Бурденка РАМН (Б.А. Філіппов і співавт.), виявив причини такої ситуації. Умовно їх поділяють на об'єктивні (відсутність КТ, затримки при евакуації потерпілих) та суб'єктивні (ігнорування сучасної



класифікації ЧМТ, штучне зниження показників летальності, розбіжності в методиках ведення хворих тощо).

За даними Х.С. Умарової та співавторів, у 21% випадків хворих із травматичним стисненням головного мозку направляють у непрофільні стаціонари. Більшість потерпілих (96,1%) там і помирає.

Результати досліджень, проведених в Удмуртській республіці, переконливо показали, що навіть багатопрофільні центри, розташовані окремо від нейрохірургічних стаціонарів, не можуть досить ефективно вирішувати проблему надання екстреної нейрохірургічної допомоги і лікування при ЧМТ (Ю.М. Гербер і співавт.).

Клініко-епідеміологічні дослідження, проведені у всіх районах Вінницької області за один рік, продемонстрували, що кожен п'ятий виклик лікаря-нейрохірурга ЦРЛ з приводу гострої ЧМТ був необґрунтованим, а кожен десятий виклик з приводу травматичного стиснення головного мозку — запізнитим. Операцію виконували у фазі грубої клінічної декомпенсації (Є.Г. Педаченко і співавт.).

Трагічні наслідки лікування потерпілих із гострою тяжкою ЧМТ у непрофільних стаціонарах дали підстави сформулювати такі заходи надання першої госпітальної допомоги:

- провести рентгенографію черепа, при дорожньо-транспортних пригодах, падіннях із висоти — шийного відділу хребетного стовпа, груднини, таза, за показаннями — трубчастих кісток;
- виключити пневмо- і гемоторакс, внутрішньочеревну кровотечу, пошкодження внутрішніх органів, кісткового скелета;
- нейрохірургічне втручання виконувати лише за життєвими показаннями;
- переводити хворого за відсутності вітальних порушень (6–12 балів за ШКГ) у нейрохірургічний стаціонар у супроводі лікаря-анестезіолога. Останній захід обґрунтований статистично. Ризик розвитку внутрішньочерепної гематоми при переломах кісток черепа при 15 балах за ШКГ становить 1:100, при 9–12 балах — 1:15, при 3–8 балах — 1:8 (G.M. Teasdale).

Не викликає сумнівів той факт, що кращих результатів лікування при гострій ЧМТ вдається досягти у спеціалізованих закладах.

Сучасний рівень розвитку медицини та організації невідкладної допомоги зумовив жорсткі умови функціонування відділення, яке приймає хворих із ЧМТ. обов'язковими умовами є цілодобове чергування лікаря-нейрохірурга і цілодобова можливість проведення комп'ютерної томографії. У разі невиконання цих двох умов відділення не може бути сертифіковане як таке, що надає невідкладну допомогу хворим із ЧМТ.

У ході численних досліджень доведено взаємозв'язок між наслідками тяжкої ЧМТ, що супроводжується стисненням головного мозку, і термінами оперативного втручання. За даними K. Haselberger і співавторів, якщо інтервал часу між розвитком коматозного стану при гострій субдуральній гематомі й хірургічним втручанням перевищив 2 години, летальність збільшується з 45 до 80%, а частка позитивних результатів зменшується з 32 до 4%.

Близько третини летальних наслідків, за даними A. Ramadan і співавторів, припадає на хворих, які після

травми були доступні контакту і не повинні були померти. У таких випадках однією з основних причин несприятливого наслідку була пізня діагностика і пізній початок проведення лікувальних заходів.

Успіх лікування хворих із ЧМТ, незалежно від її клінічної форми, полягає у своєчасній діагностиці черепно-мозкового ушкодження.

Згідно з Тимчасовими галузевими уніфікованими стандартами медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України (наказ МОЗ України від 27.07.1998 р. № 226) у гострий період ЧМТ визнана необхідність проведення такого діагностичного комплексу: неврологічний та соматичний огляд, КТ (за наявності такої можливості), краніографія, ехоенцефалоскопія, поперекова пункція з визначенням лікворного тиску (за відсутності протипоказань — вітальних порушень). За відсутності можливості проведення КТ з урахуванням показань застосовують церебральну ангіографію та пошукові фрезьові отвори.

За результатами клінічних та діагностичних досліджень виділяють три групи потерпілих:

- ті, що підлягають безумовно консервативному лікуванню (хворі зі струсом та забоєм мозку легкого ступеня, легкою ЧМТ, дифузним аксональним пошкодженням);
- ті, хто безумовно підлягає хірургічному лікуванню (стиснення головного мозку);
- ті, хто потребує інтенсивної терапії (під контролем КТ), за неефективності — хірургічного лікування (вогніщеві забої мозку, деякі внутрішньомозкові крововиливи).

Сучасне встановлення субстрату ЧМТ, прийняття рішення щодо тактики подальшого лікування (хірургічне або нехірургічне) можливо лише у закладах, оснащених комп'ютерними або магнітно-резонансними томографами. За даними Ю.М. Гербера і співавторів, летальність при внутрішньочерепних гематомах в умовах режиму роботи комп'ютерного томографа з 9 до 16 год становила 34%, а при цілодобовій його роботі — 15%. Результати КТ стали основним критерієм визначення лікувальної тактики в кожному конкретному випадку.

За даними Інституту нейрохірургії АМН України у 20–25% випадків смерть хворих зумовлена так званими «новими», або вторинними пошкодженнями мозку, основою розвитку яких є внутрішньочерепна гіпертензія і спазм мозкових судин.

У результаті підвищення внутрішньочерепного тиску знижується церебральний перфузійний тиск, об'ємний мозковий кровоток, зростає ішемія мозку. Ішемічні зміни в головному мозку виявляються при зниженні регіонарного об'ємного мозкового кровотоку (РОМК) менше 30 мл/100 г за хвилину. При зниженні РОМК менше 20 мл/100 г за хвилину відмічаються зміни на електроенцефалограмі, менше 15 мл/100 г на хвилину — зникають викликані стовбурові потенціали, менше 10 мл/100г на хвилину — припиняються метаболічні процеси (V. Zelman та співавт.). Вазоспазм, який розвивається приблизно у 40% хворих із тяжкою ЧМТ, збільшує порушення мозкового кровообігу, що закономірно виникають при травмі, сприяє посиленню гіпоксії та ішемії речовини мозку і, як наслідок, розвитку у 8,9% постраждалих вторинних мозкових інсультів. Виникнення церебрального вазоспазму корелює (43–56%) з наявністю крові в субарахноїдальному просторі, цистернах і речовині мозку.

**Основні лікувальні заходи з попередження розвитку вторинних пошкоджень мозку**

- Усунення гіпоксії ( $\text{PaO}_2$  більше 60 мм рт.ст.).
- Усунення артеріальної гіпотензії (АТ > 90 мм рт.ст., а у хворих на артеріальну гіпертензію — не менше 110–120 мм рт.ст.).
- Усунення тканинної гіпоксії, підтримання адекватного церебрального перфузійного тиску (>70 мм рт.ст.).
- Моніторинг і корекція внутрішньочерепного тиску (не вище 20–25 мм рт.ст.).
- Профілактика і усунення вазоспазму.

Післятравматичний спазм артеріальних судин є однією з головних причин (відмічений у 78% хворих) негативних наслідків травми.

Схематично медикаментозна профілактика вторинних пошкоджень головного мозку полягає у застосуванні інгібіторів протеолізу, антигіпоксантів, антиоксидантів, засобів, що зменшують об'єм тканинної рідини, а також препаратів-антагоністів кальцію. При внутрішньочерепній гіпертензії, яка не піддається корекції, використовують барбітурати (тіопентал натрію).

Немедикаментозна профілактика наростаючої внутрішньочерепної гіпертензії полягає в інтубації хворого з подальшим переведенням його на штучну вентиляцію легень у режимі помірної гіпервентиляції з моніторингом оксигенації крові. При цьому треба враховувати і небажані ефекти гіпервентиляції — на кожний 1 мм зниження  $\text{PaCO}_2$  мозковий кровоток знижується на 3%. При нормальному внутрішньочерепному тиску гіпервентиляція не проводиться.

При наростаючій внутрішньочерепній гіпертензії, гідроцефалії, неефективності медикаментозного лікування накладають вентрикулярний дренаж.

Використання стандартних схем в організації лікувально-діагностичного процесу при черепно-мозковій травмі визначає «гарантованість» лікування. Згідно з даними G.M. Teasdale, впровадження стандартизованих схем діагностики і лікування при травматичних внутрішньочерепних гематомах дозволило знизити летальність з 38 до 23%.

Поняття гарантованості включає три основних фактори: наявність спеціалізованої клініки, відповідного обладнання і підготовлених кадрів; достатньо жорсткі алгоритми діагностичних і лікувальних побудов; відповідне медикаментозне забезпечення.

З метою уніфікації надання медичної допомоги і впровадження в діяльність установ охорони здоров'я сучасних методів діагностики та лікування черепно-мозкової травми, контролю за якістю медичної допомоги наказом МОЗ України від 25.04.2006 р. № 245 впроваджені клінічні протоколи (див. сайт Української асоціації нейрохірургів).

**Література**

1. Нейротравматология: Справочник. — М.: ИПЦ «Вазар-Ферро», 1994. — 410 с.
2. Педаченко Г.А. Сочетанная черепно-мозговая травма. Госпитальная помощь при черепно-мозговой травме — К.: Б.и., 1996. — 31 с.
3. Педаченко Е.Г., Морозов А.М. Сучасні стандарти і організація лікувально-діагностичного процесу при черепно-мозковій травмі // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. — 1999. — № 1. — С. 115–120.
4. Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы/ Под ред. Е.Г. Педаченко. — К.: ТОВ «Задруга», 1996. — 282 с.
5. Черепно-мозговая травма: Клин. руководство. — М.: Антидор, 1998, 2000, 2001. — Т. 2–3.
6. Черепно-мозговая травма: современные принципы неотложной помощи: Уч.-метод. пособие/ Е.Г. Педаченко, И.П. Шлапак, А.П. Гук, М.Н. Пилипенко. — К.: ЗАО «Виполь», 2009. — 216 с.

дай д ж е с т

дай д ж е с т

дай д ж е с т

## Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США предупреждает о нежелательном взаимодействии клопидогреля и омепразола

US Food and Drug Administration (FDA) в пресс-релизе, опубликованном 17 ноября 2009 г. на официальном сайте управления, информирует работников здравоохранения относительно новых данных, касающихся нежелательного взаимодействия совместного применения антитромботического препарата клопидогреля и ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола, отпускаемого по рецепту или без рецепта.

Полученные данные показывают, что при комбинированном использовании клопидогреля и омепразола эффективность клопидогреля снижается. Обновленная инструкция по применению клопидогреля будет содержать детали новых исследований, представленных его производителями.

Омепразол ингибирует фермент CYP2C19, ответственный за превращение клопидогреля в активный метаболит. В новых исследованиях проведено сравнение концентрации активного метаболита клопидогреля в крови и его антитромбоцитарной активности у лиц, одновременно принимающих клопидогрель и омепразол, против пациентов, получающих монотерапию клопидогрелем. При совместном использовании препаратов отмечено снижение концентрации активного метаболита клопидогреля на 45%, а антитромбоцитарная эффективность тенопиридина уменьшалась на 47%. При этом снижение активности клопидогреля происходило как при его одновременном приеме с омепразолом, так и с интервалом в 12 часов.

Другие потенциальные ингибиторы CYP2C19 предположительно также будут оказывать сходное нежелательное

действие, поэтому их совместного использования с клопидогрелем следует избегать.

Таким образом, FDA предлагает работникам здравоохранения учитывать следующие положения. Совместного применения клопидогреля и омепразола следует избегать из-за снижения уровня активного метаболита клопидогреля и его антитромботической активности. Больные, принимающие клопидогрель, возможно не получат максимальный антитромботический эффект препарата, если также будут получать омепразол. Раздельный во времени прием клопидогреля и омепразола не изменяет выраженность данного нежелательного лекарственного взаимодействия. Из-за подобного взаимодействия также не следует комбинировать клопидогрель с другими препаратами: эзомепразолом (Nexium), циметидином (Tagamet), флуконазолом (Diflucan), кетоконазолом (Nizoral), вориконазолом (Vfend), этравирином (Intelence), фелбатамом (Felbatol), флуоксетином (Prozac, Seraferm, Symbyax), флувоксамином (Luvox) и тиклопидином (Ticlid).

В настоящее время FDA не располагает достаточной информацией относительно лекарственного взаимодействия между клопидогрелем и другими ИПП, кроме омепразола и эзомепразола, чтобы дать определенные рекомендации по их совместному применению. Тем не менее, работники здравоохранения и пациенты должны тщательным образом рассмотреть все терапевтические возможности перед началом лечения.

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)





С.В. Слесаренко, Г.П. Козинец\*,  
 Центр термической травмы и пластической хирургии, клиническая больница №2, г. Днепропетровск,  
 \*Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

# Холодовая травма, отморожения

**П**роблема диагностики и лечения холодовой травмы актуальна как в мирное, так и в военное время. Известны случаи, когда низкие температуры определяли исход сражений (военные события под Москвой в 1812, 1943 годах). Даже в мирное время подобные поражения требуют значительных затрат ресурсов национальной системы здравоохранения в связи с длительным стационарным лечением пациентов в острый период и не менее длительной реабилитацией, что, тем не менее, не исключает утрату трудоспособности в результате перенесенных отморожений (рис. 1).

При тяжелом поражении холодом высока вероятность летального исхода. Так, в Украине при резком изменении погодных условий в зимний период 2006 года было зарегистрировано 11 246 пострадавших, из которых 6261 нуждался в стационарном лечении, а 999 случаев закончились смертью людей.

Все это определяет необходимость оптимизировать систему лечения холодовой травмы путем внедрения современных стандартов терапии поражений данной группы [10].

## Факторы, вызывающие поражение холодом

Факторы, приводящие к холодовому поражению, разделяют на две категории: вызывающие и способствующие [6].

К факторам, вызывающим поражения холодом, относятся: низкая температура окружающей среды (воздуха, воды), ветер, высокая влажность.

Факторы, способствующие поражению холодом:

- затрудненное кровообращение в подвергающихся действию холода тканях (тесная одежда и обувь, вынужденная гиподинамия);
- пониженная устойчивость тканей к действию холода (травмы конечностей, ранее перенесенные термические поражения, заболевания с нарушением кровообращения и иннервации);
- сниженная общая резистентность организма (ранения, сопровождающиеся кровопотерей и шоком; усталость; истощение; авитаминоз; перенесенные инфекционные заболевания; заболевания, сопровождающиеся нарушением общего обмена; воздействие ионизирующей радиации; острые и хронические интоксикации и др.).

Поражения холодом бывают общие и местные.

## Общее охлаждение (замерзание)

Замерзание развивается в результате охлаждающего воздействия факторов внешней среды и сопровождается нарушением функций основных физиологических систем, прежде всего — терморегуляции.

Выделяют три степени тяжести общего охлаждения.



Рис. 1. Отморожение контактное III–IV степени / 1% правой кисти

Примечания: а — 12-е сутки после травмы, мумификация фаланг пальцев, формируется линия демаркации проксимальнее зоны некроза. Больной госпитализирован на 3-и сутки, применялась выжидательная тактика;  
 б — 14-е сутки после травмы, выполнено радикальное иссечение девитализированных тканей — ампутации пальцев с наложением первичного шва на культю. Шовный материал «викрил-плюс», заживление первичным натяжением.

**Легкая степень** характеризуется снижением ректальной температуры до 34°C и менее, побледнением или умеренной синюшностью кожи, мраморной ее окраской, появлением «гусиной кожи», ознобом. Пострадавший ощущает сильную слабость, его движения медленны, вялы, речь затруднена. Возможно некоторое замедление пульса, артериальное давление (АД) остается в норме или незначительно повышается, дыхание, как правило, не учащено.

**Средняя степень** характеризуется снижением температуры тела до 26–33°C. Кожа бледная, синюшная, холодная на ощупь, иногда имеет мраморную окраску. Движения пострадавших резко затруднены, наблюдаются сильная сонливость, угнетение сознания, бессмысленный взгляд, отсутствие мимики. Пульс чаще всего значительно замедлен, слабого наполнения, АД в норме или несколько понижено, дыхание редкое и поверхностное.

**Тяжелая степень** характеризуется снижением температуры тела до 26°C и менее, отсутствием сознания. Отмечаются судороги, особенно характерен тризм, может быть прикушен язык. Верхние конечности согнуты в локтевых суставах, попытки распрямить их встречают сильное сопротивление. Нижние конечности чаще подогнуты. Мышцы брюшного пресса напряжены. Кожа бледная, синюшная, холодная. Пульс очень редкий, слабого наполнения, иногда прощупывается лишь на сонных или бедренных артериях. АД резко снижено или не определяется. Дыхание редкое, поверхностное, прерывистое, хриплое. Тоны сердца глухие. Зрачки сужены, не реагируют или слабо реагируют на свет.

## Местные поражения тканей — отморожения

Критической точкой повреждения тканей при низкой температуре принято считать диапазон от -4 до -10°C. В зависимости от условий охлаждения и клинического течения выделяют следующие виды поражений:

- отморожения от действия холодного воздуха;
- отморожения по типу «траншейной стопы»;
- отморожения по типу «иммерсионной стопы»;
- контактные отморожения.

Кроме того, известны формы хронической травмы, обусловленные длительным воздействием холода (ознобление, холодовой нейроваскулит и др.).

Выделяют 4 степени отморожения по глубине поражения [1, 3, 5, 6, 11].

**I степень** — кожа в местах поражения становится отечной, гиперемированной, с цианотичной или мраморной окраской (рис. 2). В отмороженных тканях отмечаются зуд, боль и покалывание; некроз не развивается.

**II степень** — частичная гибель кожи до росткового слоя, появление наполненных прозрачным или желтовато-кровоянистым желеобразным содержимым пузырей, дно которых сохраняет чувствительность к прикосновению (рис. 3). Раневые дефекты заживают самостоятельно.

**III степень** — омертвление всей толщи кожи, подкожной клетчатки и мягких тканей. Пораженные участки покрываются пузырями с темным геморрагическим содержимым; дно пузырей не чувствительно к уколам и не кровоточит при этом (рис. 4). Мелкие раны заживают посредством краевой эпителизации, более обширные требуют оперативного лечения (аутодермопластики).



Рис. 2. Первая степень отморожения



Рис. 4. Третья степень отморожения



Рис. 3. Вторая степень отморожения



Рис. 5. Четвертая степень отморожения





**IV степень** — омертвление всей толщи мягких тканей и костных структур (рис. 5). Клинические признаки те же, что и при отморожении III степени.

#### Алгоритм написания диагноза при отморожении

Правильное написание диагноза подразумевает следующую последовательность.

1. На первое место ставят слово «отморожение».
2. Указывают фактор, отражающий этиологию: от действия холодного воздуха; по типу «траншейной стопы»; по типу «иммерсионной стопы»; контактное и т.д.
3. Указывают глубину поражения римскими цифрами.
4. Определяют площадь общего и глубокого отморожения в процентах, при этом площадь предполагаемого глубокого поражения пишут в скобках.
5. Перечисляют пораженные участки тела.
6. Определяют степень тяжести согласно индекса тяжести поражения.
7. Отмечают сопутствующие отморожениям поражения, связанные с действием низкой температуры (общее охлаждение, хроническая холодовая травма).
8. Указывают осложнения поражения.
9. Перечисляют сопутствующие травмы и заболевания.

Приводим пример написания диагноза (рис. 6).

Морфофункциональным субстратом отморожений конечностей является спазм артерий на участке охлаждения, который распространяется от периферии к центру [1, 5, 7]. Возникающая ишемия тканей уже через шесть и более часов приводит к развитию необратимых некробиотических процессов, вследствие чего формируются четыре зоны поражения [2, 3], различные по клиническим признакам.

**Зона тотального некроза**, как правило, встречается на дистальных сегментах пальцев или конечностей, представлена девитализированными тканями черного цвета. Последние довольно быстро мумифицируются.

**Зона необратимых дегенеративных процессов**, как правило, находится дистальнее линии спазмированных артерий, где при развитии реактивного воспаления формируется демаркация ишемизированных и нежизнеспособных тканей.

**Зона обратимых дегенеративных процессов** представлена массивами, где преобладают нарушения микроциркуляции вследствие выраженного отека.

**Зона восходящих патологических процессов** развивается при неблагоприятном течении воспаления и может охватывать отдаленные от первичного очага некроза ткани.

Клинический диагноз: Отморожение  
III ст. / 5% правой кисти, голени, стоп.  
Общее охлаждение легкой степени.  
Сопутствующий диагноз: Язвенная  
болезнь желудка.  
Осложнения: Бронхопневмония.  
Фиксация зон поражения — на схеме.

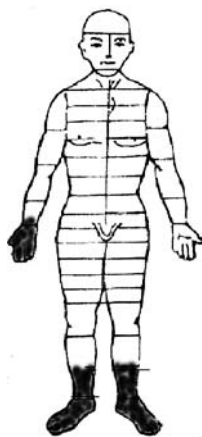


Рис. 6. Пример написания диагноза при отморожении

#### Периоды развития воспалительного процесса при отморожении

В **дореактивный период** развивается спазм сосудов с последующей ишемией. Основой патогенетического лечения местной холодовой травмы является:

- наложение термоизолирующих повязок на пораженный участок тела или сегмент конечности на срок не менее 24 часов;
- отказ от мероприятий, направленных на преждевременное согревание поверхностных слоев охлажденных тканей (массаж, теплые ванночки, согревающие компрессы и т.д.). Такое согревание снаружи приводит к восстановлению тканевого метаболизма без сопутствующего восстановления кровотока;
- проведение вазоактивной регионарной (внутриартериальной, внутривенной или внутрикостной) и системной инфузионной терапии с применением ангиолитиков, антиоксидантов, дезагрегантов, антикоагулянтов. Таким образом, за счет стимуляции регионарного кровотока обеспечивается согревание конечности или ее сегмента как бы изнутри;
- иммобилизация пораженных конечностей;
- общее согревание пострадавшего.

В **ранний реактивный период** развивается реперфузионный синдром, который связан с отогреванием ишемизированных тканей. Основой патогенетического лечения должны быть инвазивные мероприятия, применяемые при высокотемпературных термических повреждениях, в сочетании с местным повязочным лечением, антибактериальной и теплофизической терапией и выполнением по показаниям оперативных вмешательств, направленных на максимальное сохранение жизнеспособных тканей.

В **поздний реактивный период** выполняются все необходимые консервативные и оперативные мероприятия, направленные на уменьшение интоксикации, профилактики и борьбу с инфекцией, удаление нежизнеспособных тканей и реконструктивные восстановительные операции, направленные на восстановление утраченного кожного покрова и мягких тканей, реваскуляризацию поврежденных глубоких анатомических структур.

#### Хирургическое лечение при отморожениях

Значение правильно выбранной тактики и своевременного начала хирургического лечения при глубоких отморожениях (III–IV ст.) трудно переоценить, так как именно эти мероприятия определяют уровень выполнения некрэтомии или ампутации.

В отношении поврежденных холодом тканей проводится оперативное лечение, во многом схожее на таковое при глубоких ожогах (некрэтомия, фасциотомия, некрэтомия, ампутация, различные виды пластики, направленные на восстановление утраченной кожи или мягких тканей). При этом следует отметить, что проведение радикального раннего хирургического лечения при отморожениях не оправдано в связи с преходящими локальными изменениями в тканях даже при глубоких поражениях.

Как правило, дифференциальная диагностика отморожений III и IV ст. возможна лишь на 5–7-е сутки, а иногда и позже — после развития демаркации и/или мумификации тканей.

#### Ранние операции

1. Активная хирургическая тактика при отморожениях начинается с дренирующих операций (некрэтомии

и некрофасциотомии с рассечением всех костно-фиброзных и фасциальных мышечных лож в области поражения), которые целесообразно выполнять в первые 24 часа после травмы и диагностирования глубокого отморожения III–IV ст. на фоне консервативной терапии.

2. Ампутации в сроки до 7 суток выполняют при наличии ранних инфекционных осложнений, ставящих под угрозу жизнь пациента.

#### Поздние операции

1. Ампутации с наложением первичных швов на культю.
2. Ампутации с использованием закрытия культи сложными лоскутами, обладающими эффектами ревазуляризации поврежденных глубоких структур конечностей и одномоментным формированием опороспособности.
3. Ампутации с использованием закрытия ран культи расщепленным кожным трансплантатом.

**Реконструктивно-восстановительные операции** выполняются в специализированных центрах (отделениях) через 6–8 месяцев после травмы.



**Рис. 7. Схематическое изображение поперечного среза средней трети голени и этапы выполнения дренирующей операции**

Примечания: 1 — рассечение кожи преимущественно по латеральным осевым линиям, планирование разрезов с учетом их локализаций на конечностях (а, б, в, г); 2 — рассечение фасции, проведение расслоения мышечных тканей браншами ножниц, визуализация степени ишемизации тканей с последующим дренированием каждого компартмента (по показаниям); 3 — смещение рассеченной кожи с подкожной клетчаткой для проведения следующей фасциофенестротомии и визуализации других компартментов.

Оперативное лечение при глубоких отморожениях определяется клиникой течения патологического процесса на фоне проводимой консервативной терапии. Приоритетным принципом является органосохраняющий.

#### Техника проведения дренирующих операций

Дренирующие операции (рис.7) предупреждают развитие компартмент-синдрома, снижают степень всасывания токсинов в реактивный период, обеспечивают восстановление адекватного кровотока, что, в конечном итоге, позволяет избежать ампутаций.

Анатомия мышечных влагалищ (отсеков, компартментов) подробно описана в руководствах по анатомии человека [8, 9].

При выполнении фасциофенестротомии предполагается ревизия компартментов по локализациям на:

- плече;
- предплечье;
- кисти;
- бедре;
- голени;
- стопе.

#### Клинические случаи

*Больной Р., 1980 г.р.*

Диагноз: Отморожение от действия холодного воздуха III–IV ст./10% кистей, нижних конечностей.

Дата поступления: 21.01.2006 (на 3-и сутки после травмы), эквивалент устаревшего подхода — «выжидательная тактика».

Развитие болезни сопровождалось мумификацией стоп и нижней трети голени, развитием восходящего воспалительного процесса, выраженным эндотоксикозом (рис. 8). Произведено удаление



**Рис. 8. До операции**



**Рис. 9. После операции**



девитализированных тканей. Ампутация выполнена на уровне средней трети бедер (рис. 9).

*Больной П., 1968 г.р.*

Диагноз: Отморожение от действия холодного воздуха III–IV ст./18% нижних конечностей.

Дата поступления: 19.01.2006 (непосредственно после травмы). В первые 6 часов пациенту начата инфузионная терапия, выполнена дренирующая фасциотомия.

Вид пораженных участков на 9-е сутки: определяется зона демаркации на уровне пальцев стопы и активная регенерация мягких тканей на проксимальных участках, формируется грануляционная ткань с краевой эпителизацией (рис. 10). На 10-е сутки произведено удаление девитализированных тканей. Ампутация выполнена в пределах дистальных отделов стопы с наложением первичного шва на тыл культи нитями с антибактериальным покрытием «викрил-плюс». Заживление ран первичным натяжением. Сохранена опороспособность стоп (рис. 11).



Рис. 10. До операции



Рис. 11. После операции

## Выводы

1. Местные нарушения, происходящие в тканях под действием холода, в ранние сроки после травмы в значительной степени обратимы. Своевременная стартовая терапия и полноценное выполнение стандарта лечения отморожений позволяет если не предотвратить необратимые изменения, то, по крайней мере, существенно уменьшить их распространенность, улучшить непосредственные результаты лечения, максимально сохранить функцию пораженных конечностей в посттравматический период, сократить сроки лечения.
2. Причиной невозможности проведения своевременной и полноценной стартовой терапии, а также выполнения адекватного стандарта лечения являются: низкий уровень информированности населения о тяжести последствий холодовой травмы и связанное с этим позднее обращение за медицинской помощью, недостаточный уровень бюджетного финансирования хирургической койки, а также отсутствие утвержденного регламента этапного лечения пострадавших.

## Литература

1. Арьев Т.Я. Ожоги и отморожения. — М.: Медицина, 1971. — 285 с.
2. Воинов А.И. Комплексное лечение отморожений конечностей// Здоровоохранение МЗ Республики Беларусь. — 1999. — №10. — С. 36–40.
3. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. Отморожения// Междунар. мед. журн. — 2001. — №2. — С. 42–48.
4. Повстяной Н.Е., Козинец Г.П. Принципы интенсивной хирургии отморожений // Вторая науч. конф. по проблеме «Холодовая травма». — Л., 1989. — С. 67–68.
5. Козинец Г.П., Садовой А.С., Васильчук Ю.М., Циганков В.П. Консервативное и оперативное лечение осложнений// Хирургія України. — 2008. — №4. — С. 75–79.
6. Термическая травма. Рекоменд. для практ. врачей/ Под ред. С.В. Слесаренко, Г.П. Козинец, Е.Н. Клигуненко и соавт. — Днепропетровск, 2002. — 60 с.
7. Котельников В.П. Отморожения. — М.: Медицина, 1988. — 255 с.
8. Кованов В.В., Травин А.А. Хирургическая анатомия конечностей человека. — М.: Медицина, 1983. — 496 с.
9. Электронный атлас анатомии человека. — Режим доступа: <http://www.imaio.com/en/e-Anatomy/Limbs>.
10. Слесаренко С.В., Бадюл П.А. К вопросу о необходимости стандартизации помощи при отморожениях// Хирургия Украины. — 2007. — №4. — С. 6–10.
11. Слесаренко С.В. Холодовая травма. Отморожения. — Режим доступа: <http://plastic-surgery.in.ua/2009/11/12/frostbite2/>.

Чудодійна мазь на основі бджолиної отрути

# АПІЗАРТРОН

Унікальне поєднання 3 ефектів

- посилення місцевого кровообігу та відволікаюча дія **алілізотіюанату**
- протизапальна та знеболювальна дія **метилсаліцилату**
- різномісна зцілююча дія активних складових **бджолиної отрути**

esparma

Радикуліт

Травми, забиття

Розігрівання м'язів

Захворювання суглобів

Регістраційне посвідчення № 3274 від 23.07.2003

АПІЗАРТРОН  
Мазь на основі бджолиної отрути  
Для зовнішнього застосування!

esparma GmbH • 39171 Osterweddingen, Німеччина

esparma

*Зцілює Вас своїм теплом!*

**Висока ефективність доведена десятками років успішного застосування мазі при захворюваннях опорно-рухового апарата та в спортивній медицині.**

- **Бджолина отрута** — її активні компоненти надають значний лікувальний ефект, знеболюючи та усуваючи запалення<sup>1, 2</sup>.
- **Метилсаліцилат** — протизапальна речовина, яка найкраще підходить для препаратів зовнішнього застосування, оскільки має маленький розмір молекули і легко проникає крізь шкіру<sup>3</sup>.
- **Алілізотіюанат** — натуральний компонент гірчиної олії, що підсилює місцевий кровообіг, викликає тривале підвищення температури шкіри, поліпшує забезпечення тканин киснем і прискорює виведення продуктів обміну, відповідальних за біль і запалення<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> — Инструкция по применению апитерапии. Ученый медицинский совет Министерства здравоохранения СССР 10.03.1959. <sup>2</sup> — «Лечение пчелиным медом и ядом» К.А. Кузьмина. Изд-во Саратовского университета, 1988. <sup>3</sup> — Farmakologija klinike: D.R.Laurence-P.N.Benet; ETMM, Prishtinë, 1991. <sup>4</sup> — Dr. med. habil. K. Seidel, Medizinische universitätsklinik der Karl-Marx-Universität, 1959.



Н.В. Морозов, Р.Н. Амбарцумов,  
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

# Эффективность применения Апизартрона при заболеваниях поясничного отдела позвоночника

**В** настоящее время отмечается высокая частота дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, сопровождающихся болью и миотоническими реакциями, в частности — поясничного его отдела. Неврологические осложнения рефлекторной и компрессионно-корешковой природы ограничивают трудоспособность больных, которые вынуждены придерживаться постельного режима. Поиск и использование средств быстрой коррекции проявлений указанных заболеваний экономически целесообразны и способствуют возвращению больных к трудовой деятельности без двигательных ограничений [2]. Наиболее часто применяются местные нестероидные противовоспалительные средства — диклофенак натрия, метидол, пироксикам, нимесулид, ибупрофен и др. В ряде случаев используют мази с согревающим эффектом (никлофлекс, бен-гей, финалгон) [1, 4]. Результат влияния этих препаратов на некоторые клинические компоненты вертеброгенных нарушений в поясничном отделе позвоночника проявляется через определенное время. Наиболее существенного клинического эффекта удастся достичь при комбинации нескольких местных средств рассасывающего, противовоспалительного и согревающего действия, что не всегда удобно для больного.

Мазь Апизартрон, в состав которой входят метилсалицилат, стандартизированный пчелиный яд, аллилизотионнат, эмульгированный цетилстеариновый спирт, обладает противовоспалительным, согревающим и местнораздражающим действием. Пчелиный яд, представляющий собой высокомолекулярную смесь биологически активных веществ, содержит следующие ферменты: фосфолипазу А, гиалуронидазу, лецитиназу, биогенные амины — гистамин, норадреналин, дофамин, пептиды — меллитин, апамин, основной пептид, дегранулирующий тканевые базофильные гранулоциты (МСД-пептид), кардиоактивное вещество (кардиопеп), а также холин, триптофан, свободные жирные кислоты (фосфорную), магний, микроэлементы, протеазы.

Пчелиный яд способствует освобождению эндогенного гистамина, в частности через систему фосфолипаза А — лизолецитин, вызывающую неспецифические повреждения мембран, через меллитин, обладающий поверхностной активностью, МСД-пептид, стимулирующий дегрануляцию тканевых базофильных гранулоцитов, а также освобождение серотонина из тромбоцитов и уменьшение

проницаемости сосудистых стенок (противовоспалительное действие). Меллитин, составляющий до 90% активного пептидного комплекса, обладает высокой поверхностной активностью, действует, главным образом, как яд клеточных мембран; с ним связано большинство эффектов пчелиного яда (освобождение гистамина и серотонина, гемолиз эритроцитов, сокращение гладких мышц, блокада ганглиев). Действие одного из пептидных компонентов пчелиного яда (апамина) направлено на центральную нервную систему. Сердечный пептид (кардиопеп) оказывает положительное хроно- и инотропное действие. Имеющийся в пчелином яде комплекс биологически активных веществ вызывает ряд эффектов: снижение содержания холестерина в крови, уменьшение вязкости крови, ее свертываемости, повышение количества гемоглобина, увеличение выделения общего азота.

Пчелиный яд стимулирует гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовую систему, нормализует артериальное давление и проницаемость сосудов, улучшает кровоток в микроциркулярном русле. Раздражая рецепторы кожи и подкожной основы, оказывает ряд рефлекторных эффектов. Определенную роль играют тканевые продукты, образующиеся при контакте с пчелиным ядом. За счет специфического действия пчелиного яда в тканях интенсифицируются обменные процессы, оптимизируется эластичность соединительной ткани и мышц, устраняются спастические реакции. Действие мази Апизартрон при курсовом применении развивается быстро и носит стойкий характер. По данным разработчиков, мазь хорошо переносится (за исключением случаев аллергии на продукты пчеловодства).

Цель работы: изучить терапевтическую эффективность мази Апизартрон (фирма «Эспарма ГмбХ») при проведении лечебно-оздоровительных мероприятий у больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности — поясничного отдела позвоночника; разработать рекомендации по применению Апизартрона в комплексном лечении больных.

Клинические исследования осуществлялись на базе клиники Киевского центра спортивной медицины при участии добровольцев, информированных о проведении исследования на общих основаниях. У всех получено устное согласие на участие в исследовании при условии неиспользования другой медикаментозной терапии. При отказе от участия в исследовании исключалось принудительное или



тайное использование препарата. С учетом возможного побочного действия мази Аписартрон лица, склонные к аллергическим реакциям на продукты пчеловодства, после проведенного сбора анамнеза были исключены из состава участвующих в исследовании.

Опытную группу составили 50 человек (6 мужчин, 44 женщины), контрольную — 20 человек (7 мужчин, 13 женщин) в возрасте 25–72 лет. Больных подбирали по признаку наличия у них объективно выявленного заболевания опорно-двигательного аппарата — патологии в области поясничного отдела позвоночника. Критерием отбора в опытную и контрольную группы было наличие острого впервые возникшего заболевания или обострения хронического патологического процесса, а также хронического процесса рефлексорной или компрессионно-корешковой природы.

Обследование лиц опытной и контрольной групп проводили в начале исследования и на 14-й день. Оно включало общеклинический осмотр, изучение неврологического, ортопедического статуса, мануальную диагностику по методу, общепринятому в вертеброневрологии. После обследования участники опытной группы получали по две тубы мази Аписартрон с указаниями ее применения по схеме. Через 14 дней в обеих группах проводили повторное обследование в указанном объеме. В опытной группе дважды проводили реовазографическое исследование нижних конечностей (в те же сроки, что и клинический осмотр), используя автоматизированную систему комплексного обследования взрослых и детей «Аскольд».

Мазь Аписартрон применяли изолированно без параллельного назначения сходных по действию лекарственных препаратов в какой-либо лекарственной форме за 1 сутки до начала исследования и в течение всего периода исследования (14 дней). На протяжении лечебного курса Аписартрон применяли 3 раза в день путем нанесения на кожу пораженной области 2–3 см мази и легкого массажа до полного всасывания. Для повышения терапевтического эффекта в ряде случаев рекомендовали теплый душ и предварительный массаж, а также назначали комплексы лечебной гимнастики. Некоторым больным опытной и контрольной групп проводили лечебный массаж и мануальную терапию.

При проведении клинического и инструментального обследования заполняли анкету, в которой отражены данные о больном, его диагноз, клинические особенности заболевания, количество симптомов, выраженных в баллах (табл. 1) [2]. По результатам реовазографии (РВГ) нижних конечностей составляли протокол с компьютерным анализом полученных данных.

Выраженность боли оценивали по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие боли; 1 — незначительная боль, исчезающая в покое; 2 — умеренная боль в покое, нарастающая при движении; 3 — постоянная боль с периодическим усилением и сенестопатическим оттенком; 4 — резкая постоянная боль с вынужденным положением тела больного, требующая срочного применения анальгетиков.

Выраженность симптомов натяжения определяли количественно по совокупности трех симптомов: Ласега, Бонне-Бобровниковой и Вассермана; использовали трехбалльную шкалу (на примере симптома Ласега): 0 — симптом натяжения отсутствует; 1 — слабо выраженная степень (боль при поднятии нижней конечности до 60°, умеренное защитное сокращение мышц спины, брюшной стенки, таза); 2 — умеренно выраженная степень (боль при поднятии нижней конечности до 45°, резкое

Таблица 1. Анкета участника программы исследований по применению мази Аписартрон

|                                                    |  |  |
|----------------------------------------------------|--|--|
| Дата исследования                                  |  |  |
| Ф.И.О.                                             |  |  |
| Возраст                                            |  |  |
| Пол                                                |  |  |
| Клинический диагноз                                |  |  |
| Выраженность боли                                  |  |  |
| Симптомы натяжения                                 |  |  |
| Объем движения                                     |  |  |
| Сколиоз                                            |  |  |
| Корешковый синдром                                 |  |  |
| Нейродистрофический синдром                        |  |  |
| Локальный статус (включая оценку мышечного тонуса) |  |  |
| Схема использования Аписартрона                    |  |  |
| Результаты дополнительных исследований             |  |  |

защитное сокращение некоторых мышц, умеренная вегетативная реакция); 3 — резко выраженная боль (боль при поднятии ноги до 30°, генерализованное защитное сокращение мышц, резкая вегетативная реакция).

Мышечный тонус количественно распределяли по трем степеням: I — мышца мягкая, палец легко погружается в ее толщу; II — мышца умеренной плотности, для погружения в нее требуется умеренное усилие; III — мышца каменной плотности, ее невозможно деформировать. Остальные симптомы оценивали по четырехбалльной шкале (табл. 2).

Статистическая обработка данных проведена с использованием электронных таблиц Excel. Анализ средних групповых величин проведен в выборке с построением диаграмм, отражающих динамику изученных показателей [3].

В опытной группе дискогенный пояснично-крестцовый радикулит выявлен у 11 (22%) больных, дискогенная люмбаго — у 15 (30%), дискогенная люмбалгия — у 24 (48%); признаки обострения на момент обследования отмечены у 10 (20%) пациентов, у 25 (50%) — заболевание протекало в подострой стадии, обострения не было у 15 (30%) больных.

В контрольной группе дискогенный пояснично-крестцовый радикулит выявлен у 4 (20%), дискогенная люмбаго — у 6 (30%), дискогенная люмбалгия — у 10 (50%) больных; признаки обострения отмечены у 8 (40%) участников, у 8 (40%) — заболевание протекало в подострой стадии, обострения не было у 4 (20%) пациентов.

Полученные результаты приведены в таблице 3 и на рисунке.

В опытной группе большинство больных из субъективных ощущений в области нанесения мази отмечали тепло, в ряде случаев — жар, жжение. Как правило, через 3–5 минут после нанесения мази возникало ощущение релаксации мышц, снижалась острота болевых ощущений. Визуально практически во всех случаях наблюдалось покраснение кожи. Длительность указанных эффектов составляла 30–8 минут. Практически все пациенты отмечали, что курсовое применение мази Аписартрон сопровождалось постепенным исчезновением проявлений боли и миотонии. При этом процесс регресса симптомов был одновекторным, без рецидивирования.

Объективное обследование показало, что под влиянием лечения мазью Аписартрон снижалась выраженность практически всех симптомов, сопутствующих поясничной боли. Как видно из приведенных в таблице 3 и на рисунке





Таблица 2. Шкала оценки вертеброневрологической симптоматики

| Степень нарушения, балл | Объем движений в поясничном отделе позвоночника                     | Сколиоз                                                                     | Корешковый синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Нейродистрофический синдром                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0                       | Средненормальные значения                                           | Нет                                                                         | Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 1                       | Ограничение объема движений до 25% от средненормальных значений     | Слабо выраженный, выявляется при функциональных пробах                      | Слабо выраженные двигательные, рефлекторные либо чувствительные нарушения в зоне иннервации одного корешка                                                                                                                                                                                                   | Несколько очагов остеомиофиброза в пределах одной анатомической области, часть из которых слабо болезненна при пальпации, часть — умеренно болезненна; очаги в 2–3 анатомических областях, все слабо болезненны при пальпации                                                                                                       |
| 2                       | Ограничение объема движений до 25–49% от средненормальных значений  | Умеренно выраженный, выявляется в положении стоя, в положении лежа исчезает | Умеренно выраженные двигательные, рефлекторные и чувствительные нарушения в зоне иннервации одного корешка; слабо выраженные признаки поражения двух корешков; умеренно выраженные нарушения в зоне иннервации одного корешка в сочетании со слабо выраженными нарушениями в зоне иннервации другого корешка | Очаги остеомиофиброза в пределах 2–3 анатомических областей, при пальпации часть из них слабо болезненна, часть — умеренно болезненна; очаги в двух анатомических областях, все умеренно болезненны; очаг в одной анатомической области, сильно болезненный при пальпации, наряду со слабо болезненными очагами в других областях   |
| 3                       | Ограничение объема движений до 50–74% от средненормальных значений  | Выраженный, стойкий, не исчезает в положении лежа                           | Сильно выраженные двигательные, рефлекторные и чувствительные нарушения в зоне иннервации одного корешка; умеренно выраженные признаки поражения двух корешков; сильно выраженные нарушения в зоне иннервации одного корешка в сочетании со слабо выраженными нарушениями в зоне иннервации другого корешка  | Очаги остеомиофиброза в 2–3 анатомических областях, часть из которых умеренно болезненна при пальпации, часть — сильно болезненна; очаги в трех анатомических областях, все умеренно болезненны; чрезвычайно болезненный очаг в пределах одной анатомической области при слабо болезненных очагах остеомиофиброза в других областях |
| 4                       | Ограничение объема движений до 75–100% от средненормальных значений | Резко выраженный, не исчезает в положении лежа                              | Сильно выраженные двигательные, рефлекторные и чувствительные нарушения в зоне иннервации двух или более корешков; сильно выраженные признаки поражения одного корешка и умеренно выраженные — в зоне иннервации двух других корешков; умеренно выраженные нарушения в зоне иннервации трех корешков         | Очаги в пределах нескольких анатомических областей, при пальпации все сильно или очень сильно болезненные                                                                                                                                                                                                                           |

данных, у лиц опытной группы в наибольшей степени были выражены динамические изменения симптомов натяжения (снижение выраженности на 52%), объема движений в поясничной области (48,15%), степени анталгического сколиоза (62,16%) и мышечного тонуса (31,58%). Таким образом, можно утверждать, что в результате лечения произошла оптимизация мышечно-тонических реакций, уменьшился спастический компонент. В значительной степени (на 46,6%) снизилась выраженность боли.

Не столь выраженное воздействие мази Апизартрон на проявления корешковой компрессии и раздражения пояснично-крестцовых корешков у 36,74% больных опытной группы объяснимо с позиции причинных факторов, вызывающих корешковый синдром. Кроме мышечного спазма и воспалительного отека тканей, причиной проявления этих двух признаков часто могут быть функциональные нарушения в виде нестабильности в позвоночно-двигательных сегментах или изменения суставной биомеханики

(функциональное суставное блокирование), а также грыжи и протрузии межпозвонковых дисков с компрессией корешкового канала, что является органическим поражением. Раздражение нервных корешков может также отмечаться в связи с наличием экзостозов. Поэтому меньшее по выраженности изменение показателей корешковой компрессии ничуть не противоречит утверждению о высокой эффективности препарата, а лишь указывает на необходимость более детального инструментального обследования больных для выявления возможных органических изменений в позвоночнике. В контрольной группе динамика изменений корешкового синдрома была выражена в значительно меньшей степени и составляла 10% (табл. 3).

Следует отметить, что, несмотря на незначительный срок лечения, в опытной группе отмечался значительный регресс нейродистрофических нарушений (24,71% по сравнению с 2,08% в группе контроля). Это состояние является органическим поражением и выражается в образовании

Таблица 3. Динамика клинических показателей, баллы ( $M \pm m$ )

| Клинические показатели    | Боль       | Натяжение  | Объем движений в поясничном отделе | Сколиоз   | Корешковый синдром | Нейродистрофический синдром | Мышечный тонус |
|---------------------------|------------|------------|------------------------------------|-----------|--------------------|-----------------------------|----------------|
| <b>Основная группа</b>    |            |            |                                    |           |                    |                             |                |
| До лечения                | 2,10±1,19* | 1,50±0,16* | 1,60±0,18*                         | 0,7±0,23* | 1,00±0,26*         | 1,70±0,25*                  | 1,5±0,14*      |
| После лечения             | 1,10±0,05* | 0,70±0,14* | 0,8±0,016*                         | 0,3±0,15* | 0,60±0,22*         | 1,30±0,23*                  | 1,0±0,05*      |
| Процент снижения          | 46,60      | 52,00      | 48,15                              | 62,16     | 36,74              | 24,71                       | 31,58          |
| <b>Контрольная группа</b> |            |            |                                    |           |                    |                             |                |
| До лечения                | 2,3±0,4**  | 1,9±0,4**  | 2,2±0,4**                          | 1,0±0,4** | 1,0±0,3**          | 2,4±0,4**                   | 1,8±0,3**      |
| После лечения             | 1,9±0,4**  | 1,5±0,4**  | 1,7±0,3**                          | 0,7±0,4** | 0,9±0,6**          | 2,4±0,4**                   | 1,6±0,3**      |
| Процент снижения          | 17,39      | 18,92      | 25                                 | 31,58     | 10                 | 2,08                        | 11,11          |

Примечания. \* — Различия по сравнению с группой больных до лечения достоверны ( $P < 0,05$ ); \*\* — различия по сравнению с данными в начале лечения достоверны ( $P < 0,05$ ).

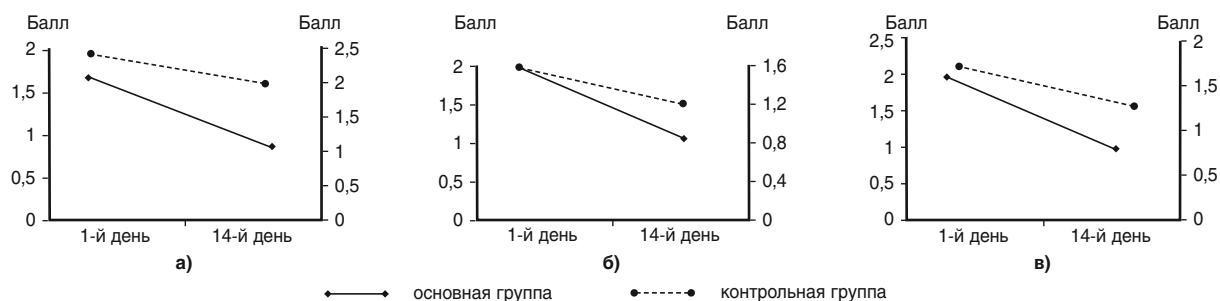


Рисунок. Динамика болевого синдрома (а), симптомов натяжения (б) и объема движений в поясничном отделе позвоночника (в)

в миофасциальных и мезенхимальных звеньях узелков миофиброза и фиброзных спаек, а также появлению контрактуры мягких тканей. Патогенез этих изменений заключается в наличии тканевой гипоксии, причиной которой, в свою очередь, могут быть длительный мышечный спазм, травматическое повреждение тканей, физическое перенапряжение, гематоксикоз, хроническое переохлаждение, психоэмоциональный стресс, компрессия нервных стволов, узлов и корешков, суставные биомеханические нарушения.

При проведении обследования больных опытной группы на 14-й день объективно отмечалось уменьшение количества узелков миофиброза, регресс триггерных точек, уменьшение спаянности миофасциальных и мезенхимальных образований, значительное улучшение тургора и трофики тканей. Указанные положительные изменения подтверждались оптимизацией состояния кожи в поясничной области в тестах выжимания кожи подушечками пальцев, щипковом тесте, тесте передвижения кожной складки. Местные сдвиги характеризовались также оптимизацией сосудистой кожной реакции.

В контрольной группе положительная динамика клинической симптоматики была менее выраженной. С учетом наличия саногенетических реакций организма, а также использования в ряде случаев лечебного массажа и мануальной терапии зарегистрированы определенные изменения, однако их величина была значительно менее выраженной по сравнению с опытной группой. В основном удалось проследить регресс таких симптомов, как боль (17,39%), симптомы натяжения (18,92%), объем движений в поясничном отделе позвоночника (25%) и анталгический сколиоз (31,58%). Положительная динамика практически не отмечена при корешковом синдроме (10%) и в изменении мышечного тонуса (11,11%), незначительная (2,08%) — при нейродистрофическом синдроме.

В отличие от опытной группы, в контрольной группе при обследовании в динамике отмечалось слабо выраженное снижение миотонических проявлений и болезненности при тестировании симптомов натяжения. Структурные особенности мягких тканей значимо не изменялись (плотность миофасциальных структур, их спаянность — контрактурность, негативные проявления в щипковом тесте, а также в тестах выжимания подушечками пальцев и передвижения кожной складки). В мягких тканях в динамике зарегистрировано большое количество узелков миофиброза, значительная часть которых представляла собой болезненные зоны.

По нашему предположению, возможно косвенное воздействие мази Апизартрон на кровоток в нижних конечностях с учетом оптимизирующего влияние на корешковую иннервацию при устранении отека корешкового канала и улучшении местной микроциркуляции. Изменение реографических показателей в опытной группе в значительной степени подтвердило это предположение (табл. 4).

При лечении лиц опытной группы отмечена положительная динамика показателей РВГ, характеризующих артериальный кровоток в магистральных сосудах нижних конечностей, которые находятся в первой части реограммы. К ним относятся такие параметры, как время быстрого наполнения (L), время запаздывания реографической волны (ВЗР), отношение L1 к периоду пульсового колебания T (L1/T) и реографический коэффициент (РК), опосредованно характеризующие преимущественно кровоток и свойства сосудистой стенки крупных и средних артерий нижних конечностей, а также сократительную функцию миокарда (ударный объем кровообращения). Эта тенденция, очевидно, связана с тем, что сосудистый тонус и артериальный кровоток являются достаточно стабильными величинами и определяются в первую очередь центральными механизмами регуляции. В определенной степени на артериальный кровоток влияет и периферическая нервная функция. Из данных, представленных в таблице 4, видно, что, несмотря на некоторую отрицательную тенденцию к увеличению с обеих сторон периода пульсового колебания (Т) как интегрального показателя кровотока нижних конечностей, описанные выше параметры находятся в пределах нормы и даже несколько улучшаются. Так, увеличение значения L1 (44,23% справа и 44,37% слева), что само по себе не является положительным свойством, компенсируется уменьшением значения времени медленного наполнения, показатель которого не учитывался на РВГ, однако о динамике которого можно судить по практически неизменности L (возрастание в пределах

Таблица 4. Динамика показателей РВГ в опытной группе (M±m)

| Реографический показатель | До лечения  | После лечения | Процент |
|---------------------------|-------------|---------------|---------|
| ППК справа                | 0,82±0,04   | 0,85±0,05     | 4,77    |
| ППК слева                 | 0,80±0,05   | 0,86±0,05     | 6,92    |
| ВБН справа                | 0,050±0,002 | 0,07±0,04     | 44,23   |
| ВБН слева                 | 0,050±0,002 | 0,07±0,04     | 44,37   |
| ВМН справа                | 0,12±0,01   | 0,12±0,01     | 0,47    |
| ВМН слева                 | 0,12±0,01   | 0,12±0,01     | 2,64    |
| ВЗР справа                | 0,22±0,01   | 0,22±0,01     | -0,06   |
| ВЗР слева                 | 0,22±0,01   | 0,22±0,01     | 0,99    |
| L1/T справа               | 5,82±0,31   | 5,76±0,41     | -1,12   |
| L1/T слева                | 5,97±0,33   | 5,89±0,43     | -1,41   |
| РК справа                 | 15,15±0,99  | 14,64±0,88    | -3,38   |
| РК слева                  | 15,14±0,90  | 15,04±1,04    | -0,69   |
| A справа                  | 0,020±0,002 | 0,020±0,002   | -6,82   |
| A слева                   | 0,030±0,003 | 0,020±0,002   | -7,66   |
| РИ справа                 | 0,040±0,004 | 0,030±0,003   | -9,13   |
| РИ слева                  | 0,050±0,005 | 0,05±0,01     | 5,27    |
| КА                        | 40,35±14,92 | 37,07±10,18   | -8,13   |



нормы всего на 0,47% справа и на 2,64% слева). Последнее, в свою очередь, является интегральной суммой первых двух параметров. ВЗР, характеризующее скорость прохождения колебания по сосудистой стенке от сердца на периферию вслед за ударом сердца, также находится в пределах нормы и свидетельствует о хороших тонусо-эластичных свойствах сосудистой стенки магистральных артерий. Об этом же свидетельствуют и общая отрицательная динамика изменений отношений L1/T, а также нормальные показатели РК, которые изменились незначительно. К положительным моментам следует отнести незначительное, но доказанное уменьшение значения коэффициента асимметрии (на 8,13%).

В то же время во второй и третьей частях реограммы, характеризующих соответственно микроциркуляцию крови в тканях нижних конечностей и венозный отток, наблюдалась отрицательная тенденция изменения параметров. К ним следует отнести низкие значения реографического индекса и его еще большее уменьшение справа к концу второй недели исследования (9,13%), а также некоторое уменьшение амплитуды быстрого наполнения с обеих сторон (6,82% справа и 7,66% слева).

Таким образом, анализ полученных при проведении РВГ результатов свидетельствует о необходимости использования комплексного подхода при лечении заболеваний поясничного отдела позвоночника, когда наряду с контролем состояния этой области проводится оценка (с помощью РВГ) состояния нижних конечностей с подключением препаратов, нормализующих микроциркуляцию и венозный отток. На основании обобщенных результатов обследования (клинического и инструментального) можно утверждать, что не столь быстрые темпы динамики корешкового и особенно нейродистрофического синдромов по сравнению с остальными клиническими параметрами указывают на то, что при лечении необходимо учитывать возможность наличия у больного органических изменений в поясничной области (экзостоз, спондилолистез и др.) и системных нарушений кровообращения, нивелирующих картину местных положительных сдвигов. Очевидно, мазь АпиЗартрон оказывает максимально выраженное влияние на региональный кровоток и гомеостаз в областях, соответствующих проекции ее нанесения на кожу (поясничная область позвоночника), а эффект мази на сосудистый компонент в целом (нижние конечности) является менее выраженным. Следует отметить тенденцию к уменьшению коэффициента асимметрии под влиянием лечения АпиЗартроном, что является отражением оптимизации невралной регуляции сосудистого кровотока. Сравнительная оценка динамики клинической стадии заболевания поясничного отдела позвоночника в опытной и контрольной группах приведена в таблице 5.

Под влиянием лечения мазью АпиЗартрон отмечалось значительное уменьшение количества больных в опытной группе с обострением заболевания (14%), а также с его подострой стадией (12%). На 26% (почти в 2 раза) увеличилось число лиц, у которых наступила ремиссия. При этом в контрольной группе подобная динамика отмечена только у одного больного в каждой из первых двух подгрупп, клиническая ремиссия наблюдалась у 2 (10%) пациентов.

По субъективным данным и результатам контрольного осмотра после лечения не выявлено ни одного случая местного или системного побочного действия мази АпиЗартрон. Не было ни одного случая отмены препарата в связи с

**Таблица 5. Сравнительная характеристика частоты обострений патологического процесса в поясничном отделе позвоночника**

| Стадия заболевания        | Обострение заболевания | Подострая стадия | Вне обострения |
|---------------------------|------------------------|------------------|----------------|
| <b>Основная группа</b>    |                        |                  |                |
| До лечения                | 10                     | 25               | 15             |
| После лечения             | 3                      | 19               | 28             |
| Процент снижения          | -14                    | -12              | +26            |
| <b>Контрольная группа</b> |                        |                  |                |
| До лечения                | 8                      | 8                | 4              |
| После лечения             | 7                      | 7                | 6              |
| Процент снижения          | -5                     | -5               | +10            |

побочным эффектом. В определенной степени это объясняется тем, что при формировании групп после сбора анамнеза из исследования исключались лица, имеющие аллергическую реакцию на продукты пчеловодства.

На основании данных исследования можно утверждать, что мазь АпиЗартрон для наружного применения в качестве монотерапии обладает высокой терапевтической эффективностью при болевых синдромах в поясничном отделе позвоночника рефлекторного и компрессионно-корешкового происхождения. При ее использовании снижается выраженность болевого синдрома и миотонических (спастических) реакций, отмечается регресс проявлений корешковой компрессии и нейродистрофических нарушений. Важно отметить, что курс лечения проводился амбулаторно, без отрыва пациентов от трудовой деятельности.

При оценке влияния мази на системные механизмы патогенеза заболеваний поясничной области позвоночника отмечена неоднозначная по направленности динамика изменений различных параметров кровотока нижних конечностей: наряду с положительными сдвигами одних показателей кровотока наблюдались некоторые отрицательные или разнонаправленные по значению (при изменении с двух сторон) изменения других. По мнению исследователей, это можно объяснить непродолжительным курсом лечения (14 дней), а также многокомпонентным вкладом в патогенез заболеваний позвоночника различных, в том числе экстравертебральных факторов, регулирующих сосудистый тонус и артериальное кровенаполнение нижних конечностей. Очевидно, что при заболеваниях системного характера необходимо применять комплексное лечение, одним из компонентов которого может быть АпиЗартрон.

Учитывая хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов (при проведенном мониторинге аллергической зависимости от продуктов пчеловодства), быструю динамику регресса симптомов мышечного спазма и боли, мазь АпиЗартрон рекомендуется для включения в комплексную терапию при вертеброгенных заболеваниях поясничного отдела позвоночника.

## Литература

1. Бротман М.К., Цымбалюк В.И. Внебольничное лечение остеохондроза позвоночника. — К.: Б.и., 1993. — 72 с.
2. Жулев Н.М., Бадзгардзе Ю.Д., Жулев С.Н. Остеохондроз позвоночника: Руков. для врачей. — СПб: Лань, 1999. — 592 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
4. Традиционные методы лечения больных остеохондрозом позвоночника / Под ред. А.А. Скоромца, А.В. Клименко. — Керморо: Народная медицина, 1993. — 304 с.

А.М. Овечкин, А.В. Гнездилов,  
Центральный НИИ протезирования, г. Москва

# Наропин (ропивакаин) в лечении боли: идеальный выбор?

## Обзор литературы

Одной из основных сфер применения методов регионарной анестезии и аналгезии является лечение боли — как острой, так и хронической. Удельный вес регионарных методов обезболивания особенно возрос в последние годы, что обусловлено совершенствованием представлений о механизмах формирования болевых синдромов и роли местных анестетиков (МА) в их купировании, а также появлением новых МА и средств их доставки к тканям-мишеням. Известно, что основными характеристиками МА являются их аналгетический потенциал, длительность латентного периода, продолжительность эффекта и токсичность. Выбор того или иного препарата зависит от цели его применения в каждом конкретном случае. Перспективы использования МА в терапии боли существенно расширились с появлением в клинике в 1996 г. нового анестетика ропивакаина (нарופן, «Astra-Zeneca»). Понадобилась четверть века (бупивакаин был синтезирован в 1963 г.) для создания препарата со свойствами, выгодно отличающими его от существующих МА.

Ропивакаин, новый аминоксидный МА, представляет собой моногидрат гидрохлорида 1-пропил-2,6 пипексидилида. Ропивакаин относится к той же группе препаратов, что бупивакаин и мепивакаин, однако если последние представляют собой рацемическую смесь S- и R-изомеров, то ропивакаин является чистым S-изомером.

### Системная и локальная токсичность ропивакаина

В свое время внедрение в клиническую практику бупивакаина выявило его несомненные достоинства — длительность действия и возможность достижения дифференцированного сенсомоторного блока. Однако в 1979 г. появилось первое тревожное сообщение, связывающее несколько случаев остановки сердца во время регионарной анестезии с применением этого МА длительного действия [2]. Автор отметил, что случайное внутрисосудистое введение 0,5% или 0,75% бупивакаина или этидокаина вызывало желудочковую аритмию и

сопровождалось интенсивными судорогами. В 1984 г. появилось сообщение о нескольких случаях материнской смертности при случайном внутривенном введении 0,75% бупивакаина во время эпидуральной анестезии (ЭА) при кесаревом сечении [29]. В связи с этим 0,75% бупивакаин более не рекомендуется для анестезии в акушерстве.

Данные наблюдения явились импульсом для разработки нового МА, лишенного отрицательных свойств бупивакаина. Предположили, что анестетик с меньшей жирорастворимостью будет обладать и меньшей кардиотоксичностью. Высокая жирорастворимость бупивакаина снижает его абсорбцию в точке действия (например, эпидуральном пространстве), но при случайном внутривенном введении препарата данный эффект, естественно, не работает. Ропивакаин по своей жирорастворимости занимает промежуточное положение между лидокаином и бупивакаином [30].

Высокая плазменная концентрация МА опасна развитием судорог и кардиоваскулярной депрессии. Сродство МА к  $\text{Na}^+$ -каналу значительно варьирует в зависимости от состояния канала, в частности, оно выше, когда канал открыт или инактивирован, и ниже — при закрытом канале. Лидокаин быстро связывается с открытым натриевым каналом и быстро диссоциирует во время относительного рефрактерного периода, бупивакаин также связывается быстро, но диссоциирует медленнее. Аффинитет ропивакаина к закрытым каналам промежуточен между лидокаином и ропивакаином. Скорость диссоциации не столь существенна для нервных клеток, поскольку частота импульсов в них высока и блокада «аккумулируется» при применении как лидокаина, так и бупивакаина. Однако частота импульсов в ткани сердца значительно ниже и блокада развивается в частотно-зависимой форме. Лидокаин имеет достаточное время для диссоциации из  $\text{Na}^+$ -каналов между сокращениями, поэтому частотно-зависимая блокада не развивается. Бупивакаин диссоциирует более медленно, частотно-зависимая блокада становится более выраженной с увеличением частоты



сердечных сокращений (ЧСС). Величина частотно-зависимого блока при использовании ропивакаина промежуточна между вышеуказанными препаратами [10].

В эксперименте на изолированном препарате сердца кролика было показано, что индуцированная ропивакаином аритмия менее выражена, чем аналогичный эффект бупивакаина [10]. Электрокардиографические нарушения, как и миокардиальная депрессия, быстрее развиваются при введении бупивакаина, при этом 10-кратное увеличение концентрации ропивакаина практически не усиливает кардиотоксическое действие препарата. Бупивакаин угнетает потенциал действия миокардиоцитов, что проявляется удлинением интервала PR и расширением комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ). На этом фоне проявляется феномен повторного входа (*re-entry*) и развивается желудочковая аритмия. Блокада  $\text{Na}^+$ -каналов очень стойкая, что существенно снижает эффективность реанимационных мероприятий при желудочковой фибрилляции [30]. Кардиотоксичность бупивакаина обусловлена как его высокой жирорастворимостью, так и тем, что R-изомер более токсичен, чем S-изомер. Moller и Covino в двух исследованиях подтвердили, что ропивакаин занимает промежуточное место между бупивакаином и лидокаином по снижению потенциала действия изолированных волокон Пуркинье у кролика [32]. Кроме того, было показано, что восстановление сердечной деятельности легче достигается при кардиотоксическом действии ропивакаина, так как степень прямой депрессии миокарда ниже, чем вызванная бупивакаином. В исследовании Selander сообщается о случайном внутривенном введении ропивакаина (до 150 мг) у 6 пациентов при попытке выполнения ЭА [37]. Ни в одном случае кардиотоксический эффект не наблюдался.

Ряд исследований, выполненных как *in vitro*, так и *in vivo*, не выявил прямого нейротоксического действия ропивакаина [10, 28, 47].

Следует сказать, что пока не зарегистрировано ни одного случая аллергической реакции на ропивакаин [10].

### Дифференцированный сенсомоторный блок

В экспериментальных исследованиях было установлено, что ропивакаин в низких концентрациях вызывает быструю и глубокую блокаду А-дельта- и С-волокон, проявляя более мощное действие, чем бупивакаин в аналогичной концентрации [35], при этом С-волокна он блокирует быстрее, чем А-волокна [46]. В более высоких концентрациях бупивакаин и ропивакаин проявляют сходное действие. Известно, что высокая жирорастворимость МА определяет преимущественную блокаду А-волокон по сравнению с С-волоконками и наоборот. Низкая по сравнению с бупивакаином жирорастворимость ропивакаина замедляет проникновение препарата через миелиновые оболочки. Способность ропивакаина вызывать дифференцированный блок определила его клиническое преимущество над бупивакаином.

### Фармакокинетика ропивакаина

Концентрация ропивакаина после внутривенного введения снижается быстрее, чем концентрация бупивакаина. Средний клиренс для ропивакаина в экспериментальном исследовании составил  $41,8 \pm 8,2$  мл/кг в минуту по сравнению с  $32,3 \pm 4,8$  мл/кг в минуту для

бупивакаина, хотя эти данные статистически недостоверны [30]. После эпидурального введения абсорбция ропивакаина имеет двухфазный характер — с быстрой начальной фазой (~ 14 мин), за которой следует медленная (~ 4,2 ч) [23]. Ропивакаин экстенсивно связывается белками плазмы (94%), преимущественно альфа-ацид гликопротеином.

### Клиническое действие

При блокаде периферических нервов ропивакаин максимально эффективен в концентрациях 0,5–0,75%. Профиль действия сходен с бупивакаином. Добавление адреналина не влияет на латентный период и продолжительность действия. Период полувыведения значительно короче у ропивакаина [33].

При эпидуральном введении латентный период составляет  $7 \pm 1,0$  мин для 200 мг и  $10 \pm 1,2$  мин для 100 мг ропивакаина. Отмечено, что при поясничной эпидуральной блокаде увеличение концентрации препарата с 0,5 до 1% укорачивает латентный период и усиливает моторный блок, так же как и при использовании других МА [48]. Сравнение бупивакаина и ропивакаина показало, что первый имеет несколько большую продолжительность действия при одинаковом сегментарном уровне блока [9]. При сравнении эффекта 15 мл 0,5%, 0,75% и 1% ропивакаина с 15 мл 0,5% и 0,75% бупивакаина не выявили существенных различий в отношении скорости развития, распространенности и длительности сенсорной блокады. Однако применение ропивакаина характеризовалось более медленным развитием, меньшей продолжительностью и меньшей глубиной моторного блока [7]. Эта тенденция особенно очевидна при сравнении времени достижения 2–3-й степени блокады по Bromage. Как отмечает Funicane, продолжительность моторной блокады Bromage 1, вызванной введением ропивакаина, на 20% короче по сравнению с аналогичной дозой бупивакаина [18]. Развитие моторного блока (особенно 2–3-й степени) реже наблюдается у пациентов, получивших 0,5% ропивакаин, по сравнению с 0,5% бупивакаином. Менее выраженные различия наблюдаются при 0,75% концентрации препаратов.

Пока ропивакаин не рассматривается в качестве МА для спинальной анестезии, поэтому исследовательские работы ограничены изучением безопасности его субарахноидального введения.

Следует отметить, что формы выпуска препарата весьма удобны для практического использования — полипропиленовые ампулы, содержащие по 10 или 20 мл раствора различных концентраций (0,2%, 0,75% и 1%), а также инфузионные емкости (Polybag) по 100 или 200 мл 0,2% ропивакаина.

### Ропивакаин в лечении острой боли

В последние годы достигнуты определенные успехи в послеоперационном обезболивании. В клиническую практику внедрен ряд новых препаратов и способов их применения. Роль МА возросла после разработки методики их постоянной эпидуральной инфузии с целью анальгезии в послеоперационный период. Такие методы, как контролируемая пациентом анальгезия (КПА), внутримышечное введение опиоидов, эпидуральное введение опиоидов, оказывают различное модулирующее влияние на боль, провоцируемую движением пациента.

В ряде исследований показано, что опиоидная КПА не обеспечивает адекватной аналгезии при мобилизации пациента, поэтому МА предпочтительны в оптимизации послеоперационного обезболивания, а также нормализации моторики кишечника после абдоминальных вмешательств [3, 24]. Недостатком длительной ЭА всегда считалась моторная блокада. Тахифилаксия и системный токсический эффект также являются потенциально неблагоприятными факторами, хотя они достаточно редко встречаются при режимах, использующих малые дозы опиоидов и низкие концентрации МА.

Ропивакаин является первым МА, который с момента создания рассматривался как препарат выбора для длительной эпидуральной инфузии в послеоперационный период. Профиль достигаемого при длительной инфузии ропивакаина блока отличается четким дифференцированием сенсорной и моторной блокады, а более высокий по сравнению с бупивакаином клиренс делает его более безопасным [49]. Путем сравнительного анализа эффективности различных концентраций и скорости эпидурального введения ропивакаина в послеоперационный период у пациентов, перенесших абдоминальные хирургические вмешательства [38, 39], операции на крупных суставах [4] и другие ортопедические вмешательства [43], было установлено, что оптимальной для послеоперационного обезболивания является инфузия 0,2% раствора препарата со скоростью от 6 до 14 мл в час. В среднем для контроля боли после абдоминальных и ортопедических вмешательств необходимо от 20 до 30 мг ропивакаина в час [18]. Критериями эффективности обезболивания являются снижение потребности в опиоидных анальгетиках и оценка интенсивности боли. Процент пациентов с моторной блокадой  $\geq 1$ -й степени по Bromage в различных исследованиях варьирует от 11 до 50 и значительно возрастает с увеличением скорости инфузии до 12–14 мл в час, в связи с чем оптимальным считают эпидуральное введение 10 мл 0,2% ропивакаина в час [24]. Интенсивность моторной блокады существенно снижается на протяжении эпидуральной инфузии, и к 21-му часу число пациентов с блокадой  $\geq 1$ -й степени уменьшается до 5% даже при скорости 12 мл в час [43]. Интересно, что частота развития моторного блока зависит от уровня размещения эпидурального катетера. Так, она выше (около 50%) при поясничной ЭА и ниже (около 10%) — при грудной [18].

По мнению ряда авторов, ропивакаин является анестетиком выбора для блокады нервных сплетений [12, 47]. Техника блокады периферических нервов и сплетений сопряжена с опасностью случайного внутрисосудистого введения раствора местного анестетика, поэтому низкая токсичность ропивакаина в данном случае играет особую роль. Преимуществами препарата являются: достаточно короткий латентный период, уменьшающийся с повышением концентрации раствора с 0,5 до 1%, мощный анальгетический эффект и длительный (10–12 часов) послеоперационный безболевого периода с минимальной степенью моторной блокады при использовании 0,5% ропивакаина [11, 12]. Безопасной считается разовая доза от 250 до 500 мг [20, 47], причем даже при введении 500 мг 1% раствора максимальная плазменная концентрация препарата не превышает 5,8 мг/л, а свободная фракция — 0,18 мг/мл, в то время как в исследованиях на добровольцах было доказано, что безопасная в отношении проявлений системной токсичности концентрация несвязанного

ропивакаина достигает 0,6 мг/л [17]. Показано, что эффективна и безопасна длительная инфузия 0,125% или 0,2% ропивакаина с целью продленной послеоперационной блокады плечевого сплетения со скоростью от 0,125 до 0,25 мг/кг в час, поскольку наивысшая плазменная концентрация препарата при этом не превышает 0,4 мг/мл, а средняя — 0,25 мг/мл [36].

Casati указывает на такое преимущество ропивакаина при выполнении блокады плечевого сплетения межлестничным доступом по Winnie, как минимальное влияние на функцию внешнего дыхания [12]. Известно, что достаточно частым осложнением указанной методики является ограничение подвижности диафрагмы за счет частичной блокады диафрагмального нерва, вызванной распространением анестетика к шейному сплетению. Свойство ропивакаина в концентрации до 0,5% вызывать дифференцированную сенсомоторную блокаду сводит до минимума вероятность развития данного осложнения.

Низкий токсический потенциал препарата позволяет успешно использовать его для продленной послеоперационной блокады седалищного нерва (методика 3-в-1) в хирургической ортопедии путем инфузии 0,2% раствора со скоростью до 15 мл в час [20].

Внедрение в клиническую практику ропивакаина может оживить интерес к малопопулярной в нашей стране внутривенной регионарной анестезии. В исследовании на 15 добровольцах с использованием стандартного объема 40 мл 0,3%, 0,18% и 0,12% ропивакаина Chan не выявил системного токсического действия препарата после снятия турникета [13]. Следует отметить, что применение бупивакаина для внутривенной регионарной анестезии в настоящее время запрещено.

Расширение спектра артроскопических вмешательств способствовало внедрению в клиническую практику нового метода послеоперационного обезболивания, достигаемого внутрисуставным введением МА и опиоидов. При этом выбор оптимального МА был затруднен, поскольку анальгетический эффект лидокаина является кратковременным, а скорость абсорбции бупивакаина с воспаленной внутрисуставной поверхности непредсказуема, в частности, имеются сообщения о проявлениях системной токсичности после внутрисуставной инъекции менее 100 мг последнего [41]. Появление в клинике ропивакаина позволило рассматривать его в качестве эффективного и безопасного препарата для постартроскопической аналгезии. Внутрисуставное введение 20 мл 0,5%, 0,75% или 1% ропивакаина в конце хирургического вмешательства позволяет обеспечить адекватную послеоперационную аналгезию без признаков токсического действия препарата [14].

Наиболее простым способом послеоперационного обезболивания, не требующим специальных навыков, является инфильтрация краев раны раствором МА. Длительность действия и низкая токсичность ропивакаина позволяют и в этом случае рассматривать его как препарат выбора. По данным Horn, инфильтрация краев раны 10 мл 0,75% ропивакаина с последующим введением 20 мл анестетика в дренажную трубку обеспечивает удовлетворительную аналгезию у пациентов, перенесших операции на верхних конечностях [21].

Особое значение имеет безопасность послеоперационного обезболивания в детской хирургии. В ряде





## НОВОЕ КАЧЕСТВО АНЕСТЕЗИИ И АНАЛГЕЗИИ



✓ **Улучшенный  
профиль  
безопасности<sup>1,2</sup>**

✓ **Возможность  
дифференцированного  
блока: сенсорного и  
моторного<sup>3</sup>**

✓ **Управляемость  
и предсказуемость  
эффекта<sup>2</sup>**

✓ **Ранняя активизация  
пациента<sup>4</sup>**

1. Groban L. Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management, 2001; 5(2):48-55.

2. Wang D.R. et al. Expert opin Pharmacoter 2001; 2 (12):2051-2063. 3. Stienstra R. Acta Anaesthesiologica Belgica, 2003; 54(2):141-8.

4. Brodner G. Anesthesia and Analgesia, 1999; 88(1):128-33.

### Краткая информация о применении препарата НАРОПИН (ропивакаин)

**Фармакологические свойства:** Ропивакаин – местный анестетик длительного действия амидного типа. Ропивакаин обладает анестезирующим и анальгезирующим эффектами. **Показания.** Анестезия при хирургических вмешательствах; купирование острой боли у взрослых и детей. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к ропивакаину или к любому из ингредиентов. Гиперчувствительность к местным анестетикам амидного ряда. Общие противопоказания для местного применения. Не применяется для в/в регионарной анестезии и параспинальной анестезии в акушерстве. **Способ применения и дозы.** Для эпидурального применения. См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Побочные реакции.** См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. Наиболее частые – тошнота, гипотензия; частые – повышение температуры тела, озноб, боль в спине, брадикардия, тахикардия, парестезия, головокружение, рвота, задержка мочеиспускания. **Особенности применения.** См. полную инструкцию по медицинскому применению препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Следует быть осторожным при одновременном использовании с лекарственными препаратами, подобными по структуре местным анестетикам, например, антиаритмическими препаратами класса IB, поскольку их токсические эффекты аддитивны.

**Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.**

**Условия отпуска.** По рецепту. **Упаковка.** По 10 мл (7,5 мг/мл и 10 мг/мл) или 20 мл (2 мг/мл) в ампуле, № 5; 100 мл (2 мг/мл) в контейнере, №5.

**Производитель.** АстраЗенека АБ, Швеция или АстраЗенека Пти Лтд, Австралия.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/9670/01/01; UA/9384/01/01; UA/9670/01/02; UA/9670/01/03.

Текст составлен согласно Инструкции по медицинскому применению, утвержденной МЗ Украины 13.05.2009 г.

Текст подготовлен: апрель 2009 года. Наропин – торговая марка компании АстраЗенека © AstraZeneca 2009

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине:  
04080, Киев, ул. В. Хвойки, 15/15. Тел.: (044) 391 52 82, факс: (044) 391 52 81

AstraZeneca

PNAP0009UA062009

# Медицина болю: сучасність і перспективи

## Міжнародний симпозіум



Київ  
27-29 травня  
2010р.

Клінічна лікарня "Феофанія"  
вул. Академіка Заболотного, 21



МОЗ України



НМАПО  
імені П.Л.Шупика



Асоціація  
анестезіологів  
України



КЛ Феофанія



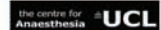
Польське товариство  
вивчення болю



Асоціація  
анестезіологів  
Великої Британії  
та Ірландії



Британське Королівське  
медичне товариство



Лондонський медичний  
університет



Міжнародна мережа  
фахівців з болю



Центр лікування  
болю та нейромодуляції  
Лікарня  
Guy's and St. Thomas



Міжнародна асоціація  
з вивчення болю

ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ  
СОСТОЯНИЯ  
в практике врача

### Шановні колеги!

У рамках нової концепції післядипломної освіти, яка прийнята у 2009 році, дедалі зростає роль впровадження безперервного навчання лікарів, а міжнародні науково-практичні конференції є найвищою формою такого навчання. Участь у цьому симпозіумі дає можливість лікарям, викладачам і завідувачам кафедр ознайомитися з новими досягненнями галузі медицини болю та регіонарної анестезії, а також отримати відповідні бали, необхідні для атестації.

Оскільки медицина болю в Україні перебуває у зародковому стані, ця проблема зараз на часі, а її вирішення потребує мультидисциплінарного підходу. Ми переконані, що участь у симпозіумі буде корисною для анестезіологів, неврологів, нейрохірургів, онкологів та інших фахівців, діяльність яких пов'язана з лікуванням гострого та хронічного болю, а також біль-хвороби.

Науковий форум такого рівня в Україні проводиться вперше, і ми впевнені, що він стане стимулом як для розвитку методів лікування гострого та хронічного болю, так і для поліпшення викладання цих напрямків у системі післядипломної освіти. Чекаємо на Вас.

**Проф. І.П. Шлапак, зав. кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика**

### Шановні колеги!

Маю за честь звернутися до українських лікарів, які цікавляться медициною болю.

Будучи практикуючим анестезіологом у Лондоні та виконуючи докторську дисертацію з молекулярних механізмів болю в одній із трьох провідних лабораторій світу ([www.ucl.ac.uk/molecular-pain-research-group](http://www.ucl.ac.uk/molecular-pain-research-group)), я завжди прагнув налагодити наукові та практичні зв'язки між лікарями Великобританії та України. Із багатьма з Вас ми вже познайомилися під час проведення I і II Британсько-Українських симпозіумів з анестезіології, інтенсивної терапії та медицини болю, які проходили у 2008 та 2009 роках. Під час проведення цих наукових форумів з'ясувалося, що проблема медицини болю в Україні тільки піднімається, і інтерес, який виявляла аудиторія до цього питання, не міг бути повною мірою задоволений окремими лекціями в рамках симпозіуму.

За характером моєї наукової та організаційної діяльності (ми щороку проводимо міжнародну конференцію з медицини болю у місті Давос, [www.painwintermeeting.ch/index.html](http://www.painwintermeeting.ch/index.html)) мені пощастило співпрацювати з провідними фахівцями з Великобританії, США, Швейцарії, Польщі та інших країн. На нашу пропозицію про міжнародну підтримку встановлення в Україні служби болю відгукнулися президенти 6 міжнародних та національних асоціацій медицини болю та понад 20 відомих у всьому світі експертів у цій галузі ([www.painspecialists.org.uk](http://www.painspecialists.org.uk)). Вони погодилися у формі лекцій, семінарів та круглих столів у «концентрованому» вигляді передати найкращий досвід своїх країн у цій галузі.

Узяти участь у симпозіумі ми запрошуємо в першу чергу людей, які вирішують питання з організації допомоги хворим із гострим і хронічним болем в рамках спеціальностей анестезіологія, неврологія, нейрохірургія, онкологія та ін. Ми раді бачити всіх професіоналів та ентузіастів, які безпосередньо займаються нелегкою справою лікування хворих із вираженим больовим синдромом.

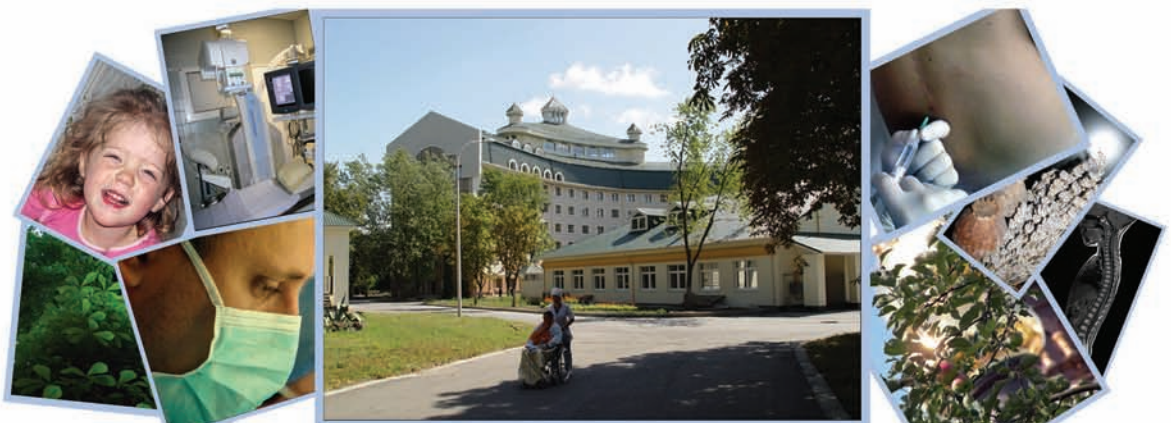
**Др. Роман Грех, координатор проекту**

### Шановні колеги!

Клінічна лікарня «Феофанія» з великим задоволенням приймає на своїй базі перший міжнародний симпозіум з проблем болю в Україні. Проведення цього надзвичайно потужного наукового заходу буде сприяти використанню на практиці передових світових досягнень у даному напрямку, що збігається із загальною концепцією розвитку КЛ «Феофанія». Ми прагнемо створити прототип «Університетської клініки», в якій будуть впроваджені найсучасніші досягнення світової медичної науки.

Ми будемо раді бачити Вас у наших стінах.

**І.П. Семенів, головний лікар КЛ «Феофанія»**





исследований показана эффективность и безопасность каудального блока с введением ропивакаина различных концентраций (0,1%, 0,2%, 0,3%) у детей от 2 до 12 лет, перенесших различные хирургические вмешательства на нижней половине тела [6, 25].

В последние годы значительную популярность приобрела идея профилактики послеоперационного болевого синдрома. Ее основой является предотвращение индуцированных хирургическим вмешательством изменений активности боль-воспринимающих структур центральной нервной системы за счет полной блокады периперационной ноцицептивной стимуляции. Простейшим вариантом такой блокады является предоперационная инфильтрация зоны операции раствором МА. Ропивакаин и в этом отношении является весьма перспективным препаратом, сочетающим длительный анагетический эффект с безопасностью введения значительных доз. Уже получены данные о полном предотвращении развития послеоперационного болевого синдрома у пациентов, перенесших реконструктивные операции на молочных железах на фоне предварительной инфильтрации 100 мл 0,15% ропивакаина [15]. Аналогичный эффект был отмечен после предоперационной инфильтрации операционного поля 40 мл 0,75% ропивакаина у пациентов, перенесших паховое грыжесечение [34], и 70 мл 0,25% раствора у пациентов, оперированных по поводу холецистита [22].

### Ропивакаин и обезбоживание в акушерстве

Возможность применения продленной ЭА для обезбоживания родов давно привлекает внимание специалистов, работающих в акушерстве. Основным аргументом противников данного метода является удлинение второго периода родов, обусловленное моторной блокадой мышц тазового дна. В ряде исследований последних лет показано преимущество ропивакаина, используемого для ЭА в родах в суммарной дозе от 115 до 237 мг [5, 19]. Предложены различные режимы эпидурального введения ропивакаина:

- болюсы по 5 мл 0,25% раствора, вводимые через заданные интервалы времени [19];
- нагрузочная доза 25–30 мг с последующей инфузией 15–30 мг в час [40];
- дозы по 10 мл, вводимые по требованию пациентки [31].

В концентрациях от 0,125 до 0,2% эквивалентные дозы ропивакаина и бупивакаина в равной степени обеспечивают адекватное обезбоживание, независимо от режима их назначения. Анагетическое действие препарата после введения первой дозы развивается в пределах 11–18 минут, необходимость в повторном введении анестетика возникает в среднем через 95 минут [16]. Мета-анализ 6 исследований, сравнивающих эффекты вышеуказанных препаратов, выявил более высокую частоту самостоятельного родоразрешения при использовании ропивакаина [40]. Считают, что сохранение возможности активных движений женщины в родах способствует нормальному раскрытию шейки матки [42].

### Ропивакаин в лечении хронической боли

Успех применения методов регионарной анагезии в лечении острой боли способствовал их внедрению в схемы лечения хронической боли. Наиболее распространены

такие методы, как блокада триггерных точек, периферических нервов и нервных сплетений, симпатические блокады, эпидуральные лечебные и диагностические блокады и т.д. Известно, что при хронической боли прерывание потока ноцицептивных импульсов на несколько часов в ряде случаев обеспечивает длительное купирование болевого синдрома. Диагностические блокады за счет селективного блока проводящих путей с использованием МА различных концентраций облегчают оценку факторов, влияющих на боль, и имеют прогностическое значение для последующего выполнения лечебных продленных блокад. Скептическое отношение к регионарной анагезии в лечении хронической боли в большинстве случаев обусловлено значительной частотой случаев проявления системной и локальной токсичности МА при их длительном введении (иногда с полной потерей локальной сенсорной функции), а также невозможностью достижения требуемого дифференцированного блока [44].

Ропивакаин обладает рядом несомненных преимуществ, позволяющих в ряде случаев рассматривать его как МА выбора в лечении хронической боли. В частности, разнообразие форм выпуска препарата позволяет, в зависимости от поставленной цели, использовать различные его концентрации, а низкая токсичность делает возможным длительное назначение.

Известно, насколько сложной задачей является лечение фантомно-болевого синдрома (ФБС) у пациентов с ампутированными конечностями. Описан уникальный случай успешного и стойкого купирования тяжелейшего ФБС у пациента, потерявшего обе верхние конечности вследствие термической травмы, при помощи длительной (6 суток) блокады обоих плечевых сплетений посредством инфузии 0,2% ропивакаина со скоростью 4–6 мл в час [27]. Следует отметить, что аналогичная по времени инфузия лидокаина быстро привела бы к развитию тахифилаксии, а введение бупивакаина было бы чревато развитием токсических осложнений.

Есть данные об успешном применении ропивакаина для купирования постгерпетического болевого синдрома путем болюсного введения 8–10 мл 0,25% раствора через эпидуральный катетер в течение 10–15 дней (при локализации процесса на грудной клетке) или путем блокады звездчатого ганглия 12 мл ропивакаина той же концентрации при поражениях в зоне иннервации тройничного нерва [45]. Эффект терапии был стойким и сохранялся на протяжении 10 месяцев наблюдения.

Сочетанное эпидуральное введение малых доз МА и стероидов широко применяется для купирования острого корешкового болевого синдрома. Основным недостатком данной методики является возобновление болевых ощущений по окончании действия МА, сохраняющихся в течение 15–20 часов до развития противовоспалительного эффекта стероидного препарата. Авторами данного обзора было предпринято собственное исследование, посвященное поиску оптимального МА для лечебных блокад. Наилучший результат был достигнут при эпидуральном введении 4 мл 1% ропивакаина [1]. При этом болевой синдром был полностью купирован у всех пациентов, причем анагезия сохранялась в течение  $13 \pm 1,3$  часа (после инъекции 4 мл 0,5% бупивакаина —  $7,6 \pm 1,3$  часа). Фактически боль не возобновлялась до развития действия стероидов.



Основываясь на собственном опыте лечения боли у инкурабельных онкологических пациентов, Kshatri полагает, что введение ропивакаина посредством контролируемой пациентом эпидуральной или интратекальной аналгезии может стать методом выбора для использования в паллиативной онкологии [26]. Адекватное купирование боли в сочетании с сохранением возможности самостоятельного передвижения является основным аргументом в пользу такого выбора.

## Выводы

Суммируя результаты анализа литературных данных, следует отметить следующие преимущества нового местного анестетика ропивакаина (наропин, «AstraZeneca»).

1. Ропивакаин, близкий по анальгетическому потенциалу к бупивакаину, обладает меньшей системной токсичностью, что позволяет применять его в более высоких дозах и концентрациях с целью повысить качество обезболивания.
2. Ропивакаин обеспечивает эффективное обезболивание при родах и адекватное купирование послеоперационной боли с минимальным угнетением моторной функции.
3. Ропивакаин позволяет достичь четкого дифференцирования сенсорного и моторного блока: в высоких дозах и концентрациях является высокоэффективным анестетиком, обеспечивая глубокую сенсорную и моторную блокаду, в низких же дозах действует как анальгетик, вызывая преимущественно блокаду сенсорных проводящих путей.

## Литература

1. Гнездилов А.В., Овечкин А.М., Кукушкин М.Л. и др. Патологическая боль // Рос. науч.-практ. конф.: Тез. докл. — Новосибирск, 1999. — С. 111–112.
2. Albright G. // *Anesthesiology*. — 1979. — Vol. 51. — P. 285–287.
3. Azad S., Groh J., Beyer A. et al. // *Anaesthesist*. — 2000. — Vol. 49. — P. 9–17.
4. Badner N., Reid D., Sullivan P. et al. // *Can. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 43. — P. 17–22.
5. Beilin Y., Galea M., Zahn J., Bodian C. // *Anesth. Analg.* — 1999. — Vol. 88. — P. 1340–1345.
6. Bosenberg A., Thomas J., Lopez T. et al. // *Book of abstr. 18th Annual ESRA Congress*. — Istanbul, 1999. — P. 29.
7. Brockway M., Bannister J., McClure J. et al. // *Br. J. Anaesth.* — 1991. — Vol. 66. — P. 31–37.
8. Brodner G., Merles N., Van Aken H. et al. // *Anesth. Analg.* — 1999. — Vol. 88. — P. 128–133.
9. Brown D., Carpenter L., Thompson G. // *Anesthesiology*. — 1990. — Vol. 72. — P. 633–636.
10. Carpenter R. // *Am. J. Anesthesiol.* — 1997. — Vol. 24 (Suppl. 5). — P. 4–7.
11. Casati A., Borghi B., Fanelli G., Torn G. // *Anesthesiology*. — 1999. — Vol. 90. — P. 1047–1052.
12. Casati A., Fanelli G., Gedrati V. et al. // *Anesth. Analg.* — 1999. — Vol. 88. — P. 587–592.
13. Chan V., Weishrod M., Kafzas Z., Dragomir C. // *Anesthesiology*. — 1999. — Vol. 90. — P. 1602–1608.
14. Convery P., Quinn P., Milligan K. // *Book of abstr. 17th Annual ESRA Congress*. — Geneva, 1998. — P. 48.
15. Di Marco P., Costa M., della Rocca G. et al. // *Br. J. Anaesth.* — 1998. — Vol. 80 (Suppl. 1). — P. 182.
16. Eddicston J., Holland J., Griffin R. et al. // *Br. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 76. — P. 66–71.
17. Edyardsson N., Sjoval G., Henriksson J. // *Astra Report 802-550-LC-0100-01*. 1994-06-14.
18. Furncane B. // *Am. J. Anesthesiol.* — 1997. — Vol. 24 (Suppl. 5). — P. 22–25.
19. Gatt S., Crooke D., Anderson A., Lockley S. // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 152.
20. Geiger P., Oldenburger K., Ventow W., Mehrkens H. // *Book of abstr. VII Annual ESRA Congress*. — Geneva, 1998. — P. 47.
21. Horn E., Schroeder F., Wilhelm S. // *Anesth. Analg.* — 1999. — Vol. 89. — P. 1461–1466.
22. Johansson B., Glise H., Hallerback P. et al. // *Anesth. Analg.* — 1994. — Vol. 78. — P. 210–214.
23. Katz J., Bridenbaugh P., Knarr D. et al. // *Anesth. Analg.* — 1990. — Vol. 70. — P. 16–21.
24. Kechlet H. // *Am. J. Anesthesiol.* — 1997. — Vol. 24 (Suppl. 5). — P. 26–30.
25. Khalil S., Campos C., Farag A. // *Anesthesiology*. — 1999. — Vol. 91. — P. 1279–1284.
26. Kshatri A., McGamty S., Hahn M. // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 1998. — Vol. 23. — P. 320–332.
27. Lierz P., Schroegendorfer K., Choi S. et al. // *Pain*. — 1998. — Vol. 78. — P. 135–137.
28. Markham A., Fanlids D. Ropivacaine. // *Drugs*. — 1996. — Vol. 52. — P. 429–449.
29. Marx G. // *Anesthesiology*. — 1984. — Vol. 60. — P. 3–5.
30. McClure J. // *Br. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 76. — P. 300–307.
31. McCrae A., Jozwiak H., McClure J. // *Br. J. Anaesth.* — 1995. — Vol. 74. — P. 261–265.
32. Moller R., Covino B. // *Anesthesiology*. — 1990. — Vol. 72. — P. 322–329.
33. Nolte H., Fruhstorfer H., Edstrom H. // *Regional Anesth.* — 1990. — Vol. 15. — P. 118–124.
34. Pettersson N., Berggren P., Larsson M. et al. // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 1999. — Vol. 24. — P. 569–575.
35. Rosenberg P., Heinonen E. // *Br. J. Anaesth.* — 1983. — Vol. 55. — P. 163–167.
36. Salonen M., Haasio J., Bachmann M. et al. // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2000. — Vol. 25. — P. 47–51.
37. Selander D. // *Regional Anesth.* — 1997. — Vol. 22 (2S). — P. 70.
38. Schug S., Scoff D., Payne J. et al. // *Br. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 76. — P. 787–791.
39. Scott D., Chamley D., Mooney P. et al. // *Anesth. Analg.* — 1995. — Vol. 81. — P. 982–986.
40. Stienstra R. In: *Highlights in pain therapy and regional anesthesia* (van Zundert A. eds): XVII Annual ESRA Congress, Geneva, 1998. — Limassol: Hadjigerogiou Printings & Co, 1998. — P. 70–75.
41. Sullivan G., Abbott P. // *Anaesth. Analg.* — 1994. — Vol. 79. — P. 591–593.
42. Tan T. // *Ann. Acad. Med. Singapore*. — 1998. — Vol. 27. — P. 235–342.
43. Turner G., Blake D., Buckland M. et al. // *Br. J. Anaesth.* — 1996. — Vol. 76. — P. 606–610.
44. Wells J., Miles J. // *Brit. M. Bull.* — 1991. — Vol. 47. — P. 762–785.
45. Whizar-Lugo V., Carrada-Perez S., Martinez-Andrade M. // *Rev. Mex. Anesthesiol.* — 1998. — Vol. 21. — P. 151–158.
46. Wildsmith J., Brown D., Paul D., Johnson S. // *Br. J. Anaesth.* — 1989. — Vol. 63. — P. 444–452.
47. Wildsmith J. // *Am. J. Anesthesiol.* — 1997. — Vol. 24 (Suppl. 5). — P. 14–17.
48. Zaric D., Axelsson K., Nydahl P. et al. // *Anesth. Analg.* — 1991. — Vol. 72. — P. 509–515.
49. Zaric D., Nydahl P., Philipson N. et al. // *Reg. Anesth.* — 1996. — Vol. 21. — P. 14–25.



С.М. Бишовець, Ю.І. Марухно, А.П. Сидоренко, Д.О. Дзюба,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ,  
Комунальний заклад Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня»

# Асиметрична спінальна анестезія для анестезіологічного забезпечення артроскопії колінного суглоба

*Недоцільно стріляти з гармати по горобцях  
Відоме прислів'я*

**Н**ейроаксіальна анестезія локальними анестетиками створює якісний аферентний блок ноцицептивних імпульсів [5, 8]. Позитивний вплив регіонарних методів знеболювання на патофізіологію операційної травми, висока ефективність, відносна простота, економічність та мінімальний вплив на функції життєво важливих органів зумовили суттєве збільшення кількості нейроаксіальних анестезій у загальній структурі методів знеболювання. Частота застосування цих способів у країнах Європи та Північної Америки становить 35–40%, у Скандинавському регіоні — 85% [4]. Спінальна анестезія (СА) часто використовується при оперативних втручаннях в урології, проктології, травматології, ортопедії та судинній хірургії (втручання на нижніх кінцівках) [7, 19]. Для пролонгації блокади та покращення якості СА до розчинів локальних анестетиків традиційно додають опіюідні анагетики, як правило — фентаніл або морфін [2, 9]. Ці препарати, особливо морфін, часто викликають депресію дихання, нудоту й блювання, затримку сечі та свербіж [9, 21]. Частота шкірного свербіння досягає 41,4–80%, причому у 20% випадків спостерігається нестерпний свербіж [21, 23], а нудота й блювання бувають у 12% хворих [24]. Потрібно зауважити, що анагетичний ефект фентанілу обмежений у часі (2–4 год) [21]. Вказані вище негативні наслідки опіюідних анагетиків, введених інтратекально, іноді перекреслюють усю їх позитивну знеболюючу дію [22].

Оптимізація СА шляхом застосування асиметричного варіанту блока для анестезіологічного забезпечення артроскопії є клінічно необхідною. Якщо планується оперативне втручання на одній нижній кінцівці, необхідно знеболити саме цю зону, не викликаючи анестезію інтактної другої кінцівки.

За даними літератури асиметрична СА локальними анестетиками застосовується для знеболювання операцій з приводу травм і дефектів нижніх кінцівок [12, 14, 16, 17], артроскопії колінного суглоба [10, 15, 18], ендопротезування мискостегнового суглоба [6], перелому стегна [11], варикозної хвороби вен нижніх кінцівок [3], пахової грижі [13].

Метою дослідження було вивчити переваги асиметричної СА (АСА) перед симетричною СА (ССА) бупівакаїном

у поєднанні з бупренорфіном для анестезіологічного забезпечення артроскопії колінного суглоба.

## Матеріали та методи дослідження

У дослідження, проведене в комунальному закладі Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня», після отримання інформованої згоди були включені 30 пацієнтів (17 жінок і 13 чоловіків), рандомізовано розподілені на дві групи по 15 осіб. Усім хворим виконували в плановому порядку артроскопію колінного суглоба.

Основну групу склали 15 пацієнтів, яким проводили АСА 7,5 мг маркаїну спінал хеві (гіпербаричного бупівакаїну), поєднаного з 0,12 мг бупренорфіну гідрохлориду. Фізичні параметри хворих основної групи: вік —  $30,2 \pm 3,8$  року, маса тіла —  $71,4 \pm 4,6$  кг, індекс маси тіла (ІМТ) —  $24,7 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>, фізичний статус — І–ІІ клас за шкалою Американської асоціації анестезіологів (ААА). Контрольна група — 15 пацієнтів, яким проводили ССА 10 мг маркаїну спінал (ізобаричного бупівакаїну), поєднаного з 0,12 мг бупренорфіну гідрохлориду. Фізичні параметри хворих контрольної групи: вік —  $34,7 \pm 2,9$  року, маса тіла —  $75,5 \pm 3,6$  кг, ІМТ —  $26,4 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>, фізичний статус — І–ІІ клас ААА. Середня тривалість оперативних втручань —  $56 \pm 10$  хв.

СА виконували у положенні хворого «на боці». АСА — на боці зі сторони того коліна, на якому проводили артроскопію, і в цій позиції пацієнт знаходився 15–20 хв після субарахноїдальної ін'єкції. Інтратекальна інтервенція була на рівні L2–L3 атравматичними голками типу Ball Pen діаметром G 22, 25 (Rusch, Франція). Для локальної анестезії місця входу спінальної голки використовували 1 мл 2% розчину лідокаїну. Інтраопераційна інфузія проводилася 0,9% розчином натрію хлориду та 6% розчином гідроксизетилкрохмалю. Премедикацію здійснювали шляхом внутрішньом'язового введення 20 мг нефопаму за 40 хв до початку оперативного втручання. За 20–30 хв до операції інтравенозно вводили 50 мг дексалгіну, потім — по 50 мг кожні 8 год з метою післяопераційного знеболювання [1].

Під час операції пацієнти перебували у повній свідомості.

Клінічний стан хворих оцінювали неінвазивно (визначення артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, кардіографія, пульсоксиметрія) за допомогою мультифункціонального пристрою Viridia T3 (Hewlett Packard, M3046A, ФРГ) до СА, через 15, 30, 45 і 60 хв після СА.

Вираженість післяопераційного болю оцінювали за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю від 0 до 10 балів через 1, 4, 10, 24 та 48 год після операції [1, 2, 20].

Матеріали оброблено статистично з використанням пакету статистичного аналізу програм Excel Microsoft Office.

### Результати та їх обговорення

Фізичні параметри пацієнтів в обох групах були аналогічними.

Після премедикації нефопамом усі хворі перебували в досить комфортному стані. Тремтіння у них не спостерігалось ні до операції, ні під час неї, ні в післяопераційний період.

Температурна чутливість у пацієнтів в основній групі знижувалася через 3–4 хв, в контрольній — через 5–6 хв. Анальгетичний ефект розвинувся через 7–8 хв та 12–15 хв відповідно по групах. Якісний моторний блок виникав через 10 хв і 15–18 хв відповідно. Блокада поширювалася на зону іннервації Th10–11–S5. Хворі основної групи починали згинати ноги по команді через  $133 \pm 6$  хв, контрольної — через  $110 \pm 8$  хв.

В основній групі не користувалися симпатоміметиками для стабілізації гемодинаміки та не проводили масованої інфузійної терапії (об'єм — 5 мл/кг за годину). Систолічний артеріальний тиск (АТс) достовірно знижувався після АСА: через 15 хв — на 10,4%, через 30 хв — на 12,4%, через 45 хв — на 10,4% та недостовірно через 60 хв — на 7,6%. Діастолічний артеріальний тиск (АТд) зменшився через відповідні хвилинні інтервали на 14,1 % (достовірно), 16,0 % (достовірно), 13,5% (достовірно), 11,5% (недостовірно). Середній артеріальний тиск (САТ) достовірно знижувався відповідно на 12,4%, 14,4%, 12,0% і на 9,8% (недостовірно). Під час АСА зберігався синусовий серцевий ритм. Частота серцевих скорочень (ЧСС) не потребувала корекції та після АСА недостовірно зменшилася через 15 хв на 6,6% і достовірно уповільнилася: через 30 хв — на 11,9%, через 45 хв — на 18,9%, через 60 хв — на 18,2%. Параметри гемодинаміки пацієнтів основної групи наведені в таблиці 1.

У контрольній групі в 11 (73,3%) випадках для стабілізації гемодинаміки застосовували інфузійну підтримку колоїдами та кристалоїдами (об'єм — 12 мл/кг на годину) та симпатоміметики (мезатон — 1–2 мг або адреналін 0,18 мг/кг на годину), при цьому АТс достовірно знижувався після ССА: через 15 хв — на 23,3%, через 30 хв — на 22,2%, через 45 хв — на 21,4%, через 60 хв — на 21,1%. АТд достовірно зменшився через відповідні хвилинні інтервали на 24,4%, 27,3%, 26,2% і 27,3%. САТ достовірно знижувався відповідно на 24,0%, 25,1%, 24,1% і 24,6%. Під час ССА зберігався синусовий серцевий ритм. ЧСС після ССА недостовірно зменшилася через 15 хв на 4,6% та прискорилася через 30 хв — на 4,2%, через 45 хв — на 6,1%, через 60 хв — на 3,0%. Параметри гемодинаміки пацієнтів контрольної групи наведені у таблиці 2.

Таким чином, при АСА гемодинаміка була стабільною за рахунок латерального, а не білатерального симпатичного блока, на відміну від ССА не потрібна була корекція симпатоміметиками та шляхом масивної інфузії.

Таблиця 1. Параметри гемодинаміки пацієнтів основної групи ( $M \pm m$ )

| Показник                                  | До асиметричної спінальної анестезії | Через 15 хв                       | Через 30 хв                       | Через 45 хв                       | Через 60 хв                       |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.  | 125,5 $\pm$ 3,5                      | 112,5 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,05$ ) | 110,0 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,05$ ) | 112,5 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,05$ ) | 116,0 $\pm$ 2,4<br>( $p = 0,10$ ) |
| Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст. | 78,0 $\pm$ 3,1                       | 67,0 $\pm$ 2,4<br>( $p < 0,05$ )  | 65,5 $\pm$ 2,0<br>( $p < 0,05$ )  | 67,5 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,10$ )  | 69,0 $\pm$ 1,8<br>( $p = 0,11$ )  |
| Середній артеріальний тиск, мм рт.ст.     | 93,8 $\pm$ 3,2                       | 82,2 $\pm$ 1,8<br>( $p < 0,05$ )  | 80,3 $\pm$ 1,8<br>( $p < 0,05$ )  | 82,5 $\pm$ 1,8<br>( $p < 0,05$ )  | 84,6 $\pm$ 1,9<br>( $p = 0,09$ )  |
| Частота серцевих скорочень за 1 хв        | 89,0 $\pm$ 3,0                       | 83,1 $\pm$ 2,6<br>( $p = 0,23$ )  | 78,4 $\pm$ 1,5<br>( $p < 0,05$ )  | 72,2 $\pm$ 2,2<br>( $p < 0,05$ )  | 72,8 $\pm$ 1,9<br>( $p < 0,05$ )  |

Таблиця 2. Параметри гемодинаміки пацієнтів контрольної групи ( $M \pm m$ )

| Показник                                  | До симетричної спінальної анестезії | Через 15 хв                       | Через 30 хв                       | Через 45 хв                       | Через 60 хв                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.  | 133,0 $\pm$ 4,8                     | 102,0 $\pm$ 3,2<br>( $p < 0,05$ ) | 103,5 $\pm$ 2,7<br>( $p < 0,05$ ) | 104,5 $\pm$ 2,3<br>( $p < 0,05$ ) | 105,0 $\pm$ 2,3<br>( $p < 0,05$ ) |
| Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст. | 86,0 $\pm$ 4,1                      | 65,0 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,05$ )  | 62,5 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,05$ )  | 63,5 $\pm$ 1,9<br>( $p < 0,05$ )  | 62,5 $\pm$ 1,9<br>( $p < 0,05$ )  |
| Середній артеріальний тиск, мм рт.ст.     | 101,7 $\pm$ 4,3                     | 77,3 $\pm$ 2,1<br>( $p < 0,05$ )  | 76,2 $\pm$ 1,9<br>( $p < 0,05$ )  | 77,2 $\pm$ 1,9<br>( $p < 0,05$ )  | 76,7 $\pm$ 1,9<br>( $p < 0,05$ )  |
| Частота серцевих скорочень за 1 хв        | 86,3 $\pm$ 3,8                      | 82,3 $\pm$ 4,4<br>( $p = 0,18$ )  | 89,9 $\pm$ 1,9<br>( $p = 0,18$ )  | 91,6 $\pm$ 2,1<br>( $p = 0,23$ )  | 88,9 $\pm$ 2,1<br>( $p = 0,09$ )  |

В обох групах частота дихання була у межах 12–16 за хвилину. Сатурація ( $SpO_2$ ) зберігалася на рівні 98–99% при спонтанному диханні повітрям, збагаченим потоком кисню, — 4 л/хв.

Після операції пацієнтів переводили до профільного відділення зі збереженою аналгезією і частковим моторним блоком. Під час транспортування та подальшого лікування в ортопедо-травматологічному центрі хворі були притомними, гемодинамічні параметри і дихальна функція лишалися стабільними.

Уже в першу післяопераційну добу вислуховувалася активна перистальтика та відходили гази. Термін першого самостійного підйому з ліжка визначався тривалістю нейроаксіального моторного блока. В середньому хворі починали активно рухатися через 2–3 год після переведення їх з операційної. З першої доби після операції починали раннє ентеральне харчування.

Післяопераційне знеболювання здійснювали дексалгіном у дозі 50 мг кожні 8 год протягом двох діб. Надалі призначали таблетовані форми солпадеїну у загальноприйнятних дозуваннях. Якість постоопераційного анальгетичного профілю характеризувалася позитивно в обох групах, але в основній він був кращий. Необхідності додаткового призначення опіоїдних анальгетиків не виникло. Вираженість післяопераційного болю за ВАШ оцінювали через 1, 4, 10,





**Таблиця 3. Динаміка ступеня післяопераційного болю за візуальною аналоговою шкалою ( $p < 0,05$ )**

| Група дослідження | Через 1 год | Через 4 год     | Через 10 год    | Через 24 год    | Через 48 год    |
|-------------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Основна           | 0           | 0               | $0,63 \pm 0,07$ | $1,17 \pm 0,06$ | $0,82 \pm 0,06$ |
| Контрольна        | 0           | $0,13 \pm 0,05$ | $0,83 \pm 0,08$ | $1,67 \pm 0,09$ | $0,70 \pm 0,08$ |

24 та 48 год після операції. Динаміку ступеня післяопераційного болю відображено у таблиці 3.

В основній групі спостерігали легкий свербіж в 1 (6,7%) пацієнта, у контрольній відмічалися постопераційні нудота й блювання у 2 (13,3%) хворих жінок. Опіоїди, особливо морфін, часто викликають депресію дихання, нудоту й блювання, затримку сечі та свербіж [9]. Інtrateкальне застосування розчину бупівакаїну з додаванням бупренорфіну характеризувалося значно меншою кількістю негативних побічних ефектів порівняно з відповідним введенням інших опіоїдних анагетиків.

При застосуванні для СА атравматичних голок типу Ball Pen (Rusch, Франція) в жодному випадку не спостерігався постпункційний головний біль.

Таким чином, аналіз результатів дослідження показав, що фармакологічний вплив на процеси больової імпульсації, модуляції ноцицепції за допомогою специфічних агентів дозволяє значно зменшити рівень больового потоку на всьому шляху його слідування — від периферичних ноцицепторів до центральних структур мозку, що забезпечує ефективне знеболення під час операції, попередження та лікування післяопераційного болю, а також створює сприятливі умови для виконання оперативного втручання.

## Висновки

1. АСА бупівакаїном у поєднанні з бупренорфіном є ефективним методом знеболення однобічних артроскопій із тривалим позитивним постопераційним анагетичним профілем.
2. При АСА гемодинаміка була стабільною за рахунок латерального, а не білатерального симпатичного блока, не потрібні були масивна інфузійна терапія та корекція симпатоміметиками, на відміну від симетричної інtrateкальної анестезії.
3. Покращення якості анагезії дозволяло проводити ранні активізацію та ентральне харчування пацієнтів і, відповідно, скорочувало період реабілітації.
4. Інtrateкальне застосування розчину бупівакаїну з додаванням бупренорфіну характеризувалося значно меншою кількістю негативних побічних ефектів порівняно з відповідним введенням інших опіоїдних анагетиків.
5. При застосуванні для СА атравматичних голок типу Ball Pen (Rusch, Франція) в жодному випадку не спостерігали постпункційний головний біль.

## Література

1. Бишовец С.М. Досвід застосування дексалгіну для післяопераційного знеболення в абдомінальній хірургії // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2007. — № 2. — С. 57–60.
2. Волочков В.А., Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 320 с.
3. Унилатеральная субарахноидальная блокада бупивакаина гидрохлоридом в хирургии вен нижних конечностей / Кириенко П.А., Винницкий Л.И., Борзенко А.Г. и др. // Современные технологии в анестезиологии и реаниматологии: Материалы

конгресса анестезиологов-реаниматологов Центр. федерал. округа. — М., Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. — С. 75.

4. Овечкин А.М., Федоровский Н.М. // Современные технологии в анестезиологии-реаниматологии. — 2003. — С. 83–84.

5. Системная и регионарная антиноцицептивная защита пациента в хирургии: проблема выбора / Осипова Н.А., Петрова В.В., Митрофанов С.В. и др. // Анестезиология и реаниматология. — 2006. — № 4. — С. 12–16.

6. Сафин Р.Р., Малеев М.В. Изофлюран и ассиметричный спинальный блок как компоненты анестезии при операции эндопротезирования тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. — 2006. — № 2 (40). — С. 265–266.

7. Опыт применения унилатеральной спинальной анестезии в ортопедии / Чув П.Н., Владика А.С., Басенко И.Л. и др. // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. — 2003. — № 2-д. — С. 34–36.

8. Шифман Е.М., Бутров А.В., Федуллова И.В. Эпидуральная блокада в анестезиологическом обеспечении лапароскопических операций в гинекологии // Анестезиол. и реаниматология. — 2007. — № 2. — С. 65–68.

9. Шлапак І.П. Комбінована спінальна опіоїдна анестезія/аналгезія та її оцінка як методу адекватного антиноцицептивного захисту: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 16.01.95 / Київ. держ. ін-т удосконалення лікарів. — К., 1995. — 42 с.

10. Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study / Cappelleri G., Aldegheri G., Danelli G. et al. // Anesth. Analg. — 2005. — Vol. 101 (1). — P. 77–82.

11. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery / Casati A., Aldegheri G., Vinciguerra F. et al. // Eur. J. of Anaesthesiology. — 2003. — Vol. 20, № 8. — P. 640–646.

12. Low dose hyperbaric bupivacaine for unilateral spinal anaesthesia / Casati A., Fanelli G., Cappelleri G. et al. // Canadian J. of Anesthesia. — 1998. — Vol. 45. — P. 850–854.

13. A Prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy / Casati A., Moizo E., Marchetti Ch., Vinciguerra F. // Anesth. Analg. — 2004. — Vol. 99. — P. 1387–1392.

14. Haemodynamic effects of unilateral spinal anesthesia in high risk patients / Chohan U., Afshan G., Hoda M.Q., Mahmud S. // J. Pak. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 52 (2). — P. 66–69.

15. Bilateral vs unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopies / Esmaoglu A., Karaoglu S., Mizrak A., Boyaci A. // Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. — 2004. — Vol. 12, № 2. — P. 155–158.

16. Imbelloni L.E., Beato L., Cordeiro J.A. Unilateral spinal anesthesia with low 0,5 % hyperbaric bupivacaine dose // Rev. Bras. Anesthesiol. — 2004. — Vol. 54, № 5. — P. 700–706.

17. A low-dose bupivacaine: a comparison of hyperbaric and hypobaric solutions for unilateral spinal anesthesia / Kaya M., Oguz S., Aslan K., Kadiogullari N. // Reg. Anesth. Pain Med. — 2004. — Vol. 29 (1). — P. 17–22.

18. Kuusniemi K.S., Pihlajamaki K.K., Pitkanen M.T. A low dose of plain or hyperbaric bupivacaine for unilateral spinal anesthesia // Reg. Anesth. Pain Med. — 2000. — Vol. 25 (6). — P. 605–610.

19. Niesel H.C., Van Aken H. Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. — Stuttgart — New York: Georg Thieme Verlag. — P. 172–188.

20. Stone A.A., Broderick J.E., Schwartz J.E. Intensive momentary reporting of pain with an electronic diary: reactivity, compliance and patient satisfaction // Pain. — 2003. — Vol. 104, № 1–2. — P. 343–351.

21. Малрой М. Местная анестезия. Иллюстр. практ. руководство: Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 301 с.

22. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarian section with spinal anesthesia / Dahl J.B., Jeppesen I.S., Jorgensen H. et al. // Anesthesiology. — 1999. — Vol. 91, № 6.

23. Complications of labor analgesia: Epidural versus combined spinal epidural techniques / Norris M.C., Grieco W.M., Durant P., Neilsen C. // Anesth. Analg. — 1994. — Vol. 79. — P. 529–537.

24. Polley L.S., Columb M.O., Naughton N.N. Effect of concentration of epidural bupivacaine in labor // Anesthesiology. — 2000. — Vol. 93. — P. 122–128.

Д.Л. Мищенко\*, М. Raffl\*\*, G. Pauser\*\*

# Применение методики гипотензивной эпидуральной анестезии с аугментацией адреналином при протезировании коленного сустава: клинический случай

Dr.D.L. Mishchenko\*, Dr.M. Raffl\*\*, Prof.Dr.G. Pauser\*\*

## Use of epinephrine augmented hypotensive epidural anaesthesia for total left knee arthroplasty: case report

Пациентка Т.А. — белая женщина в возрасте 80 лет (рост 161 см, масса тела 54 кг) — была направлена в клинику города Зальцбург с диагнозом остеоартроза для проведения тотального протезирования левого коленного сустава. Пятьдесят пять лет назад она перенесла тяжелую травму левой нижней конечности. Являясь жительницей отдаленного района в развивающейся стране, она не получила своевременного лечения и продолжительно страдала хроническим болевым синдромом с невозможностью опираться на левую ногу. Периодически она получала физиотерапевтические процедуры и принимала нестероидные препараты для купирования боли. Во время обследования при госпитализации выявлены атрофия мышц левой нижней конечности, тяжелая недостаточность медиальной коллатеральной связки и ротационная нестабильность левого коленного сустава. Билатеральная рентгенограмма выявила деформирующий гонартроз IV стадии.

**Рекомендованное лечение:** эндопротезирование левого коленного сустава.

**Предоперационная оценка:** отсутствие предыдущих ортопедических операций; отсутствие аллергических реакций; не принимала лекарственные средства как минимум месяц перед операцией. Центральная нервная система без патологии; сердечно-сосудистая система — атеросклероз аорты и венечных артерий, атеросклеротический кардиосклероз, сердечная недостаточность I-й степени, на электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм, пульс 65 в минуту, горизонтальная электрическая позиция сердца, единичные желудочковые экстрасистолы.

Patient T.A. — a 80 year old, 161 cm, weighing 54 kg white woman with a diagnosis of osteoarthritis was admitted to Salzburg general hospital for elective total cemented left-knee arthroplasty. About 55 years ago she experienced a severe trauma of the left lower extremity. Being an inhabitant of remote area of developing country, she didn't receive appropriate treatment and had suffered from chronic pain, inability to stand at the left extremity. Periodically she has received physiotherapy procedures and non-steroid drugs for pain relief.

Her physical examination at admission showed atrophy left lower extremity muscles, severe insufficiency of the medial collateral ligament and rotational instability of the left knee joint. Bilateral roentgenogram examination revealed Gonarthrosis Deformans, stage IV.

**Recommended treatment:** endoprosthesis of left knee joint.

**Preoperative assessment:** no previous orthopaedic operations; no allergic reactions and medical drugs at least one month before operation; central nervous system without pathology; cardiovascular system — atherosclerosis of aorta and coronary arteries, atherosclerotic cardiosclerosis, cardiac insufficiency stage I, ECG — sinus rhythm, heart rate 65, horizontal electric heart position, solitary ventricular extrasystoles.

Mouth opening/neck extension preserved: the Mallampati test view scoring system Grade II; tooth absent; no evidence of infection and anatomic abnormalities at proposed sites for introduction of epidural anaesthesia.

Preoperative laboratory parameters are presented in Table 1.

\* Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев (Department of Anaesthesia and Intensive Therapy, National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shypik).

\*\* Landesklinik für Anesthesiologie, perioperative Medizin und allgemeine Intensivmedizin, Salzburger Landeskliniken — SALK.



Открытие рта и разгибание шеи — в пределах нормы; визуальная оценка по Mallampati — класс 2; зубы отсутствуют; нет данных об инфекционных поражениях кожи или анатомических отклонениях в предполагаемых зонах проведения пункции эпидурального пространства. Данные лабораторных исследований представлены в таблице 1.

**Выбор техники анестезии** (согласовано с пациенткой): гипотензивная эпидуральная анестезия с аугментацией адреналином (ГЭААА) и внутривенной седацией.

Оценка анестезиологического риска по ASA — III.

Прием пищи пациенткой был прекращен за 12 часов до операции.

После поступления пациентки в предоперационную палату ей была произведена катетеризация периферической вены и начата инфузия лактата Рингера. В качестве премедикации внутривенно (в/в) введены мидазолам 5 мг + фентанил 50 мкг. Для профилактики стрессовых язв назначен пантопризол 40 мг в/в болюсно. Пациентка получала кислород через лицевую маску.

Была выполнена катетеризация внутренней яремной вены и правой бедренной артерии для прямого измерения артериального давления и мониторинга центрального гемодинамического профиля, который осуществлялся термодилуционным методом (PiCCO).

Для выполнения эпидуральной блокады пациентка была уложена на правый бок. Эпидуральное пространство было идентифицировано методом потери сопротивления на уровне L3–L4 с использованием парамедиального доступа. Эпидуральный катетер N18 был введен на 5 см краниально и зафиксирован. Необходимый уровень эпидуральной анестезии достигнут путем введения 20 мл ропивакаина 1% + 1 мл фентанила (после тест-дозы), при этом сенсорный блок достигал уровня T4.

Сразу после выполнения эпидуральной анестезии начата в/в инфузия адреналина (1 мг + 250 мл NaCl) с помощью инфузионного насоса со скоростью 1,6 мкг в минуту для обеспечения инотропной поддержки (табл. 2).

Седация пациентки проводилась путем постоянной в/в инфузии тиопентала натрия со скоростью 125–250 мг/ч. Среднее артериальное давление (САД) снизилось с 105 мм рт.ст. и стабилизировалось на уровне 50 мм рт.ст. (разброс значений — 47–65 мм рт.ст.). Пульс 57–70 в минуту. Во время операции стабильность САД обеспечивали коррекцией скорости инфузии адреналина (от 1,5 до 3 мкг/мин).

**Таблица 1. Лабораторные показатели до и после операции**

| Показатель                                         | До операции | После операции | На второй день после операции |
|----------------------------------------------------|-------------|----------------|-------------------------------|
| <b>Гематология</b>                                 |             |                |                               |
| Эритроциты, $10^{12}/л$                            | 5,0         | 3,5            | 3,1                           |
| Гемоглобин, г/дл                                   | 14,3        | 9,9            | 8,7                           |
| Гематокрит, %                                      | 44,5        | 30,5           | 26,6                          |
| Лейкоциты, $10^9/л$                                | 5,59        | 8,53           | 5,16                          |
| Тромбоциты, $10^9/л$                               | 246         | 205            | 175                           |
| <b>Коагуляция</b>                                  |             |                |                               |
| Протромбиновый индекс, %                           | 100         | 96             | 91                            |
| Тромбиновое время, с                               | 18          | 19             | 16                            |
| Частично активированное тромбопластиновое время, с | 32          | 31             | 36                            |
| Фибриноген, мг/дл                                  | 383         | 253            | 295                           |
| Антитромбин III, %                                 | 129         | 95             | 92                            |
| <b>Биохимия</b>                                    |             |                |                               |
| Cl, ммоль/л                                        | 107         | 111            | 108                           |
| K, ммоль/л                                         | 4,2         | 4,0            | 4,1                           |
| Креатинин, мг/дл                                   | 0,6         | 0,6            | 0,6                           |
| Общий белок плазмы крови, г/дл                     | 7,5         | 5,6            | 4,9                           |

**Choice of anaesthetics technique** with the agreement of the patient: adrenalin augmented hypotensive epidural anaesthesia with intravenous sedation (EAHEA).

Anaesthetic risk: ASA III.

Patient was restricted from oral food intake for 12 hours before operation.

After arrival to operation room a catheter into peripheral vein was inserted, continuous infusion of Ringer lactate started and patient received premeditation (Dormicum 5 mg + Fentanyl 50 mkg). For prophylactic of ulceration Pantoloc 40 mg was administered. Patient received oxygen supply via face mask.

Central venous catheter was inserted through the right vena jugularis interna and the right arteria femoralis was catheterised for direct blood pressure measurement and monitoring hemodynamic profile monitoring by method of thermodilution (PiCCO).

Patient was placed on right lateral position. Epidural space was identified at the L3–L4 level with the loss of resistance method by paramedian approach. An epidural catheter N18 was introduced into the space, directed 5 cm cephalad and secured. Epidural anaesthesia was established with injecting 20 ml of Ropivacaine 1% + Fentanyl 1ml, after a test dose, achieving a sensory block up to level T4.

Before operation continues IV infusion of Epinephrine (1 mg + 250 ml NaCl) was started at the rate of 1.6 mkg/min for providing necessary cardiac inotropic support (Tab.2).

Sedation was performed with infusion of Thyopental 125–250 mg/h. The mean arterial pressure (MAP) decreased from 105 mmHg and was stabilised at the level 50 mmHg (range 47–65 mmHg). Heart rate was 57–70 per minute. A little oscillations of MAP were combated by adjusting Epinephrine infusion rate (1.5–3 mkg/min). Prophylactic dose of the antibiotic Cephalosporin 2g IV were administered perioperatively for infection and Heparin (bolus 15 IE/kg) for thrombosis prophylaxis. Total crystalloid liquid through operation was 750 ml.

The surgery was uneventful. Throughout this period, ECG was normal,  $SpO_2$  greater than 96%, and the patient had no respiratory discomfort. Diuresis was 0.3–0.4 ml/kg/hour. The total duration of the surgery was two and half hours. At the time of skin closure hypotention was corrected by Ephedrine infusion (1 mg + 500 ml Ringer lactat).

The postoperative course was without complication, and there was no exacerbation of neurological signs or symptoms

**Table 1. Laboratory parameters before and after operation**

| Parameter                  | Before operation | After operation | Second day after operation |
|----------------------------|------------------|-----------------|----------------------------|
| <b>Hematology</b>          |                  |                 |                            |
| RBC, T/L                   | 5.0              | 3.5             | 3.1                        |
| Hb, g/dl                   | 14.3             | 9.9             | 8.7                        |
| Ht, %                      | 44.5             | 30.5            | 26.6                       |
| WBC, G/L                   | 5.59             | 8.53            | 5.16                       |
| Platelets, G/L             | 246              | 205             | 175                        |
| <b>Coagulation</b>         |                  |                 |                            |
| PT, %                      | 100              | 96              | 91                         |
| TT, sek.                   | 18               | 19              | 16                         |
| PTT, sek.                  | 32               | 31              | 36                         |
| Fibrinogen, mg/dl          | 383              | 253             | 295                        |
| AT- III, %                 | 129              | 95              | 92                         |
| <b>Biochemical</b>         |                  |                 |                            |
| Cl, mmol/l                 | 107              | 111             | 108                        |
| K, mmol/l                  | 4.2              | 4.0             | 4.1                        |
| Kreatinin, mg/dl           | 0.6              | 0.6             | 0.6                        |
| Total plasma protein, g/dl | 7.5              | 5.6             | 4.9                        |

Таблица 2. Динамика сердечного индекса и общего конечно-диастолического индекса во время управляемой гипотензии

| Период измерения             | Показатель       |                                     |
|------------------------------|------------------|-------------------------------------|
|                              | Сердечный индекс | Общий конечно-диастолический индекс |
| До операции                  | 3,17             | 568                                 |
| После эпидуральной анестезии | 3,1              | 559                                 |
| Инфузия адреналина           |                  |                                     |
| 5 мин                        | 3,46             | 619                                 |
| 30 мин                       | 4,1              | 687                                 |
| 60 мин                       | 3,75             | 657                                 |

Для предупреждения инфекционных осложнений была назначена профилактическая доза антибиотика цефалоспорины 2 г в/в интраоперационно. В целях профилактики тромбоза глубоких вен введено в/в 15 Ед/кг простого гепарина (через 1 час после выполнения эпидуральной анестезии). Общее количество инфузированного раствора Рингера за все время операции составило 750 мл.

Операция прошла без осложнений, показатели ЭКГ были в норме, венозная сатурация ( $SpO_2$ ) при самостоятельном дыхании с подачей кислорода превышала 96%, при этом пациентка не испытывала дыхательного дискомфорта. Диурез 0,3–0,4 мл/кг в час. Общее время нахождения в операционной составило 2,5 часа. С момента наложения швов на кожу гипотензию корректировали путем инфузии эфедрина (1 мг + 500 мл лактата Рингера).

Послеоперационный период прошел без осложнений, также не было зафиксировано признаков неврологических нарушений или симптомов ренальной ишемии. Послеоперационную аналгезию проводили методом управляемой пациентом аналгезии через эпидуральный катетер (суфентанил 0,88 мг/мл + левобутилкаин 0,08%) с постепенным переходом на нестероидные анальгетики.

Для профилактики тромбоза был назначен низкомолекулярный гепарин (эноксапарин 40 мг). Трансфузионная терапия не назначалась.

### Обсуждение

При ортопедических операциях, таких как полное протезирование суставов, высок риск проведения трансфузионной терапии. Переливание крови сопряжено с опасностью осложнений: передачей заболеваний, иммуномодуляцией, а также гемолитическими и негемолитическими реакциями. Стратегии, уменьшающие или исключающие риск аллогенных гемотрансфузий, включают предоперационную заготовку аутокрови, острую нормоволемическую гемодилюцию, интраоперационные методики сохранения эритроцитов (Cell-saver), искусственную артериальную гипотензию, а также применение фармакологических препаратов [1].

Гипотензивная эпидуральная анестезия является одной из техник, снижающих интраоперационную потерю крови [2]. Среднее артериальное давление может быть без особого риска понижено до приблизительно 50 мм рт.ст. путем высокой эпидуральной блокады, в то время как необходимая инотропная поддержка обеспечивается постоянной инфузией низких доз адреналина [3]. Было показано, что даже незначительная разница САД в 10 мм рт.ст. (повышение САД с 50 до 60 мм рт.ст.) оказывает заметный эффект на интраоперационную потерю крови [4]. Снижение же САД приводит к уменьшению потери крови и относительно бескровному операционному полю [5], что, в свою очередь, сокращает

Table 2. Dynamic of heart index (HI) and Total end-diastolic index (CEDi) during AAHEA

| Measurement period         | Parameter |      |
|----------------------------|-----------|------|
|                            | HI        | CEDi |
| Before operation           | 3,17      | 568  |
| After epidural anaesthesia | 3,1       | 559  |
| Infusion of Epinephrine    |           |      |
| 5 min                      | 3,46      | 619  |
| 30 min                     | 4,1       | 687  |
| 60 min                     | 3,75      | 657  |

of renal ischemia. Postoperative analgesia performed by method of patient-controlled analgesia via epidural catheter (Sufentanyl 0.88 mg/ml + Chirocain 0.08%) with gradual changing to non-steroid analgesics.

For thrombosis prophylaxis low molecular weight heparin (Lovenox 40 mg) was administrated. No transfusion therapy was indicated.

### Discussion

Orthopedic surgical procedures, such as total joint arthroplasty have some of the highest perioperative transfusion rates of all surgical procedures. Blood transfusions carry the risk of complications, including the transmission of disease, immunomodulation, and hemolytic and non-hemolytic reactions. Strategies that reduce or remove the risk of allogeneic transfusion include preoperative autologous donation, acute normovolemic hemodilution, perioperative cell salvage techniques, deliberate hypotension, and pharmacologic interventions [1].

Hypotensive epidural anaesthesia is one of the techniques for reducing perioperative blood loss [2]. Mean arterial pressure can be safely lowered to approximately 50 mmHg by extensive epidural blockade while necessary cardiac inotropic support is provided by intravenous infusion of low-dose epinephrine [3]. Even a little difference in 10 mm Hg from 50 to 60 mmHg has a measurable effect intraoperative blood loss [4]. The reduction in MAP has been associated with reduced blood loss and relatively bloodless operative fields [5], which may contribute to decreased operative times. EAHEA does not appear to adversely affect cardiac, renal, or cerebral function and it has been used safely even in patients with hypertension, ischemic heart disease, and in old patients [6].

In orthopedic procedures, another potential advantage is that the reduced amount of blood in the cement-bone interface during total joint arthroplasty may improve the quality of fixation of the prosthesis to the bone [7].

Deep venous thrombosis is one of the most common perioperative complications after total hip arthroplasty. A single dose of unfractionated heparin (15–20 U/kg), administered intravenously before surgery on the femur suppresses thrombogenesis during total hip replacement. Intraoperative heparin did not affect intra- or postoperative blood loss, postoperative hematocrit, or surgeon's subjective assessments of bleeding. No bleeding complications were noted [8, 9]. The augmentation of lower extremity blood flow when epinephrine is used in conjunction with epidural anesthesia may in part explain the low frequency of deep vein thrombosis with this method [10, 11].



время операции. Есть основания полагать, что описанная методика гипотензивной анестезии не оказывает существенного отрицательного влияния на деятельность почек, сердца или церебральную функцию и может использоваться даже у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, а также у пациентов старших возрастных групп [6].

Другим потенциальным преимуществом при ортопедических процедурах является то, что снижение кровотока с поверхности кости при полной артропластике сустава может улучшить качество фиксации протеза к кости [7].

Глубокий венозный тромбоз является одним из наиболее распространенных послеоперационных осложнений при полной артропластике тазобедренного сустава. Введение нефракционированного гепарина (15–20 Ед/кг) внутривенно болюсно (до манипуляции на бедренной кости, но через 1 час после выполнения эпидуральной блокады) подавляло тромбогенез при операциях по полной замене тазобедренного сустава. При этом гепарин в таких дозах не влиял на интра- или послеоперационную потерю крови, послеоперационный гематокрит или кровотечение, субъективно определяемое хирургом. Осложнений от потери крови не наблюдалось [8, 9]. Усиление кровотока в нижних конечностях при введении адреналина на фоне эпидуральной анестезии может частично объяснить низкую частоту глубокого венозного тромбоза при использовании этого метода [10, 11].

Таким образом, данный клинический случай позволяет ознакомиться с классическим вариантом проведения малоизвестной методики применения управляемой гипотензивной анестезии с аугментацией адреналином.

## Литература

1. Rosenblat M.A. Strategies for Minimizing the Use of Allogeneic Blood During Orthopedic Surgery // *The Mountsinale J. of Medicine*. — 2002. — P. 83–87.
2. Sharrock N.E., Salvati E.A. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review // *Acta Orthop. Scand.* — 1996. — № 67 (1). — P. 91–107.
3. Sharrock N.E., Mineo R., Urquhart B. Hemodynamic response to low-dose epinephrine infusion during hypotensive epidural anesthesia for total hip replacement // *Reg. Anesth.* — 1990. — № 15 (6). — P. 295–299.
4. Sharrock N.E., Mineo R., Urquhart B., Salvati E.A. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia // *Anesth. Analg.* — 1993. — № 76 (3). — P. 580–584.
5. Zembach A., Dohnalek C., Raffl N., Dorn U. Adrenalin-augmentierte hypotensive Epiduralanästhesie als blutsparende Maßnahme bei großen orthopädischen Eingriffen // *Z. Orthop.* — 2002.
6. Sharrock N.E., Mineo R., Urquhart B. Haemodynamic effects and outcome analysis of hypotensive extradural anaesthesia in controlled hypertensive patients undergoing total hip arthroplasty // *Br. J. Anaesth.* — 1991. — № 67 (1). — P. 17–25.
7. Ranawat C.S., Beaver W.B., Sharrock N.E. et al. Effect of hypotensive epidural anaesthesia on acetabular cement-bone fixation in total hip arthroplasty // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1991. — № 73 (5). — P. 779–782.
8. DiGiovanni C.W., Restrepo A., Gonzalez Della Valle A.G. et al. The safety and efficacy of intraoperative heparin in total hip arthroplasty // *Clin. Orthop.* — 2000. — № 379. — P. 178–185.
9. Sharrock N.E., Go G., Sculco T.P., Salvati E.A., Westrich G.H., Harpel P.C. Dose response of intravenous heparin on markers of thrombosis during primary total hip replacement // *Anesthesiology*. — 1999, Apr. — Vol. 90(4). — P. 981–987.
10. Bading B., Blank S.G., Sculco T.P., Pickering T.G., Sharrock N.E. Augmentation of calf blood flow by epinephrine infusion during lumbar epidural anesthesia // *Anesth. Analg.* — 1994, Jun. — Vol. 78(6). P. 1119–1124.
11. Sharrock N.E., Cazan M.G., Hargett M.J., Williams-Russo P., Wilson P.D. Jr. Changes in mortality after total hip and knee arthroplasty over a ten-year period // *Anesth. Analg.* — 1995, Feb. — Vol. 80(2). — P. 242–248.

## References

1. Rosenblat M.A. Strategies for Minimizing the Use of Allogeneic Blood During Orthopedic Surgery *The Mountsinale J. of Medicine* 2002:83–87.
2. Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthop Scand*. 1996 Feb;67(1):91–107.
3. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B. Hemodynamic response to low-dose epinephrine infusion during hypotensive epidural anesthesia for total hip replacement. *Reg Anesth*. 1990 Nov–Dec; 15(6):295–9.
4. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B, Salvati EA. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1993 Mar;76(3):580–4.
5. Zembach A, Dohnalek C, Raffl N, Dorn U. Adrenalin-augmentierte hypotensive Epiduralanästhesie als blutsparende Maßnahme bei großen orthopädischen Eingriffen. *Z Orthop* 2002
6. Sharrock NE, Mineo R, Urquhart B. Haemodynamic effects and outcome analysis of hypotensive extradural anaesthesia in controlled hypertensive patients undergoing total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 1991 Jul;67(1):17–25.
7. Ranawat CS, Beaver WB, Sharrock NE, Maynard MJ, Urquhart B, Schneider R. Effect of hypotensive epidural anaesthesia on acetabular cement-bone fixation in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Sep;73(5):779–82.
8. DiGiovanni CW, Restrepo A, Gonzalez Della Valle AG, Sharrock NE, McCabe JP, Sculco TP, Pellicci PM, Salvati EA. The safety and efficacy of intraoperative heparin in total hip arthroplasty. *Clin Orthop*. 2000 Oct(379):178–85.
9. Sharrock NE, Go G, Sculco TP, Salvati EA, Westrich GH, Harpel PC. Dose response of intravenous heparin on markers of thrombosis during primary total hip replacement. *Anesthesiology*. 1999 Apr;90(4):981–7.
10. Bading B, Blank SG, Sculco TP, Pickering TG, Sharrock NE. Augmentation of calf blood flow by epinephrine infusion during lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1994 Jun;78(6):1119–24.
11. Sharrock NE, Cazan MG, Hargett MJ, Williams-Russo P, Wilson PD Jr. Changes in mortality after total hip and knee arthroplasty over a ten-year period. *Anesth Analg*. 1995 Feb;80(2):242–8.

## Синдром діабетичної стопи: сучасні методи діагностики та лікування

**С**индром діабетичної стопи (СДС) — це специфічний симптомокомплекс ураження стоп при цукровому діабеті (ЦД), основою патогенезу якого є діабетичні мікро-, макроангіопатії, периферична нейропатія нижніх кінцівок та остеоартропатія. Ці процеси розвиваються паралельно, взаємно обтяжуючи один одне, з приєднанням тяжких гнійно-некротичних уражень, які характеризуються особливим складом мікрофлори і перебігають на фоні глибоких обмінних порушень та імуносупресії (рис. 1) [7].

Синдром діабетичної стопи є одним із найбільш частих та тяжких ускладнень ЦД. Цей синдром ускладнює перебіг ЦД майже у 25% пацієнтів. Ризик виникнення гангрен нижніх кінцівок у цих хворих у 20 разів вищий, ніж у загальній популяції [9].

У світі кожен рік виконується 55 ампутацій нижніх кінцівок з приводу СДС. Тільки у США щорічно проводять близько 50 тис великих та малих ампутацій у хворих на ЦД, у Німеччині — понад 20 тис. В Україні у 2006 р. було зареєстровано 7842 випадки гангрен нижніх кінцівок, серед яких 70% — у пацієнтів із ЦД 2-го типу [8]. Відсоток післяопераційних ускладнень також залишається високим (30–37%), а післяопераційна

летальність досягає 9–26% [2]. У соціальному плані СДС — одне з найдорожчих ускладнень ЦД, що є головною причиною госпіталізації та інвалідності пацієнтів з цією хворобою.

### Етіологія та патогенез

Основними патогенетичними чинниками розвитку уражень нижніх кінцівок у хворих на ЦД є діабетична нейропатія та ураження периферичних артерій нижніх кінцівок (діабетична макроангіопатія). До інших чинників належать: деформація стоп, виразкові ураження нижніх кінцівок в анамнезі, формування гіперкератозів у ділянках підвищеного плантарного тиску, інші пізні ускладнення ЦД (нефропатія та ретинопатія), декомпенсація ЦД, незадовільні соціальні умови, тютюнопаління, зловживання алкоголем, а також тривалий та тяжкий перебіг ЦД і вік хворих.

У патогенезі *ішемічної форми* СДС провідну роль відіграє діабетична макроангіопатія, яка не має специфічних відмінностей від атеросклеротичних змін в артеріях у людей без ЦД. Патоморфологічною основою цієї форми СДС є атеросклероз, що вражає артеріальні судини. Однак атеросклероз при ЦД має ряд особливостей, які відрізняють його від атеросклерозу в осіб, що не страждають на ЦД. По-перше, атеросклероз у цієї категорії хворих розвивається на 10–15 років раніше, ніж у людей без ЦД. По-друге, атеросклероз при ЦД значно швидше прогресує та перебігає у більш тяжкій формі. Особливо це стосується атеросклеротичних змін судин нижніх кінцівок. При цьому атеросклеротичне ураження має двобічний полісегментарний характер та локалізується частіше не в аорті та стегнових артеріях, а в судинах меншого діаметра — великогомілкових та ще менших — судинах гомілок та стоп [1]. Порушення магістрального та мікроциркуляторного кровообігу провокує та обтяжує перебіг інфекційного процесу в стопі та затримує репарацію тканин. Інколи гангрен нижніх кінцівок формуються за рахунок гострого тромбозу судин стопи або гомілок.

*Нейропатична форма.* Хоча ще у 1890 р. Ргусе описав виразку стопи у хворого зі збереженим периферичним кровоотоком, в наступні роки найбільш очевидною причиною некрозу тканин уявлявся недостатній приплив крові. Так народилося стійке уявлення про те, що всі ураження стоп



Рис. 1. Гнійно-некротичні ураження при СДС





при ЦД є наслідком ангіопатії. Подальші дослідження показали, що це не так, а виразки стоп у хворих на ЦД можуть виникати і за відсутності порушень артеріального кровотоку.

У патогенезі нейропатичної форми СДС провідне значення мають дистальна (сенсорна й моторна) полінейропатія та автономна (вегетативна) нейропатія.

Сенсорна дистальна полінейропатія призводить до втрати тактильної, температурної та больової чутливості. Порушується захисний механізм, що сигналізує пацієнту про дію ушкоджуючого фактора. Через це у хворих із нейропатією виникають непомічені, часто тяжкі механічні, хімічні або термічні травми стопи. Уповільнене загоювання ран при ЦД, а також механічне навантаження на рану при ходьбі спричиняють появу трофічної виразки.

Моторна дистальна полінейропатія вважається одним із факторів, що призводять до деформації пальців (дзюбоподібної, молотоподібної) за рахунок атрофії міжкісткових м'язів стопи. Як наслідок з'являються ділянки (кінці пальців, тильна поверхня міжфалангових суглобів, проєкції голівок плюсневих кісток), на які впливає підвищений тиск при ходьбі. У цих зонах швидко утворюються ділянки гіперкератозу (мозолі).

Втрата тактильної, больової та температурної чутливості в ділянці стоп підвищує ризик ушкодження м'яких тканин за рахунок травмуючого впливу, якого хворий не відчуває. Вегетативна нейропатія призводить до так званої аутосимпатектомії, що, в свою чергу, посилює резорбцію кісток і викликає розвиток суглоба Шарко.

Крім того, вегетативна нейропатія спричиняє сухість шкіри та утворення тріщин, які уможливають доступ для інфекційних агентів. Моторна нейропатія, в свою чергу, зумовлює формування типових деформацій стоп (кігтиста стопа, молотоподібні пальці тощо) з подальшим утворенням ділянок підвищеного плантарного тиску. На цих ділянках розвиваються так звані гіперкератози, які є першим етапом формування нейропатичних виразок нижніх кінцівок. При приєднанні інфекції утворюються гнійно-некротичні вогнища, які підлягають оперативному видаленню.

У патогенезі СДС головну роль відіграють три фактори — нейропатія, ураження артерій нижніх кінцівок, інфекція. Залежно від переважання того чи іншого фактора виокремлюють три клінічні форми захворювання.

1. Нейропатично-інфікована форма СДС — основою патогенезу та клінічної картини є виникнення і прогресування периферичної нейропатії з розвитком характерного симптомокомплексу.
2. Ішемічно-гангренозна форма СДС — розвивається на фоні уражень мікро- та макроциркуляторного русла нижніх кінцівок.
3. Змішана форма — поєднує в собі патогенетичні механізми нейро- та ангіопатії.

Основні диференціально-діагностичні ознаки різних форм СДС представлені у таблиці.

### Діагностика

Форму СДС визначають за допомогою комплексу обстежень. Для виявлення гемодинамічних порушень та ішемічного ураження судин нижніх кінцівок запропонована

Таблиця. Основні диференціально-діагностичні ознаки різних форм синдрому діабетичної стопи (за Б.М. Маньковським, 2006)

| Ознака                                                             | Нейропатична форма, 80%                                           | Ішемічна форма, 15%                                           | Змішана форма, 5%              |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Колір шкіри                                                        | Яскраво-рожевий, розширення вен тильної поверхні стопи            | Блідий                                                        | Різні варіанти поєднання ознак |
| Локальна температура                                               | Підвищена                                                         | Знижена                                                       |                                |
| Вологість шкіри                                                    | Суха (ангідроз), тріщини, гіперкератози                           | Нормальна                                                     |                                |
| Набряк                                                             | Характерний                                                       | Не характерний                                                |                                |
| Пульсація на <i>a.dorsalis pedis</i> , <i>a.tibialis posterior</i> | Нормальна або підвищена                                           | Знижена                                                       |                                |
| Чутливість                                                         | Порушені всі види (вібраційна, больова, тактильна, температурна)  | Збережена                                                     |                                |
| М'язи                                                              | Атрофія, слабкість внутрішніх м'язів стопи                        | Атрофія                                                       |                                |
| Деформація стопи                                                   | «Кігтисті» та «молотоподібні» пальці, нейро-остеоартропатія Шарко | Не характерна                                                 |                                |
| Біль                                                               | Не залежить від фізичного навантаження, посилюється вночі         | Виникає під час фізичного навантаження, зникає у стані спокою |                                |

значна кількість спеціальних проб. Досить показовими та доступними навіть в амбулаторних умовах можна вважати проби Опеля та Самуелса. Вони не займають багато часу та неважкі у виконанні.

Проба Опеля полягає у тому, що при піднятті ураженої кінцівки на 40–50 см у горизонтальному положенні стопа швидко блідне, а при опусканні нижче рівня ліжка стає нерівномірно ціанотичною. Ця проба характеризує пізні стадії захворювання, коли виникає атонія артерій у периферичних відділах кінцівок.

Проба Самуелса дозволяє виявити порушення кровообігу в кінцівці у більш ранні терміни. Вона полягає в тому, що у положенні лежачи на спині хворий піднімає обидві ноги, трохи згинає їх у колінних суглобах та згинає і розгинає стопи: при порушеннях артеріального кровообігу стопи швидко (через 5–10 секунд) бліднуть, причому раніше стомлюється більш уражена кінцівка.

Найбільш надійним методом верифікації ішемічної форми СДС є ультразвукова доплерографія магістральних судин. Реовазографія, яку широко застосовували раніше, є вкрай ненадійним методом і часто дає хибнопозитивні результати, тобто виявляє зниження кровотоку там, де він у нормі. Це спостерігається при набряках підшкірної клітковини кінцівки будь-якої етіології.

Діагностика нейропатичної форми СДС складається з оцінки:

- суб'єктивних симптомів нейропатії,
- клінічних проявів,

- неврологічного дослідження,
- інструментальних досліджень.

Проводять комплекс досліджень, що включає визначення порушень больової, вібраційної, тактильної чутливості, опитування за системами DN4 тощо. Клінічно значущим вважається виявлення однієї з типових скарг (колючий або стріляючий біль у нижніх кінцівках, печія, оніміння, парестезії) або двох та більше скарг за шкалою NSC.

Оцінка наявності та вираженості нейропатії проводиться шляхом вимірювання втрати різних видів чутливості. Так, поріг вібраційної чутливості визначають за допомогою градуйованого камертону Riedel Seifert (з частотою коливань 128 Гц). Для цього вібруючий камертон ставлять на ділянки кісткових виступів (перше плесно-фалангове сполучення, горбистість великогомілкової кістки). Хворий має повідомити про закінчення відчуття вібрації. Це дослідження має велике клінічне значення, тому що дозволяє проводити кількісну оцінку порушень вібраційної чутливості. При аналізі результатів цього тесту оцінку у 5 балів та нижче вважають достовірною ознакою наявності у хворого нейропатії.

Тактильна чутливість визначається за допомогою набору монофіламентів. Найчастіше використовується монофіламент калібру 5,07 (що згинається під впливом сили у 10 г), яким визначається чутливість до дотиків на симетричних ділянках стопи. Порушення тактильної чутливості реєструється тоді, коли пацієнт не відчуває дотиків монофіламенту хоча б в одній точці стопи (рис. 2).

Порушення температурної чутливості вимірюється шляхом почергового дотику до симетричних ділянок стопи теплим та холодним предметом або за допомогою циліндра Tip-Term, кінці якого мають різну температуру (рис. 3). Якщо хворий не здатен розрізняти ці подразнення, температурна чутливість вважається втраченою.

Визначення больової чутливості проводиться за допомогою притупленої (атравматичної) голки, якою наносять легкі уколи.

Градуйований камертон, монофіламенти, прилади для визначення температурної чутливості являють собою ефективні портативні інструменти для скринінгового виявлення порушень різних видів чутливості при діабетичній полінейропатії. На рисунку 4 представлений саме такий оптимальний набір для діагностики нейропатичної форми СДС.

### Клініка

Суб'єктивні відчуття хворих і зовнішній вигляд уражених кінцівок при ішемічному та нейропатичному характері захворювання суттєво різняться.

**Ішемічна форма.** Хворих з ішемічним типом ураження турбує замерзання стоп, особливо у холодну пору року, біль у м'язах гомілок, пов'язаний з ходьбою. Біль виникає при перевищенні звичного темпу ходьби або при проходженні хворими певної відстані. Біль, що виникає при цьому, спонукає хворого йти повільніше або зупинитися. Після декількох хвилин відпочинку біль повністю проходить (синдром переміжної кульгавості). У запущених випадках з'являється ішемічний біль спокою. Це вкрай інтенсивний біль, що виникає при горизонтальному положенні тіла. Опускання ураженої кінцівки



Рис. 2. Визначення тактильної чутливості



Рис. 3. Визначення температури

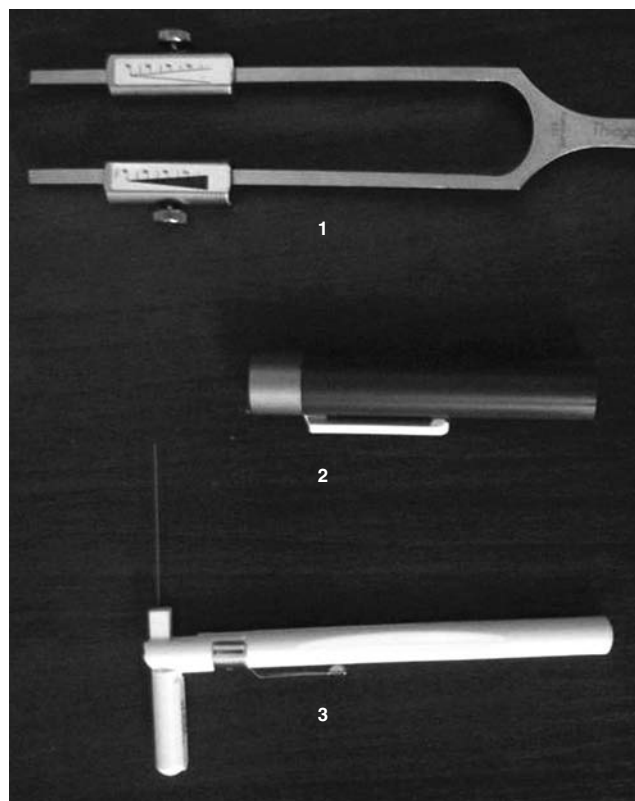


Рис. 4. Набір для діагностики нейропатичної форми СДС

Примітки: 1 — градуйований камертон Riedel Seifert для визначення вібраційної чутливості, 2 — циліндр Tip-Term для визначення розладів температурної чутливості, 3 — монофіламент калібру 5,07 для визначення розладів тактильної чутливості.



донизу зменшує інтенсивність болю. При тяжкому ішемічному болю у стані спокою характерним є змушене положення: зі звшеною з ліжка ногою (ногами). Це сильно порушує сон, збільшуючи страждання пацієнта.

При огляді шкіра на ураженій кінцівці бліда або ціанотична, прохолодна на дотик, різко знижений або повністю відсутній пульс на артеріях стопи. З часом розвивається атрофія підшкірної жирової тканини, а згодом і м'язів. Наслідок захворювання — поява трофічних виразок на шкірі, некроз пальців, гангрена стопи.

**Нейропатична форма.** При огляді ураженої кінцівки відзначається специфічна деформація стоп, пальців, ділянок гомілкостопних суглобів при збереженій пульсації судин. У багатьох хворих виявляється симптоматика уражень нервової системи у вигляді пекучого болю і парестезій у спокої поза зв'язком із фізичним навантаженням. Часто спостерігається зниження або повна відсутність больової, температурної та тактильної чутливості.

Особливим проявом нейропатії є діабетична остеоартропатія (ОАП) — стопа Шарко, суглоб Шарко. Це рідкісне, але вкрай тяжке ускладнення ЦД — прогресуюча деструкція одного чи декількох суглобів стопи. Його можна назвати однією з найбільш загадкових форм СДС, оскільки передбачити його розвиток та сформувати групи ризику серед пацієнтів із ЦД вкрай важко.

Деструктивну ОАП описав у XIX ст. французький невролог Шарко (J.M. Charcot, 1868), але не при ЦД (у доінсулінову еру пізні ускладнення ЦД практично не зустрічалися), а при сифілітичному ураженні провідних шляхів спинного мозку (*Tabes dorsalis*). Згодом було встановлено, що подібні зміни суглобів стоп також зустрічаються при різних захворюваннях із порушеною іннервацією нижніх кінцівок (сирінгомієлія, діабетична нейропатія тощо). На даний час найчастіша форма ОАП — діабетична.

Поширеність даного ускладнення серед хворих на ЦД становить близько 1%. Дефіцит інсуліну зумовлює пригнічення активності остеобластів та підвищення активності остеокластів. Рентгенологічно при цьому виявляють остеопороз, остеоліз, масивну деструкцію кісток стопи із секвестрацією, внутрішньосуглобові переломи, остеофіти. При неадекватному лікуванні ця форма СДС призводить до незворотної інвалідності.

Автономна (вегетативна) нейропатія, що приєднується до соматичної, додає до клінічної картини ознаки симпатичної денервації: зменшується чи повністю припиняється потовиділення, шкіра стає сухою, тонкою, легко травмується. Відбувається звапнення (кальцифікація) медіального шару артеріальної стінки з утворенням так званого склерозу Менкеберга. Такі зміни артерій не викликають їх звуження, але роблять їх ригідними. Склероз Менкеберга часто (приблизно у чверті хворих) виявляють при звичайній рентгенографії і помилково інтерпретують як облітеруючий атеросклероз. Насправді ж, це ураження відрізняється від атеросклерозу і практично не має відношення до розвитку останнього. Для даного типу пошкодження судин характерними є зміни в артеріях м'язового типу на відміну від атеросклеротичного процесу, що розвивається в артеріях еластичного типу. Склероз Менкеберга не є специфічним для ЦД ушкодженням артерій, однак локалізація кальцинозу в *a. femoralis* і великій гомілковій кістці є характерною для цього захворювання.

## Лікування

Тактика ведення хворих на СДС залежить від переважання нейропатичного чи ішемічного компонента, наявності чи відсутності виразкового дефекту, інфекції та глибини інфікування. Для визначення глибини та ступеня ураження найчастіше використовують класифікацію Wagner-Meggitt.

### Класифікація СДС за Wagner-Meggitt

Стадія I — поверхнева виразка

I A — чиста, I B — інфікована

Стадія II — глибока виразка

II A — чиста, II B — інфікована

Стадія III — абсцес, флегмона, остеомієліт або септичний артрит

III A — гостра форма, III B — хронічна форма

Стадія IV — гангрена дистального відділу стопи

IV A — суха, IV B — волога

Стадія V — гангрена всієї стопи

Хворі з I та II стадіями здебільшого перебувають на обліку та лікуванні в ендокринолога та подіатра. Основою лікування пацієнтів із III–V стадіями СДС є хірургічне втручання — розтин гнояків, некректомія, ампутація та екзартикуляція на різних рівнях кінцівки (рис. 5, 6).

Усім хворим проводять комплекс терапевтичних заходів:

- нормалізація показників вуглеводного обміну,
- антибіотикотерапія,
- знеболення,
- лікування та профілактика ускладнень;
- специфічне лікування залежно від форми СДС.

**Нормалізація показників вуглеводного обміну.** При веденні хворих на СДС, особливо при підготовці їх до оперативного втручання, часто виникає питання: чи переводити пацієнта на інсулін? Більшість дослідників рекомендують перед операцією у всіх хворих на ЦД застосовувати ін'єкції простого інсуліну. Це дозволяє визначити індивідуальну чутливість до інсуліну, підібрати необхідні дози та час введення. Вважається, що ведення хворого на простому інсуліні протягом 2–3 діб до операції та не менше 7 діб після неї є принциповим моментом лікування, оскільки не тільки вміст глюкози у крові, а й концентрація інсуліну має значення для нормального загоєння ран та профілактики гнійних ускладнень.

**Антибіотикотерапія.** Чи необхідна системна антибіотикотерапія в усіх випадках? Основними показаннями до антибіотикотерапії у хворих із СДС є:

- інфікована рана,
- високий ризик інфікування рани (ішемічний некроз, довгоіснуюча виразка, великі розміри рани).

Ознаки ранової інфекції не завжди очевидні. Серед них є системні і місцеві. За наявності перших — лихоманка, інтоксикація, лейкоцитоз — необхідність антибіотикотерапії очевидна. Її слід проводити невідкладно і в адекватних дозах. Однак через часту гіпореактивність імунної системи при ЦД (особливо у людей похилого віку) ці ознаки часто відсутні навіть при тяжкій рановій інфекції. Тому частіше доводиться орієнтуватися на місцеві прояви ранової інфекції.

Місцеві ознаки ранової інфекції при гострих та хронічних ранах мають суттєві відмінності. Якщо у першому випадку це добре відомі гіперемія, набряк, біль, місцева гіпертермія та гнійний ексудат, то у другому — болючість, кровоточивість грануляційної тканини, неприємний запах із рани, збільшення її розмірів, ясна ексудація (навіть

серозного ексудату), сповільнене загоювання, атипичний колір грануляційної тканини, утворення кишень на дні рани.

Описані ознаки (і, відповідно, необхідність в антибіотикотерапії) мають місце у 50% хворих із СДС. Однак при ішемічній формі СДС антибіотикотерапія потрібна у 90–100% випадків. Це пов'язано з тим, що на фоні ішемії ризик ранової інфекції високий, її прояви стерті, а прогресування — швидке [3].

В Україні групою дослідників під керівництвом А.С. Єфімова розроблена схема призначення антибіотиків при СДС.

1. При інфекціях, що не загрожують ампутацією кінцівки:

- фторхінолони (лефлоцин, ципрофлоксацин)
- пеніциліни (амоксиклав)
- лінкосаміди (лінкоміцин, кліндаміцин)
- цеф-I (цефалексин, цефазолін).

2. При інфекціях, що загрожують ампутацією кінцівки:

- фторхінолони + лінкосаміди
- ампіцилін-сульбактам
- цеф-II (цефуроксим)
- в лікуванні обов'язково додають метронідазол.

3. При інфекціях, які загрожують життю пацієнта:

- тієнам
- ванкоміцин + азтреонам + метронідазол
- кліндаміцин + ампіцилін-сульбактам [4].

При остеомієліті потрібна комбінація двох препаратів, що накопичуються у кістковій тканині, — кліндаміцину або лінкоміцину та фторхінолону або цефалоспорино [3].

Останнім часом з'явилися публікації, що висвітлюють ряд недоліків та побічних дій при застосуванні фторхінолонів у хворих на ЦД. Так, нещодавно було встановлено, що деякі фторхінолони (особливо пемфоксацин) мають гіпералгезуючий ефект. Механізм такої дії полягає у порушенні гальмівних процесів у ноцицептивній системі. Фторхінолони є інгібіторами ГАМК-рецепторів. Цей ефект посилюється у присутності нестероїдних протизапальних препаратів [5].

Крім того, у пацієнта після прийому певних фторхінолонів може виникнути своєрідна «цукрова криза», пов'язана зі змінами рівня глюкози у крові. Гіпоглікемія може розвиватися внаслідок двох процесів. По-перше, деякі фторхінолони збільшують вивільнення інсуліну з панкреатичних островців шляхом блокади АТФ-чутливих калієвих каналів. По-друге, деякі фторхінолони стимулюють секрецію інсуліну та пригнічують калієві АТФ-канали дозозалежним чином [9]. Усе це змушує ставитися до призначення фторхінолонів хворим на ЦД з певною обережністю та на основі ретельної оцінки всіх «за» та «проти».

У цілому, при СДС застосовують більш тривалі курси антибіотикотерапії, мінімальна їх тривалість становить 7–14 днів.

Лікування при СДС залежить від його форми. Хворим з ішемічною формою СДС при недостатності артеріального кровообігу II ступеня (синдром перемежної кульгавості) призначають непростаноїди (пентоксифілін, сулодексид, танакан, дипіридамо, нікотинова кислота), гепарини, гемоділюцію, а також простаноїди (вазапростан, алпростан).

У разі недостатності артеріального кровообігу III–IV ступенів непростаноїди неефективні, ефективні



Рис. 5. Хірургічні втручання при СДС. Некректомія



Рис. 6. Хірургічні втручання при СДС. Ампутація пальця

лише простаноїди (слід зауважити, що результати досліджень дещо протирічать одне одному).

Стан судинного русла та ефективність лікування ангіопатій покращуються при усуненні факторів ризику атеросклерозу, зокрема:

- нормалізації гіперглікемії,
- нормалізації артеріального тиску та рівня холестерину,
- зниженні маси тіла,
- відмові від тютюнопаління.

Ці заходи виявляють не лише профілактичний, а й лікувальний ефект. Тому їх потрібно наполегливо рекомендувати пацієнтам із критичною ішемією. Встановлено, що функція периферичних судин швидко (протягом кількох тижнів) покращується після припинення тютюнопаління. Також відомо, що у розвитку атеросклеротичної бляшки періоди росту (м'яка бляшка, багата на ліпіди) чергуються з періодами ремісії (склерозована бляшка, менша за об'ємом). Можна очікувати, що при зниженні рівня холестерину може збільшуватися



залишковий просвіт судини за рахунок ремісії бляшок та їх часткового склерозування.

Нещодавно на ринку України з'явився комплексний інфузійний препарат латрен, основними фармакологічно активними речовинами якого є пентоксифілін і збалансований ізоосмолярний розчин електролітів. Активний компонент препарату пентоксифілін — периферичний вазодилататор із групи пуринів. Він покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, інгібує фосфодіестеразу, підвищує вміст циклічної 3,5-АМФ у гладеньком'язових клітинах судин, тромбоцитах та АТФ в еритроцитах, що зумовлює вазодилатацію, зниження загального периферичного судинного опору, збільшення систолічного та хвилинного об'ємів серця без значної зміни частоти серцевих скорочень. Латрен розслабляє гладенькі м'язи вінцевих артерій, збільшує доставку кисню до міокарда, чим пояснюється його антиангінальний ефект; посилює колатеральний кровообіг, збільшує об'єм плинної крові. Розширюючи судини легень, препарати пентоксифіліну покращують оксигенацію крові. Завдяки збільшенню вмісту АТФ у головному мозку вони позитивно впливають на біоелектричну діяльність центральної нервової системи. Знижують густину крові, викликають дезагрегацію тромбоцитів, підвищують еластичність еритроцитів та покращують мікроциркуляцію крові у зонах порушеного кровопостачання.

Серед новинок українського ринку слід згадати також новий інфузійний препарат тівортін, основною фармакологічно активною речовиною якого є аргінін — амінокислота класу умовно незамінних амінокислот, яка є активним та різнобічним регулятором численних функцій організму. Аргінін ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідіно-валеріанова кислота) проявляє себе в регуляції обміну речовин та процесів енергозабезпечення, відіграє значну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін підвищує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону та пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліамінів, залучається до процесів фібринолізу та має мембранополаризуючу дію. Тівортін знижує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, попереджуючи таким чином утворення та розвиток атеросклеротичних бляшок, а також пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації клітин судинної стінки. Внаслідок усіх цих процесів знижується густина та покращується мікроциркуляція крові в зонах порушеного кровопостачання, поліпшується перебіг метаболічних процесів у зонах уражень. Усі перелічені позитивні властивості тівортину зумовлюють підвищену увагу до нього спеціалістів, які займаються проблемою лікування діабетичних ангіопатій.

*Лікування нейропатичної форми СДС складається з таких основних компонентів:*

- досягнення компенсації вуглеводного обміну,
- правильний режим життя, догляд за ногами, який дозволяє уникати ускладнень діабетичної нейропатії,
- застосування лікарських препаратів.

*Немедикаментозні методи лікування.* Не викликає сумнівів той факт, що перші два лікувальні заходи мають

набагато більше значення, ніж останні. Так, на думку багатьох дослідників, що знайшла своє відображення в українських національних «Стандартах діагностики та лікування ендокринологічних захворювань» (2007), при вираженій стадії нейропатії обов'язковою є інсулінотерапія [7].

За досвідом багатьох дослідників та нашим власним [2], у більше ніж 50% пацієнтів із нейропатією спостерігається виражена декомпенсація вуглеводного обміну. Нормалізація глікемії не тільки попереджає прогресування нейропатії, але й значно зменшує вже наявні прояви. Часто при виході зі стану декомпенсації нейропатичний біль повністю зникає [3]. З іншого боку, коли структурні ураження нервових волокон з часом стають незворотними (склероз та атрофія), повністю відновити функцію часто неможливо. Проте не виключено, що симптоматика діабетичної нейропатії більшою мірою пов'язана з триваючим ушкодженням нервових волокон (що викликає біль та парестезії). Тому для пацієнта більш важливо зупинити прогресування нейропатії, ніж відновити функцію волокон.

При використанні лікарських препаратів для лікування нейропатії існує два певною мірою протилежних підходи, хоча вони можуть і поєднуватися:

- патогенетичне лікування препаратами, що покращують метаболізм нервової тканини (Німеччина, Україна, Росія);
- симптоматичне лікування — усунення болю та парестезій (англомовні країни).

Серед «метаболічних» засобів виділяють дві основні групи препаратів: альфа-ліпоеву кислоту та вітаміни групи В.

Механізм впливу препаратів альфа-ліпоевої кислоти полягає у блокуванні оксидативного стресу. Альфа-ліпоева кислота збільшує поглинання глюкози периферичними тканинами до нормального рівня, сприяє збільшенню ендоневральних запасів глюкози, сприяє відновленню температурної, тактильної та больової чутливості, поліпшує трофіку нейронів, має виражену гепатопротекторну дію, антиоксидантні та антиоксидантні властивості, у хворих на ЦД — знижує резистентність до інсуліну та призупиняє розвиток периферичної нейропатії.

Серед препаратів альфа-ліпоевої кислоти широко використовується тіогама. Перевагою препарату є відсутність подразнюючої, алергогенної та загальнотоксичної дії (завдяки присутності у складі інфузійних форм меглюмінової солі альфа-ліпоевої кислоти) та зручність у застосуванні. Останнє зумовлено наявністю готової інфузійної форми тіогама турбо у флаконах із темного скла (по 50 мл), які містять 600 мг альфа-ліпоевої кислоти. Лікування тіогамою розпочинають із внутрішньовенного крапельного введення 600 мг щоденно. Тривалість етапу інфузійної терапії залежить від тяжкості клінічних проявів і зазвичай становить 2–3 тижні. Після завершення курсу ін'єкцій призначають таблетовані форми — тіогама таблетки в добовій дозі 600–1200 мг протягом 2–3 місяців. Подібна схема покращує больову, вібраційну та температурну чутливість, усуває парестезії та нічний біль у більшості хворих.

До нейротропних препаратів традиційно відносять три вітаміни групи В: тіамін ( $B_1$ ), піридоксин ( $B_6$ ) та ціанокобаламін ( $B_{12}$ ).

Тіамін ( $B_1$ ) — основний активатор вуглеводного обміну. Він бере участь у декарбоксилюванні альфа-кетокислот та

необхідний для утворення ацетил-коензиму А. Тіамін пригнічує ліполіз, утворення лактату та кінцевих продуктів глікозилювання, які беруть безпосередню участь у патогенезі судинних ускладнень ЦД та діабетичної нейропатії.

Піридоксин ( $B_6$ ) — основний активатор білкового обміну, бере участь у метаболізмі амінокислот (дезамінуванні, переамінуванні), сприяє утворенню пірувату, який включається в пентозофосфатний цикл. Вітамін  $B_6$  є учасником біосинтезу нейромедіаторів (дофаміну, нор-адреналіну, серотоніну) і, таким чином, впливає на покращення проведення нервових імпульсів.

Ціанокобаламін ( $B_{12}$ ) бере активну участь у синтезі білків, активує ресинтез мієліну в нервовому волокні та сприяє відновленню провідності по нервових волокнах.

У різних формах, дозах та поєднаннях ці вітаміни входять до складу препаратів мільгама ампули (склад розчину 2 мл: 100 мг тіаміну, 100 мг піридоксину, 1000 мкг ціанокобаламіну та 20 мг лідокаїну) та мільгама таблетки, які містять жиророзчинний дериват тіаміну бенфотіамін, якому властива значно вища біодоступність порівняно зі звичайною водорозчинною формою. Бенфотіамін легко долає гематоенцефалічний бар'єр та здатен проникати всередину нейронів. Результати численних досліджень переконливо свідчать про поліпшення функцій нервових клітин під впливом бенфотіаміну [9].

Мільгаму для ін'єкцій вводять внутрішньом'язово щодня. Зазвичай для досягнення ефекту достатньо 10–15 ін'єкцій, після чого переходять на пероральний прийом препарату в таблетках (100 мг бенфотіаміну, 100 мг піридоксину). Рекомендується прийом 1 таблетки 3 рази на добу протягом 4–6 тижнів.

І ще одне зауваження стосовно лікування СДС залежно від форми ураження. Як вказувалося вище, основою патогенетичного лікування нейропатичної форми СДС є застосування препаратів альфа-ліпоевої кислоти та вітамінів групи В, а в лікуванні ішемічної форми СДС важливе значення мають непростаноїди (пентоксифілін), дипіридабол, нікотинова кислота, гепарини, гемодилюція та простаноїди (вазапростан, алпростан).

На жаль, часто доводиться бачити, як у хірургічних стаціонарах хворим призначають «все й одразу». Одному й тому самому пацієнту вводять і препарати альфа-ліпоевої кислоти, і трентал, і гепарини, і простаноїди, і нікотинову кислоту, і вітаміни групи В. Чи спричиняє це поліпшення якості лікування? Сумнівно. Така «комплексна» терапія, очевидно, недоцільна як з етичної (створення видимості лікування), так і з медичної точки зору (відволікання сил та засобів від дійсно необхідних ліків, підвищений ризик медичної алергії та сторонніх ефектів).

Крім того, деякі препарати, що успішно застосовують при одній формі СДС, мають небезпечні ефекти при іншій. Так, нікотинова кислота, обмежено ефективна при ішемічній формі СДС, при застосуванні у хворих на нейропатичну форму має лише одну дію (і ту — негативну!) — підвищує рівень глюкози у крові. Будь-які вазоактивні препарати (що застосовують при ішемічній формі СДС) у хворих на діабетичну остеоартропатію (варіант нейропатичної форми СДС) здатні посилити і без того надмірний кровоплин у кістковій тканині, що може призвести до незворотної інвалідизації [3].

Таким чином, фахівцям, що займаються проблемою діабетичної стопи, слід обмежити «комплексність» лікування і не доводити її до абсурду. Варто частіше згадувати «принцип Мерилін Монро» — і тоді, можливо, вдасться вберегти хворого від надмірної медикаментозної агресії та небажаних побічних ефектів.

Кажуть, Мерилін Монро щоразу, збираючись на бал чи якусь вечірку, ретельно оглядала себе у дзеркало і ставила собі запитання: «Що б ще з себе зняти?». На Мерилін у той момент було й так небагато одягу, але керуючись цим принципом, вона залишала на собі тільки вкрай необхідне і це допомагало їй досягати поставленої мети на кожен конкретний випадок.

Чим не керівництво до дії для кожного сучасного лікаря?

## Література

1. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 400 с.
2. Галушко О.А. Синдром діабетичної стопи: оптимізація анестезіологічної тактики при хірургічному лікуванні: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.30 «Анестезіологія та інтенсивна терапія». — К., 2009. — 20 с.
3. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. — М.: Практик. медицина, 2005. — 197 с.
4. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога (книга 2). — К.: ООО «ДСГ Лтд», 2005. — 140 с.
5. Игошкина С.И. и др. Влияние фторхинолонов на систему болевой чувствительности // Боль. — 2004. — №3. — С. 17–19.
6. Маньковский Б.М. Синдром діабетичної стопи: патогенез розвитку, профілактика та підходи до терапії // Укр. мед. газета. — 2006. — №3. — С. 18.
7. Стандарты диагностики та лікування ендокринологічних захворювань / За ред. М.Д. Тронька. — К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. — 352 с.
8. Чернобров А.Д. Цукровий діабет в Україні та його ускладнення // Тези доповідей. І нац. конгрес «Человек и лекарство — Украина», 2008. — С. 108–109.
9. Шлапак І.П., Галушко О.А. Цукровий діабет: погляд з позиції лікаря-анестезіолога: Навч. посібник. — К.: Книга-плюс, 2010. — 160 с.





АНОНС

## ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО УКРАИНА ежегодный национальный конгресс

Министерство  
здравоохранения Украины

Академия  
медицинских наук Украины

Институт  
геронтологии АМН Украины

### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе III Национального конгресса «Человек и Лекарство — Украина». Уже стало доброй традицией ежегодное проведение престижного медицинского форума в Киеве в самом начале весны. Очередной Конгресс состоится 24–26 марта 2010 г. в столичном Доме кино.

Основной целью Конгресса является улучшение и развитие здравоохранения в Украине путем обеспечения врачей современной, достоверной информацией о последних достижениях медицинской науки и техники, результатах клинических исследований, рекомендациях по лечению заболеваний, новых лекарственных препаратах.

В работе Конгресса принимают участие ведущие отечественные и зарубежные ученые, сотрудники НИИ и вузов медицинского профиля, практикующие врачи со всей Украины, руководители и специалисты органов управления здравоохранения.

Мультидисциплинарность научной программы Конгресса позволяет врачам из разных областей медицины углубить свои знания в основной и смежных специальностях, а также обменяться практическим опытом и просто пообщаться с коллегами.

В центре внимания научной программы Конгресса — наиболее актуальные вопросы здравоохранения Украины, мировые тенденции, научные достижения и новейшие разработки, результаты клинических исследований. Основные научно-практические направления форума охватывают вопросы диагностики и терапии в кардиологии, ревматологии, пульмонологии, неврологии и психиатрии, гастроэнтерологии, эндокринологии, педиатрии, а также инфекционных болезней и антибиотикотерапии.

В рамках Конгресса в холлах Дома кино состоится выставка лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

**Для регистрации в качестве официального делегата** необходимо направить в адрес оргкомитета Конгресса регистрационную карту и квитанцию об оплате регистрационного взноса. Стоимость регистрационного взноса составляет 24 грн. Официально зарегистрированные участники получают индивидуальное приглашение на Конгресс, сборник тезисов докладов, научную программу, сертификат участника Конгресса, а также другие информационно-справочные материалы.

В рамках научной программы Конгресса будет издан сборник тезисов докладов. Стоимость публикации тезисов составляет 90 грн за одну работу. Требования к оформлению тезисов можно найти на сайте оргкомитета [www.newvivo.com.ua](http://www.newvivo.com.ua)

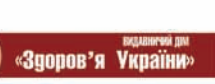
Официальный спонсор



Научный спонсор



Информационные партнеры



Оргкомитет



## РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ДЕЛЕГАТА

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_

Ученое звание \_\_\_\_\_

Область практической работы \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Адрес для переписки    Домашний    Служебный

Индекс \_\_\_\_\_ Страна \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_

Город \_\_\_\_\_ Улица \_\_\_\_\_ Дом \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

Телефоны: Служебный (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Факс (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

Домашний (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Мобильный (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

АНОНС

ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800 Код  
ЄДРПОУ 36530311

в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків

МФО 351005

Платник

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

| Призначення платежу                                                                          | Вартість | Кількість | Загалом до сплати |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------|
| Публікація тез у збірці матеріалів III Конгресу «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ | 90 грн   |           |                   |

Підпис платника

Касир

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800 Код  
ЄДРПОУ 36530311

в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків

МФО 351005

Платник

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

| Призначення платежу                                                                          | Вартість | Кількість | Загалом до сплати |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------|
| Публікація тез у збірці матеріалів III Конгресу «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ | 90 грн   |           |                   |

Підпис платника

Касир

ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800 Код  
ЄДРПОУ 36530311

в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків

МФО 351005

Платник

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

| Призначення платежу                                                                        | Вартість | Кількість | Загалом до сплати |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------|
| Реєстраційний внесок за участь в III Конгресі «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ | 24 грн   |           |                   |

Підпис платника

Касир

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу

ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Рахунок  
отримувача 26001241379800 Код  
ЄДРПОУ 36530311

в АКІБ «УкрСиббанк», м. Харків

МФО 351005

Платник

Прізвище, ім'я, по батькові

Поштовий індекс та адреса платника

| Призначення платежу                                                                        | Вартість | Кількість | Загалом до сплати |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------|-------------------|
| Реєстраційний внесок за участь в III Конгресі «Человек и Лекарство — Украина», в т. ч. ПДВ | 24 грн   |           |                   |

Підпис платника

Касир



Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David Andes,<sup>4</sup> Daniel K. Benjamin, Jr.,<sup>5</sup> Thierry F. Calandra,<sup>11</sup>  
John E. Edwards, Jr.,<sup>6</sup> Scott G. Filler,<sup>6</sup> John F. Fisher,<sup>7</sup> Bart-Jan Kullberg,<sup>12</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>8</sup>  
Annette C. Reboli,<sup>9</sup> John H. Rex,<sup>13</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> Jack D. Sobel<sup>3</sup>

# Клинические практические рекомендации по лечению кандидамикоза

## Дополнения Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) за 2009 год

**Р**екомендации по лечению пациентов с инвазивным кандидамикозом и кандидамикозом слизистой оболочки подготовлены экспертной группой Американского общества инфекционных заболеваний. Эти дополненные рекомендации выходят вместо предыдущих рекомендаций, опубликованных 15 января 2004 года в *Clinical Infectious Diseases* (Клинические инфекционные заболевания), и предназначены для использования в медицинских учреждениях, занимающихся лечением больных клиническими инфекционными заболеваниями и лиц, входящих в группу риска. После 2004 года стали доступны несколько новых противогрибковых препаратов, а также были опубликованы несколько новых исследований, касающихся лечения кандидемии и других форм инвазивного кандидамикоза и грибковых заболеваний слизистой оболочки, включая кандидамикоз ротоглотки (отофарингеальный) и желудка. В настоящий момент ожидаются также данные по профилактике инвазивного кандидамикоза у новорожденных и взрослых с высоким риском заболеваемости, а также об эмпирическом подходе к лечению потенциального кандидамикоза у взрослых. Эта новая информация входит в состав настоящего документа.

### Аналитическое резюме

Со дня предыдущей публикации в январе 2004 года появились существенные изменения в лечении кандидамикоза. Большинство этих изменений относятся к соответствующему использованию эхинокандина и расширенного спектра азолов при лечении кандидемии, других форм инвазивного кандидамикоза и кандидамикоза слизистой оболочки. Для некоторых ограниченных форм инвазивного кандидамикоза (например, хронический диссеминированный кандидамикоз, кандидозный остеомиелит, заболевания

центральной нервной системы — ЦНС), по сравнению с рекомендациями 2004 года, здесь представлены лишь ограниченные данные по лечению, содержащие эпизодические примеры, клинические случаи или небольшие серии наблюдений, которые могут рассматриваться как доказательства в пользу новых подходов к терапии. Каждый раздел рекомендаций начинается с описания специфического клинического вопроса, затем перечисляются пронумерованные рекомендации, затем приводится краткое изложение наиболее значимых данных, свидетельствующих о правильности рекомендаций. Наиболее значимые изменения и/или дополнения к существующим рекомендациям описаны ниже в аналитическом резюме. Остальные темы подробно обсуждены в основной части рекомендаций.

### Кандидемия у пациентов без нейтропении

- Для большинства взрослых пациентов (А-I) в качестве начальной терапии рекомендуется флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) или эхинокандин (каспофунгин — ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно; микафунгин — 100 мг ежедневно; анидулафунгин — ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно). Экспертная группа высказывает предпочтение в пользу эхинокандина для пациентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами заболеваний или для пациентов, которые недавно получали лечение азолами (А-III). Флуконазол рекомендуется пациентам с заболеваниями средней тяжести, а также тем, кто недавно не получал лечение азолами (А-III). Тот же самый терапевтический подход рекомендуется и при лечении детей, с учетом вариации схем дозирования.
- Переход с эхинокандина на флуконазол рекомендуется пациентам с клинически стабильными (А-II) изолятами,

<sup>1</sup>Университет Алабамы в Бирмингеме, Бирмингем; <sup>2</sup>Университет Мичигана и Центр по обслуживанию ветеранов Энн Арбор, и <sup>3</sup>Государственный Университет Уэйна, Детройт, Мичиган; <sup>4</sup>Университет Висконсина, Мэдисон; <sup>5</sup>Медицинский центр Университета Дьюка, Дэрхем, Северная Каролина; <sup>6</sup>Калифорнийский Университет — Харбора в Лос-анджелесском медицинском центре, Торранс; <sup>7</sup>Медицинский колледж Джорджии, Аугуста; <sup>8</sup>Техасский Университет в Хьюстоне, Хьюстон; <sup>9</sup>Госпиталь Купера, Камден, Нью-Джерси; <sup>10</sup>Национальный институт Рака, Бетезда, Мэриленд; <sup>11</sup>Госпитальный центр Университета, Лозанна, Швейцария; <sup>12</sup>Университетский Центр по инфекционным заболеваниям Неймегена, Неймеген, Нидерланды; <sup>13</sup>Astra Zeneca Pharmaceuticals, Нанчестер, Великобритания.

которые могут быть чувствительными к флуконазолу (например, *Candida albicans*).

- При инфекциях, вызываемых *Candida glabrata*, предпочтение следует отдавать эхинокандину (В-III). При терапии не рекомендуется переход от флуконазола к вориконазолу без подтверждения чувствительности изолятов (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен флуконазол или вориконазол, с клиническим улучшением и с полученными впоследствии отрицательными результатами посевов культур, целесообразным является продолжение использования азола (В-III).

- При инфекциях, вызываемых *Candida parapsilosis*, рекомендуется лечение флуконазолом (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен эхинокандин, с клиническим улучшением и полученными впоследствии отрицательными результатами посевов культур целесообразным является продолжение использования эхинокандина (В-III).

- Дезоксисолат амфотерицина В (ДАмВ), назначаемый в дозе 0,5–1,0 мг/кг ежедневно, или липидная лекарственная форма АмВ (ЛФАМВ), назначаемая в дозе 3–5 мг/кг ежедневно, являются альтернативами в случае непереносимости или ограниченной полезности других фунгицидов (А-I). Переход от ДАмВ или ЛФАМВ к флуконазолу рекомендуется для пациентов с изолятами, чувствительными к флуконазолу (например, *C. albicans*), и у которых наблюдается клиническое улучшение (А-I).

- Вориконазол, назначаемый в дозировке 400 мг (6 мг/кг) дважды в день по две дозы и затем 200 мг (3 мг/кг) дважды в день в дальнейшем, эффективен при кандидемии (А-I), но он имеет лишь незначительные преимущества по сравнению с флуконазолом и рекомендуется в качестве пероральной терапии со ступенчатым уменьшением дозы в отдельных случаях кандидамикоза, обусловленного *C. krusei* или чувствительной к вориконазолу *C. glabrata* (В-III).

- Рекомендованная продолжительность терапии при кандидемии без видимых метастатических осложнений — 2 недели после документально подтвержденного очищения от *Candida* кровяного русла и исчезновения симптомов, свойственных кандидемии (А-III).

- Для пациентов с кандидемией без нейтропении категорически рекомендуется удаление внутривенного катетера (А-II).

#### Кандидемия у пациентов с нейтропенией

- Для большинства пациентов рекомендуется эхинокандин (каспофунгин — ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно; микафунгин — 100 мг ежедневно [А-II]; анидулафунгин — ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно [А-III]) или ЛФАМВ (3–5 мг/кг ежедневно [А-II]).

- Для пациентов со средней тяжестью заболеваний и которые недавно не получали лечение азолами, приемлемой альтернативой (В-III) является флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно). Вориконазол может быть применен в отдельных ситуациях при присоединении плесневой инфекции (В-III).

- При инфекциях, вызванных *C. glabrata*, предпочтение следует отдавать эхинокандину (В-III). ЛФАМВ является эффективной, но менее привлекательной альтернативой (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен вориконазол или флуконазол, с клиническим улучшением и с полученными впоследствии отрицательными результатами посевов культур целесообразным является продолжение использования азола (В-III).

- При инфекциях, вызываемых *C. parapsilosis*, в качестве начальной терапии рекомендуется флуконазол или ЛФАМВ (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен эхинокандин, с клиническим улучшением и с полученными впоследствии отрицательными результатами посевов культур целесообразным является продолжение использования эхинокандина до окончания терапии. При инфекциях, вызываемых *C. krusei*, рекомендуется применение эхинокандина, ЛФАМВ или вориконазола (В-III).

- Рекомендованная продолжительность терапии при кандидемии при отсутствии персистирующей фунгемии или метастатических осложнений — 2 недели после документально подтвержденного очищения от *Candida* кровяного русла, исчезновения симптомов, свойственных кандидемии, и исчезновения нейтропении (А-III).

- Необходимо обязательное удаление внутривенного катетера (В-II).

#### Эмпирический подход к лечению при потенциальном инвазивном кандидамикозе у пациентов без нейтропении

- Эмпирическая терапия при потенциальном кандидамикозе у пациентов без нейтропении подобна терапии для установленного кандидамикоза. В качестве начальной терапии рекомендуется флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно), каспофунгин (ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно), анидулафунгин (ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно) или микафунгин (100 мг ежедневно) (В-III). Эхинокандин предпочтительней для пациентов, которые недавно получали лечение азолами, с тяжелыми или умеренно тяжелыми формами заболевания или для тех, кто входит в группу риска непосредственной угрозы заболевания, вызываемого *C. glabrata* или *C. krusei* (В-III).

- ДАмВ (0,5–1,0 мг/кг ежедневно) или ЛФАМВ (3–5 мг/кг ежедневно) являются альтернативами в случае непереносимости других фунгицидов или их ограниченной пользы (В-III).

- Эмпирическая антигрибковая терапия должна назначаться пациентам, находящимся в критическом состоянии, с факторами риска заболевания инвазивным кандидамикозом, при отсутствии каких-либо других причин воспаления, она должна основываться на клиническом исследовании факторов риска, серологических маркерах при инвазивном кандидамикозе и/или данных о посевах с нестерильных участков (В-III).

#### Эмпирический подход при потенциальном инвазивном кандидамикозе у пациентов с нейтропенией

- Рекомендуется ЛФАМВ (3–5 мг/кг ежедневно), каспофунгин (ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно) (А-I) или вориконазол (6 мг/кг вводят внутривенно два раза в день по 2 дозы, затем 3 мг/кг дважды в день) (В-I).

- Альтернативными препаратами являются флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) и итраконазол (200 мг [3 мг/кг] два раза в день ежедневно) (В-I).

- ДАмВ является эффективной альтернативой, однако в случае его применения возрастает риск интоксикации по сравнению с использованием ЛФАМВ (А-I).

- Азолы не должны применяться для эмпирической терапии у пациентов, которые получали азолы для профилактики (В-II).



### Лечение кандидамикоза у новорожденных

- Д-АмВ (1 мг/кг ежедневно) рекомендуется для лечения новорожденных с диссеминированным кандидамикозом (А-II). Если исключается поражение мочевых путей, то возможно применение ЛФАмВ (3–5 мг/кг ежедневно) (В-II). Приемлемой альтернативой является флуконазол (12 мг/кг ежедневно) (В-II). Рекомендуемая длительность терапии — 3 недели (В-II).

- Люмбарная пункция и проведение тщательного ретинального исследования офтальмологом рекомендуются у новорожденных с положительными результатами посевов стерильной жидкости организма и/или мочи на грибы вида *Candida* (В-III). В случае если результаты посевов стерильной жидкости организма устойчиво положительны, необходимо произвести диагностическую визуализацию мочеполового тракта, печени и селезенки (В-III).

- Использовать эхинокандины необходимо с осторожностью и ограничиваться ситуациями, когда исключается использование флуконазола или ДАмВ из-за невосприимчивости или токсичности (В-III).

- Категорически рекомендуется удаление внутрисосудистого катетера (А-II).

- В детских учреждениях (яслях) с высокой степенью возможности заражения кандидамикозом может применяться профилактика флуконазолом для новорожденных, чья масса тела при рождении была менее 1000 грамм (А-I). Необходимо проведение исследований для определения восприимчивости к антигрибковым препаратам, токсичности, связанной с препаратами, и наблюдения за состоянием и развитием нервной системы ребенка (А-III).

### Антигрибковая профилактика при риске кандидамикоза у реципиентов трансплантации цельных органов, пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, пациентов с нейтропенией, принимающих химиотерапию, реципиентов трансплантации стволовых клеток

- Для реципиентов трансплантации цельных органов (реципиентов трансплантации печени (А-I), поджелудочной железы (В-II) и тонкой кишки [В-III]) в качестве антигрибковой послеоперационной профилактики при высоком риске кандидамикоза рекомендуется флуконазол (200–400 мг [3–6 мг/кг] ежедневно) или липосомный АмВ (ЛФАмВ) (1–2 мг/кг ежедневно в течение 7–14 дней.)

- Для пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и для пациентов в отделениях для взрослых с высокой частотой заболеваемости инвазивным кандидамикозом рекомендуется флуконазол (400 мг [6 мг/кг] ежедневно) (В-I).

- Для пациентов с нейтропенией, которая развилась вследствие химиотерапии, рекомендуется флуконазол (400 мг [6 мг/кг] ежедневно) (А-I), посаконазол (200 мг 3 раза в день ежедневно) (А-I) или каспофунгин (50 мг ежедневно) (В-II) на весь период заболевания. Пероральный прием итраконазола (200 мг два раза в день ежедневно) является эффективной альтернативой (А-I), но он имеет лишь незначительные преимущества по сравнению с другими препаратами и чуть хуже переносится пациентами.

- Для реципиентов трансплантации стволовых клеток с нейтропенией рекомендуется флуконазол (400 мг [6 мг/кг] ежедневно), посаконазол (200 мг 3 раза в день ежедневно) или микафунгин (50 мг ежедневно) на весь период риска нейтропении (А-I).

### ВВЕДЕНИЕ

Разновидности *Candida* являются наиболее общей причиной инвазивных грибковых инфекций у людей. Они вызывают инфекционные поражения — от безопасных для жизни кожно-слизистых кандидозов до инвазивных заболеваний, которые могут затронуть любые органы. Инвазивный кандидамикоз в основном является заболеванием, связанным с прогрессом медицины, который отражает огромные достижения в технологии медицинского обслуживания за последние десятилетия [1–5]. Наиболее часто подразумеваемые факторы риска включают использование широкого спектра антибактериальных препаратов, использование катетеров центральных вен, получение парентерального питания, получение ренальной заместительной терапии пациентами ОРИТ, нейтропению, использование имплантируемых протезных устройств и получение иммуноподавляющих препаратов (включая глюкокортикостероиды, химиотерапевтические препараты и иммуномодуляторы) [2–7]. Кандидемия является четвертой основной причиной возникновения нозокомиальных инфекций крови в Соединенных Штатах Америки и в большинстве развитых стран [5, 8–10]. Инвазивный кандидамикоз оказывает серьезное влияние на прогноз пациентов. Было установлено, что смертность в результате инвазивного кандидамикоза, достигает 47% [11], хотя по данным многих источников этот показатель находится на уровне 15–25% у взрослых и 10–15% — у новорожденных и детей [12, 13]. Выявленные дополнительные затраты на каждый случай инвазивного кандидамикоза у госпитализированных взрослых пациентов составляют около \$40,000 [1, 13].

Экспертный совет ставит следующие клинические вопросы.

I. Какое лечение должно быть при кандидамикозе у больных без нейтропении?

II. Какое лечение должно быть при кандидамикозе у больных с нейтропенией?

III. Какое эмпирическое лечение должно быть при потенциальном инвазивном кандидамикозе у пациентов без нейтропении?

IV. Какое эмпирическое лечение должно быть при потенциальном инвазивном кандидамикозе у пациентов с нейтропенией?

V. Какое лечение должно быть при инфекциях мочевых путей, вызванных видами *Candida*?

VI. Какое лечение должно быть при вульвовагинальном кандидамикозе?

VII. Какое лечение должно быть при хроническом диссеминированном кандидамикозе?

VIII. Какое лечение должно быть при костно-суставных инфекциях, вызванных видами *Candida*?

IX. Какое лечение должно быть при кандидамикозе ЦНС у взрослых?

X. Какое лечение должно быть при эндофтальмите, вызванном *Candida*?

XI. Какое лечение должно быть при инфекциях сердечно-сосудистой системы, вызванных видами *Candida*?

XII. Какое лечение должно быть при кандидамикозе у новорожденных?

XIII. Каково значение видов *Candida*, выделенных из дыхательного секрета?

XIV. Какое лечение должно быть при негенитальном кожно-слизистом кандидамикозе?

XV. Необходимо ли применять антигрибковую терапию при риске развития кандидамикоза у реципиентов

трансплантируемых цельных органов, пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, пациентов с нейтропенией, принимающих химиотерапию, и реципиентов трансплантации стволовых клеток?

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практические рекомендации являются систематически упорядоченными утверждениями, помогающими практикующим врачам и пациентам в принятии решений при выборе лечения в специфических клинических обстоятельствах [14]. Признаками хороших рекомендаций являются обоснованность, достоверность, воспроизводимость, клиническая применимость, клиническая гибкость, ясность, многопрофильный процесс, обзор доказательств и документация [14].

## МЕТОДОЛОГИЯ ДОПОЛНЕНИЙ

### Состав экспертной группы

Комитет по стандартам и практическим рекомендациям (КСПР) Американского общества инфекционных болезней (IDSA) созвал экспертов по лечению пациентов с кандидозом. Подробные сведения о членах экспертной группы перечислены в конце текста.

### Обзор литературы и анализ

Для дополнений 2009 года экспертная группа выполнила обзор и анализ данных, опубликованных с 2004 года. Компьютерный поиск англоязычной литературы был выполнен при помощи сервиса PubMed.

### Общее представление о механизме

При оценке доказательств, касающихся лечения кандидоза, экспертной группой был использован механизм, примененный при разработке других рекомендаций IDSA. Механизм включал систематическую оценку качества доказательств и оценку рекомендаций (табл. 1) [15].

### Выработка консенсуса на основании доказательств

Экспертная группа собиралась вживую 1 раз и в режиме телеконференций — 11 раз для обсуждения поставленных вопросов, составления письменных назначений и обсуждения рекомендаций. В подготовке и рассмотрении проекта рекомендаций принимали участие все члены экспертной группы. Была получена обратная связь в виде отзывов внешних коллег экспертов. Перед опубликованием рекомендации были рассмотрены и одобрены КСПР IDSA, а также советом директоров IDSA. Краткое изложение рекомендаций приведено в таблице 2.

### Рекомендации и конфликт интересов

Все члены экспертной группы подчиняются политике IDSA по конфликтам интересов, которая требует раскрытия любых финансовых или других интересов, которые могут быть истолкованы как вызывающие актуальный, потенциальный или очевидный конфликт. Члены экспертной группы были ознакомлены с открытым положением по конфликтам интересов IDSA, им было предложено сообщить о своих связях с компаниями, производящими препараты, чьи интересы могут быть затронуты при опубликовании рекомендаций. Предоставленная информация касалась места работы, консультирования, владения акциями, гонораров, финансирования исследований, экспертных свидетельств, членства в совещательных комитетах

**Таблица 1. Оценочная система Американского общества инфекционных заболеваний — Министерства здравоохранения США для систематизации клинических рекомендаций**

| Категория, оценка                   | Определение                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Степень убедительности рекомендаций |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| A                                   | Хорошее доказательство для поддержки рекомендации «за» или «против» ее использования                                                                                                                                                                                                                          |
| B                                   | Умеренное доказательство для поддержки рекомендации «за» или «против» ее использования                                                                                                                                                                                                                        |
| C                                   | Слабое доказательство для поддержки рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Качество рекомендаций               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| I                                   | Данные одного или более хорошо рандомизированного контролируемого испытания                                                                                                                                                                                                                                   |
| II                                  | Данные одного или более хорошо сконструированного клинического испытания без рандомизации, аналитического группового исследования или управляемого исследования случаев (предпочтительно более чем из одного центра); из нескольких временных рядов или из значимых результатов в неуправляемых экспериментах |
| III                                 | Данные из авторитетных источников, основанные на клиническом опыте, описательных исследованиях или отчетах экспертных комитетов                                                                                                                                                                               |

Примечание: адаптировано из материалов Канадской рабочей группы по диспансеризации [15].

компаний. Экспертная группа выносила заключение для каждого отдельного случая таким образом, чтобы индивидуальная роль каждого эксперта ограничивалась в результате конфликта. Потенциальные конфликты интересов перечислены в разделе благодарностей.

### Даты обновлений

Ежегодно председатель экспертной группы, консультант по связям КСПР и председатель КСПР определяют необходимость обновления рекомендаций на основании изучения текущей литературы. При необходимости вся экспертная группа будет вновь собрана для обсуждения потенциальных изменений. В случае необходимости экспертная группа будет рекомендовать КСПР и совету IDSA пересмотр рекомендаций для обсуждения и утверждения.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### Фармакологические заключения по терапии кандидоза

Системные антигрибковые препараты, являющиеся эффективными при лечении кандидоза, включают в себя 4 основные категории: полиены (ДАМВ, ЛФАМВ, АмВ липидный комплекс [АмВЛК], АмВ коллоидная дисперсия [АмВКД]), триазолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) и флуцитозин. Лечащие врачи должны знать стратегию оптимизации эффективности лечения благодаря пониманию соответствующих фармакокинетических свойств препаратов.

### Амфотерицин В (АмВ)

Из всех АмВ наиболее изучено клиническое применение дезоксихлората (ДАМВ). Для использования у людей были разработаны и получены три липидные формы АмВ (ЛФАМВ): АмВЛК, АмВКД и ЛФАМВ. Эти препараты обладают таким же спектром действия, как и ДАМВ. Три ЛФАМВ имеют различные фармакологические свойства и уровни связанных с лечением побочных эффектов и не должны взаимозаменяться без надлежащего рассмотрения.





Таблица 2. Суммарные рекомендации по лечению кандидамикоза

| Состояние<br>лечебной группы                                                       | Терапия                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    | Первичная                                                                                                                                                                                      | Альтернативная                                                                                                                                                                       | Комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Кандидемия</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Взрослые пациенты без нейтропении                                                  | Флуконазол: ударная доза 800 мг (12 мг/кг), затем 400 мг (6 мг/кг) ежедневно или эхинокандин <sup>a</sup> (A-I). Видоспецифические рекомендации — в тексте                                     | ЛФамВ 3–5 мг/кг ежедневно; или Д-АмВ 0,5–1 мг/кг ежедневно; или вориконазол 400 мг (6 мг/кг) 2 раза в день по 2 дозы, затем 200 мг (3 мг/кг) два раза в день (A-I)                   | Применяйте эхинокандин при серьезных заболеваниях и заболеваниях средней тяжести, а также для пациентов, недавно получавших лечение азолами. Переход к флуконазолу после начальной терапии эхинокандином может применяться во многих случаях. По возможности, необходимо удалить все внутривенные катетеры. Лечение продолжать 14 дней после выявления первого отрицательного результата посева крови и разрешения признаков и симптомов, связанных с кандидемией. Для всех пациентов рекомендуется офтальмологическое исследование |
| Пациенты с нейтропенией                                                            | Эхинокандин <sup>a</sup> или ЛФамВ 3–5 мг/кг ежедневно (A-II). Видоспецифические рекомендации — в тексте                                                                                       | Флуконазол: ударная доза 800 мг (12 мг/кг), затем 400 мг (6 мг/кг) ежедневно; или вориконазол 400 мг (6 мг/кг) 2 раза в день по 2 дозы, затем 200 мг (3 мг/кг) 2 раза в день (B-III) | Для всех пациентов предпочтительными являются эхинокандин или ЛФамВ. Флуконазол рекомендуется пациентам, которые недавно не получали лечение азолами, с заболеванием в не критической степени. Вориконазол рекомендуется при необходимости дополнительной обработки зубных протезов. Рекомендуется удаление внутривенного катетера, что, однако, не является бесспорным                                                                                                                                                             |
| <b>Потенциальный кандидамикоз с применением эмпирической антигрибковой терапии</b> |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Пациенты без нейтропении                                                           | Лечение такое же, как указано выше для кандидемии. Предпочтение следует отдавать эхинокандину или флуконазолу (B-III)                                                                          | ЛФамВ 3–5 мг/кг ежедневно или Д-АмВ 0,5–1 мг/кг ежедневно (B-III)                                                                                                                    | Для пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания и/или для тех, кто недавно получал лечение азолами, предпочтительно применение эхинокандина. Выбор соответствующих пациентов должен основываться на клинических факторах риска, серологических тестах и данных посевов. Длительность терапии не определена, однако она должна быть прервана, когда посевы и/или серологические диагностические тесты дадут отрицательные результаты                                                                                         |
| Пациенты с нейтропенией                                                            | ЛФамВ 3–5 мг/кг ежедневно, каспифунгин 70 мг ударная доза, затем 50 мг ежедневно (A-I); или вориконазол 400 мг (6 мг/кг) 2 раза в день по 2 дозы, затем 200 мг (3 мг/кг) два раза в день (B-I) | Флуконазол 800 мг (12 мг/кг) ударная доза, затем 400 мг (6 мг/кг) ежедневно; или итраконазол 200 мг (3 мг/кг) два раза в день (B-I)                                                  | У большинства пациентов после 4 дней персистирующей лихорадки вместо антибиотиков необходимо инициировать применение эмпирической антигрибковой терапии. Полезными могут быть серологические тесты и данные компьютерной томографии. Не допускается применение азолов у пациентов, которые перед этим проходили профилактику с применением препаратов этой группы                                                                                                                                                                   |
| <b>Инфекции мочевых путей</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Бессимптомный цистит                                                               | Терапия обычно не назначается до тех пор, пока пациенты не подвержены высокому риску (например, новорожденные или взрослые с нейтропенией) или до прохождения урологических процедур (A-III)   | ...                                                                                                                                                                                  | Рекомендуется устранение провоцирующих факторов. Для пациентов с высоким риском лечение должно быть таким же, как при диссеминированном кандидамикозе. Для пациентов, которым назначено прохождение урологических процедур, рекомендуется флуконазол 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно или ДамВ 0,3–0,6 мг/кг ежедневно в течение нескольких дней до и после процедур                                                                                                                                                                |
| Симптоматический цистит                                                            | Флуконазол 200 мг (3 мг/кг) ежедневно в течение 2 недель (A-III)                                                                                                                               | ДамВ 0,3–0,6 мг/кг ежедневно в течение 1–7 дней; или флуцитозин 25 мг/кг четыре раза в день в течение 7–10 дней (B-III)                                                              | Указанная альтернативная терапия рекомендуется для пациентов с устойчивыми к флуконазолу микроорганизмами. Промывание мочевого пузыря ДамВ рекомендуется только для пациентов с устойчивыми к флуконазолу микроорганизмами (например, <i>Candida krusei</i> и <i>Candida glabrata</i> )                                                                                                                                                                                                                                             |
| Пиелонефрит                                                                        | Флуконазол 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно в течение 2 недель (B-III)                                                                                                                         | ДамВ 0,5–0,7 мг/кг ежедневно с или без 5-фторцитозина (5-ФЦ) 25 мг/кг четыре раза в день; или 5-ФЦ отдельно в течение 2 недель (B-III)                                               | У пациентов с пиелонефритом и потенциальным диссеминированным кандидамикозом лечение такое же, как при кандидемии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Продолжение таблицы 2

| Состояние<br>лечебной группы                                 | Терапия                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | Первичная                                                                                                                                                                                                                                                  | Альтернативная                                                                                                                                                                                    | Комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Грибовидные разрастания в мочевыводящих путях                | Настоятельно рекомендуется хирургическое удаление (B-III); флуконазол 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно; или ДАмВ 0,5–0,7 мг/кг ежедневно с или без 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день (B-III)                                                                | ...                                                                                                                                                                                               | Будет полезным локальное промывание ДАмВ с дополнительной противогрибковой терапией                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Вульвовагинальный кандидиамикоз                              | Местнодействующие средства или флуконазол 150 мг однократная доза при неосложненных вагинитах (A-I)                                                                                                                                                        | ...                                                                                                                                                                                               | Рецидивирующий вульвовагинальный кандидиамикоз лечится флуконазолом 150 мг еженедельно на протяжении 6 месяцев после начального контроля рецидивного эпизода. Рекомендации при осложненных вульвовагинальных кандидиамикозах — см. в разделе VI                                                                                                                |
| Хронический диссеминированный кандидиамикоз                  | Флуконазол 400 мг (6 мг/кг) ежедневно для стабильных пациентов; ЛФАМВ 3–5 мг/кг ежедневно или ДАмВ 0,5–0,7 мг/кг ежедневно для пациентов с тяжелыми заболеваниями (A-III); после достижения стабильного состояния пациента — переход на флуконазол (B-III) | Эхинокандина в течение нескольких недель с последующим назначением флуконазола (B-III)                                                                                                            | Переход от ЛФАМВ или ДАмВ на флуконазол рекомендуется после нескольких недель для стабильных пациентов. Длительность терапии — до рассасывания очагов (обычно месяцы), терапия должна повторяться в периоды подавления иммунитета (например, при химиотерапии и трансплантации)                                                                                |
| <b>Костно-суставная <i>Candida</i> инфекция</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Остеомиелит                                                  | Флуконазол 400 мг (6 мг/кг) ежедневно в течение 6–12 месяцев или ЛФАМВ 3–5 мг/кг ежедневно в течение нескольких недель, затем флуконазол в течение 6–12 месяцев (B-III)                                                                                    | Эхинокандина или ДАмВ 0,5–1 мг/кг ежедневно в течение нескольких недель, затем флуконазол в течение 6–12 месяцев (B-III)                                                                          | Терапия обычно длительная (6–12 месяцев). Часто необходима хирургическая санация                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Септический артрит                                           | Флуконазол 400 мг (6 мг/кг) ежедневно в течение как минимум 6 недель или ЛФАМВ 3–5 мг/кг ежедневно в течение нескольких недель, затем флуконазол до завершения лечения (B-III)                                                                             | Эхинокандина или ДАмВ 0,5–1 мг/кг ежедневно в течение нескольких недель, затем флуконазол до завершения лечения (B-III)                                                                           | Длительность терапии — как минимум 6 недель, однако данных об этом имеется немного. Рекомендуется хирургическая санация во всех случаях. При заражении суставных протезов в большинстве случаев рекомендуется их удаление                                                                                                                                      |
| Кандидиамикоз центральной нервной системы                    | ЛФАМВ 3–5 мг/кг с или без 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день в течение нескольких недель, затем флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно (B-III)                                                                                                         | Флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно для пациентов с непереносимостью ЛФАМВ                                                                                                               | Лечение до исчезновения всех признаков и симптомов нарушений ЦНС и нарушений по данным радиологических исследований. Рекомендуется удаление интравентрикулярных устройств                                                                                                                                                                                      |
| Кандидиамикозный эндофтальмит                                | ДАмВ 0,7–1 мг/кг с 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день (A-III); или флуконазол 6–12 мг/кг ежедневно (B-III); хирургическое вмешательство — у пациентов с тяжелыми эндофтальмитами или витритами (B-III)                                                       | ЛФАМВ 3–5 мг/кг ежедневно; вориконазол 6 мг/кг каждые 12 часов по 2 дозы, затем 3–4 мг/кг каждые 12 часов; или эхинокандина (B-III)                                                               | Альтернативная терапия рекомендуется для пациентов с непереносимостью или недостаточной эффективностью терапии АмВ и 5-ФЦ. Длительность терапии — как минимум 4–6 недель, определяется по результатам повторных исследований для выявления разрешения. В случае если этиология заболевания неизвестна, необходима диагностическая аспирация стекловидного тела |
| <b>Кандидиамикозные инфекции сердечно-сосудистой системы</b> |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Эндокардит                                                   | ЛФАМВ 3–5 мг/кг с/без 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день; или ДАмВ 0,6–1 мг/кг ежедневно с 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день; или эхинокандин <sup>b</sup> (B-III)                                                                                            | Терапия флуконазолом 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно с постепенным снижением дозы при чувствительных микроорганизмах у стабильных пациентов с отрицательными результатами посевов крови (B-III) | Настоятельно рекомендуется замена клапана. Для тех, кто не может перенести хирургическое удаление клапана, рекомендуется длительная супрессия флуконазолом 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно. В случае невозможности замены клапана при эндокардите протезного клапана рекомендуется супрессивная терапия на протяжении всей жизни                             |
| Перикардит или миокардит                                     | ЛФАМВ 3–5 мг/кг ежедневно; или флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно; или эхинокандин <sup>b</sup> (B-III)                                                                                                                                          | После стабилизации терапия с постепенным переходом на флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно (B-III)                                                                                        | Обычная терапия в течение нескольких месяцев, однако данных об этом имеется немного. Рекомендуется перикардальное окно или перикардотомия                                                                                                                                                                                                                      |
| Гнойный тромбоз                                              | ЛФАМВ 3–5 мг/кг ежедневно; или флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно; или эхинокандин <sup>b</sup> (B-III)                                                                                                                                          | После стабилизации — терапия с постепенным переходом на флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно (B-III)                                                                                      | По возможности рекомендуется хирургическое рассечение и дренаж или удаление вены. Лечение продолжать в течение как минимум 2 недель после разрешения кандидемии                                                                                                                                                                                                |



Продолжение таблицы 2

| Состояние<br>лечебной группы                                                                                                                          | Терапия                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                       | Первичная                                                                                                                                                       | Альтернативная                                                                                                                                                                                                                            | Комментарии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Инфицированный кардиостимулятор (КС), имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) или желудочковый аппарат вспомогательного кровообращения (ЖАВК) | ЛФамВ 3–5 мг/кг с/без 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день; или ДАмВ 0,6–1 мг/кг ежедневно с 5-ФЦ 25 мг/кг четыре раза в день; или эхинокандин <sup>b</sup> (В-III) | Терапия с постепенным переходом на флуконазол 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно в случае чувствительных микроорганизмов у стабильных пациентов с отрицательными результатами посевов крови (В-III)                                        | Настоятельно рекомендуется удаление КС и ИКД. Лечение в течение 4–6 недель после удаления устройства. В случае невозможности удаления ЖАВК рекомендуется супрессивная терапия флуконазолом                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Кандидамикоз новорожденных                                                                                                                            | ДАмВ 1 мг/кг ежедневно (А-II); или флуконазол 12 мг/кг ежедневно (В-II) в течение 3 недель                                                                      | ЛФамВ 3–5 мг/кг ежедневно (В-III)                                                                                                                                                                                                         | У всех новорожденных с прогнозируемым инвазивным кандидамикозом должна быть взята люмбарная пункция и проведено детальное ретинальное исследование. Настоятельно рекомендуется удаление внутрисосудистого катетера. Длительность терапии — минимум 3 недели. ЛФамВ применяют только в случае отсутствия ренального поражения. В случае невозможности применения других препаратов можно использовать эхинокандины с соблюдением осторожности |
| <i>Candida</i> , выделенные из секрета дыхательных органов                                                                                            | Терапия не рекомендуется (А-III)                                                                                                                                | ...                                                                                                                                                                                                                                       | <i>Candida</i> инфекция нижних дыхательных путей является редкой формой поражения, поэтому требуются гистопатологические доказательства для подтверждения диагноза                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Негинетальный кожно-слизистый кандидамикоз</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Кандидамикоз ротоглотки                                                                                                                               | Клотримазол в таблетках 10 мг 5 раз в день; нистатин суспензия или таблетки 4 раза в день; или флуконазол 100–200 мг/кг ежедневно (А-I)                         | Раствор итраконазола 200 мг ежедневно; или посаконазол 400 мг 1 раз в день (А-II); или вориконазол 200 мг два раза в день; или суспензия АмВ перорально (В-II); эхинокандин <sup>a</sup> внутривенно; или ДАмВ 0,3 мг/кг ежедневно (В-II) | Флуконазол рекомендуется при средних и тяжелых формах заболеваний, при легких формах заболеваний рекомендуется локальная терапия клотримазолом или нистатином. Лечение неосложненных случаев заболеваний проводится в течение 7–14 дней. При рефракторных к указанной терапии заболеваниях рекомендуются суспензии итраконазола, вориконазола, посаконазола или АмВ                                                                          |
| Кандидамикоз желудка                                                                                                                                  | Флуконазол 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно (А-I); эхинокандин <sup>a</sup> ; или ДАмВ 0,3–0,7 мг/кг ежедневно (В-II)                                           | Раствор итраконазола перорально 200 мг ежедневно; или посаконазол 400 мг 2 раза в день; или вориконазол 200 г 2 раза в день (А-III)                                                                                                       | Предпочтительным является пероральное применение флуконазола. Для пациентов, не переносящих пероральные препараты, подходящим будет флуконазол внутривенно, эхинокандин или ДАмВ. Длительность лечения — 14–21 день. Для пациентов с рефракторными заболеваниями рекомендуется альтернативная терапия по предписанию или назначение ДАмВ или эхинокандина                                                                                    |

Примечания: АмВ — амфотерицин В; ДАмВ — дезоксихолат амфотерицина В; ЛФамВ — липидная форма амфотерицина В.

<sup>a</sup> — Дозировка эхинокандина для взрослых: анидулафунгин 200 мг ударная доза, затем 100 мг в день; каспофунгин 70 мг ударная доза, затем 50 мг в день; микафунгин 100 мг в день.

<sup>b</sup> — Для пациентов с эндокардитами и другими инфекциями сердечно-сосудистой системы максимальная ежедневная доза эхинокандина может быть такой: каспофунгин 50–150 мг в день, микафунгин 100–150 мг в день или анидулафунгин 100–200 мг в день.

В настоящем документе упоминание АмВ без указания определенной дозы или формы следует рассматривать как указания на общее использование любого препарата АмВ. Для большинства форм инвазивного кандидамикоза обычная внутривенная (в/в) дозировка ДАмВ составляет 0,5–0,7 мг/кг ежедневно, однако дозировки больше 1 мг/кг ежедневно должны назначаться при инвазивных *Candida* инфекциях, вызванных менее чувствительными видами, такими как *C. glabrata* и *C. krusei*. Обычная дозировка ЛФамВ при лечении инвазивного кандидамикоза составляет 3–5 мг/кг ежедневно [16, 17]. Нефротоксичность является наиболее общим серьезным побочным эффектом, связанным с терапией ДАмВ, и может вызвать острую почечную недостаточность почти у 50% реципиентов [18].

ЛФамВ являются значительно более дорогими, чем ДАмВ, но все они обладают более низкой нефротоксичностью [19–21]. Эти препараты имеют инфузионную токсичность, связанную с ДАмВ. При сравнительном исследовании среди этих препаратов было установлено, что ЛФамВ обеспечивает наибольшую ренальную безопасность [21]. Влияние фармакокинетики и различий токсичности ЛФамВ формально не изучалось в клинических исследованиях. Нам не известны какие-либо формы кандидамикоза, для которых ЛФамВ была бы предпочтительней, чем ДАмВ, или ситуации, когда препараты были бы противопоказаны, за исключением кандидамикоза мочевого канала, при котором защита почки, связанная с фармакологическими свойствами этих препаратов, теоретически может уменьшить

поступление АмВ [22]. Данные экспериментов на животной модели позволяют предположить фармакокинетическое и терапевтическое преимущество ЛФАМВ в ЦНС [23]. Данные, свидетельствующие о том, вызванная ДАМВ токсичность связана с увеличением смертности в 6,6 раза, привели к тому, что многие врачи используют терапию ЛФАМВ в качестве начальной для пациентов с высоким риском нефротоксичности [24].

### Триазолы

Флуконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол оказывают одинаковое воздействие на большинство видов *Candida* [25, 26]. Все азолы менее эффективны против *C. glabrata* и *C. krusei*. Все антигрибковые азолы ингибируют энзимы цитохрома Р450 до определенной величины. Таким образом, при назначении или отмене препаратов из группы азолов врачи должны тщательно рассчитывать лечебный режим пациента с учетом этого влияния. В больших клинических исследованиях флуконазол показал эффективность, сравнимую с ДАМВ при лечении кандидамикоза [27, 28], и может назначаться для стандартной терапии при ротоглоточном, желудочном и вагинальном кандидамикозе [29, 30]. Флуконазол полностью всасывается при пероральном приеме, достигая концентрации около 90% от концентрации, достигаемой при внутривенном введении. Прием пищи, желудочный pH или состояние заболевания не оказывают влияние на всасывание. Среди триазолов флуконазол имеет наибольшее проникновение в спинномозговую жидкость и стекловидное тело, достигая концентрации около 50% от уровня в сыворотке [31]; по этой причине его используют при лечении *Candida* инфекций ЦНС и внутриглазных инфекций. Флуконазол достигает концентрации в моче в 10–20 раз большей, чем в сыворотке крови. Для пациентов с инвазивным кандидамикозом флуконазол должен назначаться в ударной дозе 800 мг (12 мг/кг) с последующим переходом на дозу 400 мг (6 мг/кг); минимальная дозировка назначается пациентам с уровнем очищения креатинина <50 мл/мин.

Итраконазол в большинстве случаев используется у пациентов с кандидамикозом слизистой оболочки и особенно у тех, у кого опытным путем выявлена терапевтическая неэффективность флуконазола [32]. Есть некоторые данные, подтверждающие эффективность использования итраконазола при лечении инвазивного кандидамикоза. Гастроинтестинальное всасывание неодинаково у препаратов в капсулах и растворов для перорального применения. Антагонисты гистаминных рецепторов и ингибиторы протонного насоса обуславливают уменьшение всасывания капсулированных препаратов, тогда как кислотосодержащие напитки, такие как газированные напитки и клюквенные морсы, увеличивают всасываемость [33]. Назначение капсулированных препаратов во время приема пищи увеличивает всасываемость, однако пероральные растворы лучше всасываются на пустой желудок [34]. Дозировка пероральных препаратов для взрослых составляет 200 мг три раза в день ежедневно, затем 200 мг один или два раза в день ежедневно.

Вориконазол эффективен как при инвазивном кандидамикозе, так и при кандидамикозе слизистой оболочки. Главным образом он используется в клинике для пероральной терапии с постепенным уменьшением дозы у пациентов с инфекциями, вызванными *C. krusei* и устойчивыми к флуконазолу *C. glabrata*. Препарат очень

хорошо проникает в спинномозговую жидкость и стекловидное тело [35, 36]. Вориконазол выпускается в виде как пероральных, так и парентеральных препаратов. Биологическая доступность вориконазола составляет >90% и не зависит от влияния желудочного pH, однако она снижается, если прием лекарства совмещают с приемом пищи [37]. Для взрослых рекомендуемый режим дозировки включает ударную дозу 400 мг дважды в день, затем 200 мг дважды в день. Введенный в/в вориконазол образует комплекс с молекулой циклодекстрина; после двух ударных доз по 6 мг/кг каждые 12 часов рекомендуется лечебная доза 3–4 мг/кг каждые 12 часов. Из-за потенциального накопления циклодекстрина у пациентов с серьезными ренальными дисфункциями введение вориконазола внутривенно не рекомендуется для пациентов с уровнем очищения креатинина <50 мл/мин [38]. При назначении вориконазола перорально не требуется подбора дозы в случае ренальной недостаточности, но он является единственным из триазолов, доза которого должна быть снижена у пациентов с легкой и средней формой печеночной недостаточности. Общий полиморфизм вследствие генного кодирования первичного метаболического фермента обеспечивает образование широкого спектра уровней вориконазола в сыворотке [39, 40]. Межлекарственные взаимодействия являются общими для вориконазола и должны учитываться при начальном и последующем лечении этим препаратом.

Посаконазол не показан в качестве первичной терапии кандидамикоза. В лабораторных условиях он демонстрирует воздействие на виды *Candida*, подобное тому, которое оказывает вориконазол, однако клинических данных для составления доказательной рекомендации по лечению других видов кандидамикоза, кроме ротоглоточного кандидамикоза, недостаточно. В настоящее время посаконазол выпускается в виде пероральной суспензии с высокой пероральной биологической доступностью, особенно при приеме с жирной пищей [41], интенсивное всасывание начинается при относительно средних уровнях дозировки. Несмотря на продолжительный период полувыведения (>24 ч) препарат должен назначаться несколько раз в день (например, 200 мг 4 раза в день или 400 мг два раза в день). Подобно капсулам итраконазола оптимальное всасывание посаконазола происходит в кислой желудочной среде.

### Эхинокандины

Каспофунгин, анидулафунгин и микафунгин выпускаются только в виде парентеральных препаратов [42–44]. Минимальная доза ингибитора (МДИ) является низкой по отношению ко многим видам *Candida*, включая *C. glabrata* и *C. krusei*. *C. parapsilosis* демонстрирует в лабораторных условиях меньшую чувствительность к эхинокандинам, чем другие виды *Candida*, следовательно можно сделать вывод о том, что *C. parapsilosis* является наименее восприимчивым к данной группе препаратов. Однако в некоторых клинических исследованиях такой зависимости не наблюдается [45, 46]. Все эти препараты были изучены при лечении кандидамикоза ротоглотки [47–50] и инвазивного кандидамикоза [51–54] в несравнительных и сравнительных клинических исследованиях, и все исследования показали эффективность препаратов в этих клинических ситуациях. Все эхинокандины обладают несколькими побочными эффектами. У взрослых при внутривенном введении все эти препараты



# МІКОСИСТ

## У стаціонарній практиці

Широкий спектр  
протигрибкової  
активності

Мінімальна  
кількість рецидивів

Зручні форми  
випуску: внутрішньовенні  
та пероральні

Схвалений і рекомендований  
провідними клінічними  
центрами (FDA)

Після внутрішнього застосування  
Мікосист добре всмоктується,  
його фармакокінетика схожа  
при внутрішньовенному введенні  
та внутрішньому застосуванні

Максимальна ефективність  
і безпека при мінімальній дозі

Період напіввиведення складає  
близько 30 годин

Зручний режим прийому

Добре проникає у життєво  
важливі органи, тканини  
та біологічні рідини

Можливість використання  
при мікозах різної локалізації

**Високоєфективний  
засіб для лікування і  
профілактики  
кандидозів**

P.C. NEUA / 2938 / 01 / 01, NEUA / 2938 / 02 / 01, NEUA / 2938 / 02 / 02



**РІХТЕР ГЕДЕОН**

*Засновано у 1901 році*

[www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)

демонстрируют очень похожие фармакологические свойства [42–44]; основной метод элиминации — неферментное расщепление. Ни один из эхинокандинов не требует подбора дозы при ренальной недостаточности или диализе. Как каспофунгин, так и микафунгин подвергаются минимальному печеночному метаболизму, и ни один из них не является субстратом для цитохрома P450. Каспофунгин — единственный из эхинокандинов, для которого рекомендуется уменьшение дозировки у пациентов со средней и тяжелой формами заболеваний печени. Основываясь на имеющихся данных, можно определить такие режимы дозирования при инвазивном кандидамикозе для трех препаратов: каспофунгин — ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно; анидулафунгин — ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно; микафунгин — 100 мг ежедневно.

### Флуцитозин

Флуцитозин оказывает сильное антигрибковое воздействие на большинство видов *Candida*, за исключением *C. krusei*. Этот препарат выпускается только в пероральных лекарственных формах. Препарат имеет короткий период полувыведения (2,4–4,8 ч) и обычно назначается в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день для пациентов с нормальной ренальной функцией. Флуцитозин имеет отличную всасываемость при пероральном приеме (80–90%), и большая часть лекарства (> 90%) выводится в неизменном виде с мочой [55]. Таким образом, подбор дозы требуется для пациентов с ренальными дисфункциями [56].

Флуцитозин редко назначается как отдельный препарат, часто его прописывают в комбинации с АмВ для пациентов с инвазивными заболеваниями, такими как кандидозный эндокардит или менингит. Изредка он используется при лечении кандидамикозов мочевыводящих путей в случае чувствительности микроорганизмов.

### Дозирование в педиатрической практике

Фармакокинетика антигрибковых препаратов отличается у взрослых и детей, однако данные по дозированию этих лекарственных средств у детей ограничены. Фармакологические свойства антигрибковых препаратов у детей и подростков были подробно изучены лишь в двух исследованиях [57, 58]. Кинетика АмВ у новорожденных и у взрослых похожа [59]. Лишь немногие источники предоставляют описание использования ЛФамВ у новорожденных и детей. В I/II фазах исследования АмВЛК (2–5 мг/кг в день) при лечении гепатоселезеночного кандидамикоза у детей было установлено, что площадь под фармакокинетической кривой и максимальная концентрация лекарства были такими же, как и у взрослых [17]. Были получены примечательные данные, свидетельствующие о пользе применения ЛФамВ у новорожденных [60].

Выведение флуцитозина прямо пропорционально уровню гломерулярной фильтрации. У детей с очень малой массой тела при рождении наблюдались высокие плазменные концентрации препарата из-за слабости ренальной функции по причине ее недоразвитости [61]. Таким образом, использование флуцитозина без тщательного контроля уровней лекарства в сыворотке у этой группы пациентов не допускается.

Фармакокинетика флуконазола весьма серьезно отличается в зависимости от возраста [62–64]. Флуконазол быстро выводится у детей (период полувыведения ~14 ч). Для получения сравнимого по эффективности действия лекарства ежедневная доза флуконазола должна быть

удвоена с 6 до 12 мг/кг ежедневно у детей всех возрастов и у новорожденных [62]. При сравнении объема распределения (0,7 л/кг) и периода полувыведения (30 ч) оказалось, что значения этих параметров могут быть выше у новорожденных, чем у взрослых [63, 64]; недавно было установлено, что объем распределения у детей раннего возраста и новорожденных составляет 1 л/кг, а период полувыведения — 30–50 часов [65]. Эти данные показывают, что суточная дозировка в 12 мг/кг у недоношенных и обычных новорожденных детей обеспечит действие препарата, аналогичное тому, которое у взрослых обеспечивается суточной дозой 400 мг. Если уровень креатинина у детей раннего возраста составляет >1,2 мг/дл для более 3 последовательно принятых доз, то интервал приема препарата при дозировании 12 мг/кг может быть увеличен до одного раза в 48 часов, пока уровень креатинина сыворотки не будет <1,2 мг/дл.

При назначении подросткам и детям перорального раствора итраконазола (5 мг/кг в день) обеспечивается потенциальная терапевтическая концентрация в плазме крови [66]. Уровни у детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет значительно ниже, чем эти параметры у взрослых пациентов, таким образом, для детей обычно требуется дозировка дважды в день. Недавнее исследование применения итраконазола у детей, инфицированных ВИЧ, показало эффективность препарата при лечении ротоглоточного кандидамикоза у данной группы педиатрических пациентов [67].

Кинетика вориконазола сильно отличается у взрослых и детей [68], демонстрируя линейную элиминацию у детей после доз 3 мг/кг и 4 мг/кг каждые 12 часов. Таким образом, детям в возрасте до 12 лет требуется большая доза вориконазола, чем взрослым, для достижения аналогичной концентрации в сыворотке крови. Доза 7 мг/кг каждые 12 часов в настоящее время рекомендуется для достижения концентрации в плазме, подобной таковой у взрослых, получающих дозу 4 мг/кг каждые 12 часов.

В последнее время использования эхинокандина у детей и новорожденных увеличивается [45, 69–72]. Последние исследования применения каспофунгина в педиатрической практике показали целесообразность расчета дозы на основании площади поверхности тела, а не его массы. При использовании основанного на массе тела подхода дозирования в педиатрии доза в 1 мг/кг обеспечивает недостаточную концентрацию каспофунгина в плазме, тогда как дозировка из расчета 50 мг/м<sup>2</sup> вызывает концентрацию в плазме, аналогичную той, которая наблюдается у взрослых при приеме стандартной дозы 50 мг каспофунгина. Использование микафунгина было изучено как у детей, так и у новорожденных, дети должны принимать 2–4 мг/кг препарата ежедневно, тогда как для новорожденных необходимым может быть увеличение дозы до 10–12 мг/кг для получения терапевтических концентраций [73]. Применение анидулафунгина изучалось у детей в возрасте от 2 до 17 лет, а дозировка составляла 1,5 мг/кг в день [72]. Результаты исследования каждого из эхинокандинов показали безопасность и эффективность применения этих препаратов в педиатрической практике.

### Назначения при беременности

Для лечения инвазивного кандидамикоза у беременных женщин стратегией выбора является системный прием АмВ [74]. У беременных женщин в большинстве случаев необходимо избегать применения азолов, включая





флуконазол, итраконазол и посаконазол, в связи со связанной с их приемом возможностью возникновения врожденных пороков развития плода (категория С). Имеются немногочисленные данные об использовании эхинокандина, однако назначать его во время беременности нужно с осторожностью (категория С). Флуцитозин и вориконазол противопоказаны при беременности из-за угрозы возникновения аномалий развития плода, что было выявлено в экспериментальных исследованиях на животных (категория D) [74].

### Терапевтический лекарственный мониторинг

Терапевтический лекарственный мониторинг итраконазола и вориконазола может быть целесообразным у пациентов, получающих пролонгированный курс лечения (например, длительностью  $\geq 4$  недели) при бессимптомном или рефракторном кандидамикозе. У пациентов, принимающих итраконазол, концентрации препарата в крови меняются в широких пределах. Концентрации в сыворотке при использовании растворов на  $\sim 30\%$  выше, чем при использовании капсул, однако при этом имеет место большая межсубъектная вариабельность. Концентрации итраконазола в сыворотке должны определяться только после достижения гомеостаза, что занимает приблизительно 2 недели. Определение уровней препарата в сыворотке крови необходимо для того, чтобы убедиться в отсутствии нарушения всасывания, для отслеживания необходимости изменений дозировки итраконазола или добавления взаимодействующих препаратов и достижения адгезии. Из-за большого периода полувыведения концентрации итраконазола в сыворотке лишь незначительно изменяются на протяжении 24 часов, поэтому забор крови можно осуществлять в любой момент, независимо от времени назначения препарата.

С помощью метода жидкостной хроматографии при высоком давлении исследуются итраконазол и его метаболит гидрокси-итраконазол, сумма которых должна учитываться при оценке уровней концентрации лекарства. Из-за нелинейности фармакокинетики у взрослых и генетических особенностей метаболизма различия концентраций в сыворотке наблюдаются как у отдельных пациентов, так и между пациентами. Пациентам, принимающим вориконазол, должен назначаться терапевтический лекарственный мониторинг, поскольку при высоких уровнях лекарства в сыворотке крови проявляется его токсичность, а при низких уровнях концентрации отмечается уменьшение клинического воздействия [39, 75].

### Тестирование антигрибковой чувствительности

Благодаря интенсивным усилиям по разработке стандартизованных, воспроизводимых и клинически значимых методов тестирования чувствительности грибов Институтом

клинических и лабораторных стандартов была разработана методология M27-A3 чувствительности грибов [76]. Управляемые данными интерпретируемые контрольные точки, полученные при помощи этого метода, пригодны для тестирования чувствительности видов *Candida* к флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу, флуцитозину и эхинокандинам [25, 76]. Хотя чувствительность к противогрибковым агентам является, в общем, прогнозируемой при условии, что известен вид инфицирующего изолята, однако отдельные изоляты не во всех случаях могут укладываться в эту схему (табл. 3) [25, 76]. По этой причине тестирование чувствительности проводится, в основном, для выбора лечения кандидамикозов, особенно в случаях, когда не удается определить начальную антигрибковую терапию. По мнению экспертов, необходимо проводить лабораторное тестирование крови и стерильных участков на чувствительность изолята *C. glabrata* к противогрибковому действию флуконазола, а также других видов *Candida*, против которых антигрибковая терапия не дала результатов или которые оказались резистентными к азолу. В настоящее время противогрибковая резистентность *C. albicans* встречается крайне редко. И проведение процедуры тестирования антигрибковой чувствительности для этого вида не рекомендуется.

### Техника, основанная не на посевах

В настоящее время существуют новые техники диагностики, являющиеся перспективными для раннего выявления инвазивного кандидамикоза. Некоторые из этих методов при диагностике инвазивного кандидамикоза используются в качестве дополнительных, однако в клинической практике они играют лишь незначительную роль. Некоторые методы исследований находятся на стадии разработки и еще не утверждены (см. ниже).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ КАНДИДАМИКОЗА

### I. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ КАНДИДАМИКОЗЕ У БОЛЬНЫХ БЕЗ НЕЙТРОПЕНИИ?

#### Рекомендации

1. Для большинства взрослых пациентов (A-I) в качестве начальной терапии рекомендуется флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) или эхинокандин (каспофунгин — ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно; микафунгин — 100 мг ежедневно; анидулафунгин — ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно). Экспертная группа высказывает предпочтение в пользу применения эхинокандина у пациентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами

Таблица 3. Общая схема чувствительности видов *Candida*

| Вид                         | Флуконазол | Итраконазол | Вориконазол | Посаконазол | Флуцитозин | Амфотерицин В | Кандины             |
|-----------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|---------------|---------------------|
| <i>Candida albicans</i>     | S          | S           | S           | S           | S          | S             | S                   |
| <i>Candida tropicalis</i>   | S          | S           | S           | S           | S          | S             | S                   |
| <i>Candida parapsilosis</i> | S          | S           | S           | S           | S          | S             | S до R <sup>a</sup> |
| <i>Candida glabrata</i>     | S-DD до R  | S-DD до R   | S-DD до R   | S-DD до R   | S          | S до I        | S                   |
| <i>Candida krusei</i> R     | R          | S-DD до R   | S           | S           | I до R     | S до I        | S                   |
| <i>Candida lusitanae</i>    | S          | S           | S           | S           | S          | S до R        | S                   |

Примечания: I — умеренно чувствительный, R — резистентный, S — чувствительный, S-DD — чувствительный в зависимости от дозы.

<sup>a</sup> — Резистентность изолятов *C. parapsilosis* против эхинокандина встречается редко.

заболеваний или у пациентов, которые недавно получали лечение азолами (А-III). Флуконазол рекомендуется пациентам с заболеваниями средней тяжести, а также тем, которые недавно не получали лечение азолами (А-III). При лечении детей рекомендуется тот же самый терапевтический подход, с учетом вариации схем дозирования (В-III).

2. Переход с эхинокандина на флуконазол рекомендуется у клинически стабильных (А-II) пациентов с изолятами, которые могут быть чувствительны к флуконазолу (например, *Candida albicans*).
3. При инфекциях, вызываемых *Candida glabrata*, предпочтительным является применение эхинокандина (В-III). При терапии не рекомендуется переход от флуконазола к вориконазолу без подтверждения чувствительности изолятов (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен флуконазол или вориконазол, с клиническим улучшением и с полученными впоследствии отрицательными результатами посевов культур целесообразным является продолжение использования азола (В-III).
4. При инфекциях, вызываемых *Candida parapsilosis*, рекомендуется лечение флуконазолом (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен эхинокандин, с клиническим улучшением и с полученными впоследствии отрицательными результатами посевов культур целесообразным является продолжение использования эхинокандина (В-III).
5. ДАМВ (0,5–1,0 мг/кг ежедневно) или ЛФАМВ (3–5 мг/кг ежедневно) являются альтернативами в случае непереносимости или ограниченной эффективности других фунгицидов (А-I). Переход от ДАМВ или ЛФАМВ к флуконазолу рекомендуется для пациентов с изолятами, чувствительными к флуконазолу (например, *C. albicans*), у которых наблюдается клиническое улучшение (А-I).
6. Вориконазол (400 мг [6 мг/кг] дважды в день по две дозы, затем 200 мг [3 мг/кг] дважды в день) эффективен при кандидемии (А-I), но он имеет лишь незначительные преимущества по сравнению с флуконазолом и рекомендуется в отдельных случаях кандидамикоза, обусловленного *Candida krusei* или чувствительного к вориконазолу *C. glabrata*, в качестве пероральной терапии со ступенчатым уменьшением дозы (В-III).
7. Рекомендованная продолжительность терапии при кандидемии без видимых метастатических осложнений — 2 недели после задокументированного очищения кровяного русла от *Candida* и исчезновения симптомов, свойственных кандидемии (А-III).
8. У пациентов с кандидемией без нейтропении категорически рекомендуется удаление внутривенного катетера (А-II).

### Доказательное резюме

При выборе любого из агентов для лечения кандидемии необходимо принимать во внимание полный недавний анамнез лечения азолами, сведения о непереносимости противогрибкового агента, доминантном виде *Candida* и текущие данные об инфекционной обстановке в конкретном медицинском учреждении или отделении, о тяжести заболевания пациента, наличии у него коморбидных заболеваний, а также данные поражения ЦНС, сердечных клапанов и/или внутренних органов. Раннее начало эффективной противогрибковой терапии является важным для успешного лечения кандидемии, что подтверждается

последними данными об увеличении смертельных случаев среди пациентов с кандидемией, которым терапия была проведена с задержкой [77, 78].

Флуконазол применяется для стандартной терапии пациентов, которая была определена на основании обширных данных, полученных в ходе хорошо подготовленных клинических испытаний [27, 28, 53, 79]. Флуконазол назначается в качестве терапии первой линии пациентам с легкими и средними формами заболевания (например, при более стабильных гемодинамических показателях), которые ранее не получали лечения азолами и которые не относятся к группе высокого риска инфицирования *C. glabrata* (например, пожилые пациенты, онкологические пациенты и больные сахарным диабетом). Пациенты с кандидемией и прогнозируемым сопутствующим эндокардиальным поражением и поражением ЦНС, вероятно, не должны получать при начальной терапии флуконазол, а должны принимать фунгицидный агент, такой как АмВ (при эндокардиальном кандидамикозе или кандидамикозе ЦНС) или эхинокандин (при эндокардиальном кандидамикозе). На основании данных недавних клинических исследований [28, 51, 52, 54, 79] сделан вывод о том, что для пациентов, у которых наблюдалось клиническое улучшение после начальной терапии эхинокандином или АмВ и которые инфицированы микроорганизмом, чувствительным к флуконазолу (например, *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *Candida tropicalis*), приемлемой считается терапия флуконазолом с постепенным уменьшением дозы.

Эхинокандины демонстрируют сильное фунгицидное воздействие на все виды *Candida*, и каждый из них был успешно применен приблизительно у 75% пациентов в рандомизированных клинических исследованиях. Учитывая их эффективность, более выраженную по сравнению с другими препаратами, безопасность и малое лекарственное взаимодействие, эхинокандинам следует отдавать предпочтение в качестве начальной терапии у больных, недавно прошедших лечение азолами, и пациентов с заболеваниями средней и тяжелой степени (например, гемодинамически нестабильных), с аллергией или непереносимостью азолов или АмВ, или высоким риском инфицирования *C. krusei* или *C. glabrata*. Короткий курс внутривенной терапии эхинокандином (3–5 дней) с последующим переходом к пероральному приему флуконазола или вориконазола (для инфекции *C. krusei*) является правильным назначением при лечении кандидемии у стабильных пациентов, однако клинических данных в пользу этой стратегии лечения существует мало. Экспертная группа отдает предпочтение флуконазолу перед тремя доступными эхинокандинами при лечении кандидемии, вызванной *C. parapsilosis*, на основании полученных в лабораторных условиях данных об уменьшении воздействия эхинокандинов на *C. parapsilosis* [45, 46] и сведений о резистентности отдельных изолятов против эхинокандина [80]. Большинство экспертов соглашались с тем, что эхинокандин имеет достаточно похожие свойства с другими препаратами, которые могут взаимозаменяться.

По данным недавнего рандомизированного исследования эхинокандин имеет преимущество перед флуконазолом при назначении в качестве начальной терапии при кандидемии [53]. Многие эксперты согласны с тем, что эхинокандин является более предпочтительным для начальной терапии у пациентов со средними и тяжелыми формами инвазивного кандидамикоза, а некоторые эксперты признают, что эхинокандин предпочтительней для



всех случаев и считают, что при выборе начальной противогрибковой терапии необходимо учитывать недавний анамнез лечения азолами, серьезность заболевания и вероятность резистентности к флуконазолу.

При лечении кандидемии и инвазивного кандидамикоза вориконазол имеет одинаковую с АмВ эффективность в качестве индукционной терапии в течение 4–7 дней с последующим назначением флуконазола [79]. Вориконазол демонстрирует эффективность против большинства видов *Candida*, включая *C. krusei* [26, 81], однако необходимость более частого назначения, менее прогнозируемая фармакокинетика, более высокое лекарственное взаимодействие и менее хорошая восприимчивость к препарату по сравнению с другими системными фунгицидами делают его менее привлекательным при выборе в качестве начальной терапии. Вориконазол не обеспечивает прогнозируемое воздействие против резистентных к флуконазолу *C. glabrata* [26, 81]. Однако его применение может оказаться целесообразным у пациентов с резистентными к флуконазолу изолятами *C. krusei*, *C. guilliermondii* или *C. glabrata*, чувствительность которых к вориконазолу была подтверждена документально, и встал вопрос о переходе с эхинокандина или АмВ на пероральную терапию.

Посаконазол продемонстрировал в лабораторных условиях *in vitro* отличное воздействие на большинство видов *Candida*, существуют также несколько клинических наблюдений, которые свидетельствуют в пользу его назначения при кандидемии. На основании доступных данных и из-за отсутствия его лекарственной формы для внутривенного применения трудно говорить о важной роли посаконазола при лечении кандидемии, за исключением отдельных пациентов, которым требуется переход на азола, обладающие более широким спектром воздействия.

АмВ рекомендуется в качестве начальной терапии в случаях, если альтернативная терапия невозможна или неэффективна, имеются указания в анамнезе о непереносимости эхинокандинов или азолов, инфекция является рефракторной к другой терапии, организм невосприимчив к другим агентам или же есть подозрение, что инфекция вызвана не грибами рода *Candida*, а такими микроорганизмами, как *Cryptococcus neoformans*. ЛФАмВ в дозе 3 мг/кг ежедневно оказалась эффективной при лечении кандидемии на основании результатов недавно проведенного широкомасштабного клинического исследования [52]. Подобно этому, АмВЛК, назначаемый по 3 мг/кг ежедневно, успешно используется при лечении кандидемии (Е.Е. Anaissie, неопубликованные данные). Инфекции, вызываемые *Candida lusitanae*, встречаются редко, и при наличии этого возбудителя экспертная группа предлагает в первую очередь использовать флуконазол или эхинокандин, а не АмВ, поскольку в лабораторных условиях он показывает полиеновую резистентность.

Всем пациентам с кандидемией рекомендуется в обязательном порядке проведение расширенного фундоскопического исследования в первую неделю после начала терапии и сделать посевы крови для контроля очищения кровяного русла от *Candida* (см. обязательные условия). При отсутствии метастатических осложнений длительность противогрибковой терапии составляет 14 дней после исчезновения признаков и симптомов инфекции и очищения кровяного русла от видов *Candida*. Эта рекомендация основывается на результатах нескольких проспективных рандомизированных исследований, в которых успешно

применялось это правило, в связи с чем наблюдалось лишь небольшое количество осложнений и рецидивов [27, 28, 51–54, 79]. Рекомендуемая длительность лечения такая же, как и обычной противогрибковой терапии, оно включает последовательную терапию АмВ или эхинокандином с последующим применением азола.

При установлении диагноза кандидемии необходимо по возможности удалить все внутривенные катетеры [82–84]. Полученные данные подтверждают, что эта мера является важной для пациентов без нейтропении и свидетельствуют о том, что удаление катетеров связано с уменьшением длительности кандидемии [82, 83] и сокращением числа смертных случаев среди взрослых [82, 84] и новорожденных [85]. Проведенные недавно исследования у взрослых показали лучшие результаты и более короткую продолжительность кандидемии у пациентов, у которых катетеры центральных вен были удалены или заменены [28, 54]. У пациентов с нейтропенией патологоанатомическими исследованиями была подтверждена роль желудочно-кишечного тракта как источника диссеминированного кандидамикоза, но у отдельных пациентов тяжело установить относительное значение желудочно-кишечного тракта как первичного источника кандидемии по сравнению с катетером [82, 86]. Исключение составляет лишь кандидемия, обусловленная *C. parapsilosis*, которая очень часто связана именно с катетером [87]. По этой теме рандомизированные испытания не проводились, однако экспертная группа рекомендует при наличии возможности обязательно удалять катетер. Роль противогрибковых блокирующих растворов четко не определена.

## II. КАКОЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КАНДИДАМИКОЗЕ У БОЛЬНЫХ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ?

### Рекомендации

- Для большинства пациентов рекомендуется эхинокандин (каспофунгин — ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно; микафунгин — 100 мг ежедневно (А-II); анидулафунгин — ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно [А-III]) или ЛФ ДАмВ (3–5 мг/кг ежедневно [А-II]).
- Для пациентов со средней тяжестью заболеваний и тех, кто недавно не получал лечение азолами, приемлемой альтернативой (В-III) является флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно). Вориконазол (доза 400 мг [6 мг/кг] два раза в день 2 дозы, затем 200 мг [3 мг/кг] дважды в день) может быть применен в ситуациях, когда необходима дополнительная терапия, связанная с поражением плесневыми грибами (В-III).
- При инфекциях, вызванных *C. glabrata*, предпочтение следует отдавать эхинокандину (В-III). ЛФ ДАмВ является эффективной, но менее привлекательной альтернативой (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен вориконазол или флуконазол, с клиническим улучшением и с отрицательными результатами проведенных впоследствии посевов культур целесообразным является продолжение использования азола (В-III).
- При инфекциях, вызываемых *C. parapsilosis*, в качестве начальной терапии рекомендуется флуконазол или ЛФ ДАмВ (В-III). При лечении пациентов, которым был назначен эхинокандин, с клиническим улучшением и с отрицательными результатами выполненных

впоследствии посевов культур целесообразным является продолжение использования эхинокандина до окончания терапии. При инфекциях, вызываемых *C. krusei*, рекомендуется лечение эхинокандином, ЛФ ДАмВ или вориконазолом (В-III).

13. Рекомендованная продолжительность терапии при кандидемии в случаях отсутствия персистирующей фунгемии или метастатических осложнений — 2 недели после документально подтвержденного очищения от *Candida* кровяного русла, исчезновения симптомов, свойственных кандидемии, и исчезновения нейтропении (А-III).
14. В обязательном порядке должен быть удален внутривенный катетер (В-III).

### Доказательное резюме

У пациентов с нейтропенией кандидемия является опасным для жизни заболеванием, опасность заключается в возможности развития острого диссеминированного кандидамикоза, септикоподобного синдрома, мультиорганной недостаточности и смертельного исхода. Кандидемия, обусловленная *C. tropicalis*, является чрезвычайно вирулентной у больных с нейтропенией. Хронический диссеминированный кандидамикоз может начаться как осложнение кандидемии у пациентов с нейтропенией, несмотря на противогрибковую терапию.

Не проводилось адекватно управляемых рандомизированных контролируемых исследований по лечению кандидемии у пациентов с нейтропенией. Данные получены в основном по результатам отдельных исследований или небольшого количества рандомизированных управляемых исследований, в которых участвовали, главным образом, пациенты без нейтропении. В прошлом кандидемия у пациентов с нейтропенией лечилась при помощи препаратов АмВ. С появлением вориконазола и эхинокандина увеличилась частота использования этих агентов в данном клиническом сценарии, даже при отсутствии убедительных клинических данных. Экстенсивное использование флуконазола для профилактики и предотвращения инвазивного кандидамикоза у пациентов с нейтропенией и недостаток значимых проспективных данных привело к уменьшению терапевтической роли этого препарата у таких больных.

Число пациентов с нейтропенией, которые были включены в недавние исследования по лечению кандидемии, является маленьким, а коэффициенты участия — обнадеживающие. В этих испытаниях при начальной терапии пациентов с нейтропенией следующими препаратами были успешно вылечены: 50% реципиентов каспофунгина по сравнению с 40% реципиентов ДАмВ [51], 68% реципиентов миканфунгина по сравнению с 61% реципиентов ЛФАмВ [52], 69% реципиентов миканфунгина по сравнению с 64% реципиентов каспофунгина [54]. Данные последнего рандомизированного контролируемого исследования по сравнению анидулафунгина с флуконазолом охватывают слишком мало пациентов с нейтропенией, больных кандидемией, чтобы сформулировать значимые выводы касательно их эффективности [53]. В двух ретроспективных исследованиях успешный результат при начальном лечении пациентов с нейтропенией составлял 64% у лиц, принимавших ДАмВ, 64% — у больных, принимавших флуконазол, и 68% — у лиц, принимавших каспофунгин [88, 89].

Очень важным фактором, оказывающим влияние на исход кандидемии у пациентов с нейтропенией, является

восстановление количества нейтрофильных гранулоцитов во время терапии. В другом большом ретроспективном групповом исследовании у 476 пациентов с раковыми заболеваниями, у которых была кандидемия, постоянная нейтропения коррелировала с увеличением шанса неудачного лечения [87].

Дополнительные выводы могут быть сделаны на основании данных, полученных при изучении результатов эмпирической противогрибковой терапии при начальной стадии кандидемии у лихорадящих пациентов с нейтропенией. В этих исследованиях кандидемия на начальной стадии была вылечена у 73% пациентов, принимавших ДАмВ, в отличие от 82% больных, принимавших ЛФАмВ, [90] и у 67% лиц, принимавших каспофунгин, в отличие от 50% пациентов, принимавших ЛФАмВ [91]. Данные большого рандомизированного исследования также предполагают, что вориконазол является наиболее приемлемым выбором для лихорадящих пациентов с нейтропенией и прогнозируемым инвазивным кандидамикозом, для которых была необходима дополнительная терапия, направленная против присоединившихся плесневых грибов [92].

На основании этих ограниченных данных коэффициент результативности противогрибковой терапии кандидемии у пациентов с нейтропенией незначительно отличался от коэффициента, полученного при больших рандомизированных исследованиях с участием пациентов без нейтропении.

Более того, эти данные не учитывают менее благоприятные результаты, связанные с приемом флуконазола и вориконазола, и многие врачи предпочитают ЛФАмВ или эхинокандин, которые могут иметь более сильное противогрибковое воздействие, чем агенты первой линии. Аналогично случаям с пациентами без нейтропении, рекомендованная длительность терапии кандидемии у пациентов с нейтропенией составляет 14 дней после исчезновения свойственных ей признаков и симптомов и очищении кровяного русла от видов *Candida* для обеспечения выздоровления от нейтропении. Эта рекомендация основана на ограниченных данных проспективных рандомизированных исследований и связывается с незначительными осложнениями и рецидивами [51, 52, 54].

Управление внутрисосудистым катетером у больных кандидемией с нейтропенией менее эффективно, чем у пациентов без нейтропении. Тяжело установить у таких пациентов различие между кандидемией, связанной с кишечником, и кандидемией, связанной с сосудистым катетером [86]; данные в пользу необходимости удаления катетера менее весомы, но вследствие извлечения катетера зачастую создаются значительные проблемы с интравенозным доступом. Тем не менее, экспертная группа рекомендует рассмотреть вопрос удаления венозного катетера (включая удаление туннельных катетеров) у пациентов с нейтропенией, у которых наблюдается персистирующая кандидемия, и у тех, у кого эта процедура возможна технически.

### III. КАКОЕ ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ ПОТЕНЦИАЛЬНОМ ИНВАЗИВНОМ КАНДИДАМИКОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НЕЙТРОПЕНИИ?

#### Рекомендации

15. Эмпирическая терапия при потенциальном кандидамикозе у пациентов без нейтропении подобна терапии при установленном диагнозе кандидамикоза. В качестве



начальной терапии рекомендуется флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно), каспифунгин (ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно, анидулафунгин (ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно) или микафунгин (100 мг ежедневно) (В-III). Эхинокандину следует отдавать предпочтение у пациентов, которые недавно получали лечение азолами, с тяжелыми или умеренно тяжелыми формами заболевания или у тех, кто имеет непосредственную угрозу заболевания кандидозом, вызываемым *C. glabrata* или *C. krusei* (В-III).

16. Д-АмВ (0,5–1,0 мг/кг ежедневно) или ЛЛФ Д-АмВ (3–5 мг/кг ежедневно) являются альтернативами в случае непереносимости других фунгицидов или их ограниченной эффективности (В-III).
17. Эмпирическая антигрибковая терапия должна назначаться больным, находящимся в критическом состоянии, при наличии у них факторов риска заболевания инвазивным кандидамикозом и отсутствии возможных других причин воспаления. Она должна основываться на клиническом исследовании факторов риска, серологических маркерах при инвазивном кандидамикозе и/или данных о результатах посевов с нестерильных участков (В-III).

### Доказательное резюме

Виды *Candida* являются фактором, усугубляющим возможность развития сепсиса у пациентов без нейтропении, получающих интенсивную терапию; от половины до двух третьих всех эпизодов кандидемии наблюдаются в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) или хирургических отделениях [5, 8]. Важным является выявление пациентов с риском развития *Candida* инфекций и своевременное начало проведения у них противогрибковой терапии [77, 78]. Серьезными факторами риска инвазивного кандидамикоза являются образование колоний *Candida*, тяжесть заболевания, количество и продолжительность использования антибиотиков широкого спектра действия, предыдущее хирургическое вмешательство (особенно операции на кишечнике), получение диализа, использование центрального венозного катетера, получение парентерального питания и продолжительность пребывания в ОИТ [93–98]. Уровень образования колоний *Candida* имеет низкую прогностическую ценность при определении положительного результата, обычное исследование колонизации является трудоемким и дорогостоящим процессом [93, 99]. Признаки и симптомы кандидамикоза являются неспецифичными, а микробиология и методы визуализации недостаточно чувствительны и специфичны.

Ранняя диагностика инвазивного кандидамикоза остается сложной задачей, поэтому для выявления пациентов ОИТ, которые подвержены высокому риску заболевания кандидамикозом, были разработаны правила клинического прогнозирования [100–102]. С помощью этих правил, характеризующихся высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, можно выявить лишь малую часть пациентов ОИТ, у которых существует вероятность развития кандидамикоза. В настоящее время появились более новые серологические диагностические тесты для выявления пациентов с потенциальным кандидамикозом. Обнадешивающие результаты получены благодаря методу комбинированного измерения количества маннанных и антиманнанных антител, однако он требует дополнительной

оценки [103]. Хорошие общие характеристики и чувствительность 80–90% у пациентов с кандидемией показал метод обнаружения  $\beta$ -D-глюкана [104, 105], что подтверждают предыдущие результаты, полученные у пациентов со злокачественными заболеваниями крови [106]. Роль полимеразной цепной реакции (ПЦР) в настоящее время не подтверждена, но данная методология является многообещающей и может быть перспективной в ранней диагностике кандидемии [107]. Эти обнадеживающие данные открывают новые перспективы для раннего выявления *Candida* инфекций, однако необходимо продолжение развития этих диагностических направлений, чтобы они стали использоваться в рутинной диагностической практике.

Несколько клинических исследований были проведены для изучения влияния эмпирических и упреждающих стратегий лечения. В одном исследовании результатом профилактической терапии флуконазолом у отобранной группы пациентов хирургических ОИТ, зараженных колониями, стало уменьшение частоты заболеваемости кандидамикозом [108], а в другом исследовании ранняя профилактическая терапия флуконазолом у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте в связи с кишечной непроходимостью или перфорацией, оказала некоторое влияние на разрешение лихорадки, частоту заболеваемости кандидамикозом, длительность пребывания в ОИТ и число смертельных случаев [109]. В более позднем исследовании не обнаружено связи эмпирического применения флуконазола (800 мг ежедневно в течение 14 дней) у пациентов ОИТ с риском заболевания инвазивным кандидамикозом и лихорадкой неизвестной этиологии с улучшением результатов по сравнению с приемом плацебо [110].

Критерии для начала эмпирической противогрибковой терапии у пациентов без нейтропении разработаны крайне слабо. Раннее начало противогрибковой терапии может уменьшить клинические проявления, число смертельных исходов и длительность пребывания в стационаре для пациентов с тяжелыми формами заболеваний, однако широкое применение этих агентов должно быть соразмерено с риском токсичности, затратами и возможностью возникновения резистентности. Эмпирическая противогрибковая терапия должна назначаться пациентам с тяжелыми заболеваниями, у которых присутствуют факторы риска заболевания инвазивным кандидамикозом и отсутствуют другие факторы, вызывающие лихорадку.

У пациентов, гемодинамически нестабильных, проходивших ранее лечение азолами и у которых выявлено заражение устойчивыми к азолам видами *Candida*, преимущество необходимо отдать использованию эхинокандина. ЛФамВ и ДамВ являются альтернативами эхинокандину, однако нужно принимать во внимание риск токсичности. Эмпирическая терапия флуконазолом может применяться у пациентов с нетяжелыми формами заболеваний, у которых выявлено заражение чувствительными к азолам видами *Candida* или которые ранее не проходили лечение азолами.

### IV. КАКОЕ ЭМПИРИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ ПОТЕНЦИАЛЬНОМ ИНВАЗИВНОМ КАНДИДАМИКОЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ?

Согласно рекомендациям IDSA от 2002 года по использованию противомикробных агентов у онкологических больных с нейтропенией [111].

**Рекомендации**

18. Рекомендуется ЛФ ДАМВ (3–5 мг/кг ежедневно), каспофунгин (ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно) (А-I) или вориконазол (6 мг/кг в/в два раза в день по 2 дозы, затем 3 мг/кг дважды в день) (В-I).
19. Альтернативными препаратами являются флуконазол (ударная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) и итраконазол (200 мг [3 мг/кг] два раза в день ежедневно) (В-I).
20. ДАМВ является эффективной альтернативой, однако в случае его применения возрастает риск интоксикации по сравнению с использованием ЛФ ДАМВ (А-I).
21. Азолы не должны применяться для эмпирической терапии у пациентов, которые получали азолы для профилактики (В-II).

**Доказательное резюме**

Эмпирическая противогрибковая терапия у больных с персистирующей лихорадкой, пациентов с нейтропенией при злокачественных заболеваниях крови, пациентов, перенесших аллогенную гематопозитическую трансплантацию стволовых клеток, и при наличии других надлежащих показаний стала стандартом лечения в конце 80-х годов прошлого столетия, когда стало ясно, что следствием недостаточной чувствительности микробиологических и клинических методов исследования является несвоевременная диагностика. Результаты двух рандомизированных проспективных исследований показали, что применение ДАМВ у пациентов с нейтропенией с лихорадкой неизвестной этиологии вместо 4–7-дневного приема антибиотиков широкого действия привело к уменьшению случаев возникновения инвазивных грибковых инфекций и связанной с ними летальности [112, 113].

Хотя эти исследования обеспечили научное обоснование эмпирической противогрибковой терапии, они были статистически неуправляемы.

Позже для сравнения эффективности и безопасности применения различных противогрибковых агентов было проведено несколько клинических исследований. В большинстве из них была изучена общая чувствительность при помощи достижения композитной конечной точки, состоящей из комбинации таких параметров, как разрешение лихорадки при нейтропении, успешное начальное лечение грибковых инфекций, отсутствие прорывных грибковых инфекций, прекращение терапии в связи с недостаточной эффективностью или токсичностью препаратов и выздоровление.

В последние годы у пациентов с нейтропенией с персистирующей лихорадкой неопределенной этиологии вместо применения антибактериальной терапии широкого спектра действия стали проводить диагностические исследования с помощью таких методов визуализации, как компьютерная томография, а также путем серийных исследований грибковых антигенов [114, 115]. Серийные исследования галактоманнанных, маннанных и антиманнанных антител *Aspergillus* или  $\beta$ -D-глюкана зарекомендовали себя в качестве полезных дополнений к методам культивирования посевов микроорганизмов [105, 116–118]. Комбинированное применение скрининга галактоманна в сыворотке компьютерной томографии грудной клетки и бронхоальвеолярного орошения могут улучшить диагностику инвазивных грибковых инфекций и сократить использование эмпирической терапии у пациентов с нейтропенией [119].

Эмпирическая терапия у пациентов с персистирующей лихорадкой и нейтропенией должна применяться при инфекциях, вызываемых плесневыми и дрожжевыми грибами. Из-за своей токсичности АМВ не может более использоваться в качестве препарата первого выбора, разве только в случае отсутствия других, более безопасных препаратов. Эффективными являются ЛФАМВ и ДАМВ, которые назначаются при грибковых инфекциях с прорывной лихорадкой и являются менее реактогенными при инфузиях и менее нефротоксичными [90]. Применение АМВКД и АМВЛК является эффективным, однако связывается с большим уровнем токсичности при инфузиях, чем ЛФАМВ [120, 121].

Флуконазол менее токсичен, но его значимость ограничивается относительно узким спектром применения [122–124]. Итраконазол показал такую же эффективность, как и ДАМВ, являясь при этом менее токсичным [125]; он выпускается только в виде пероральных препаратов, имеет различную пероральную биологическую доступность и часто вызывает желудочно-кишечные побочные эффекты. Вориконазол предотвращает прорывные грибковые инфекции и является эффективным при аспергиллезе и кандидемии [79, 92]. Посаконазол применяется для эффективной профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией с высоким риском заболевания и реципиентов аллогенной гематопозитической трансплантации стволовых клеток [126, 127]. Однако его роль для эмпирической терапии не определена. Азолы не подходят для эмпирической терапии, если они использовались для начальной профилактики.

Среди эхинокандинов каспофунгин при эмпирической терапии показал такую же эффективность, как и ЛФАМВ, но лучшую переносимость [91]. Микафунгин предотвращает грибковые инфекции у реципиентов аллогенной гематопозитической трансплантации стволовых клеток [42, 128], однако микафунгин и анидулафунгин не исследовались в качестве препаратов для проведения эмпирической терапии у пациентов с нейтропенией.

## **V. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИДАМИ *CANDIDA*?**

**Рекомендации: бессимптомная кандидурия**

22. Лечение не рекомендуется проводить до тех пор, пока пациент относится к группе высокого риска диссеминации (А-III). Устранение предрасполагающих факторов зачастую приводит к разрешению кандидурии (А-III).
23. В группу с высоким риском заболевания входят пациенты с нейтропенией, дети с малой массой тела при рождении и пациенты, принимающие урологические процедуры. Для пациентов с нейтропенией и новорожденных назначается такое же лечение, как и при инвазивном кандидамикозе. Для тех пациентов, которые проходят урологические процедуры, назначается флуконазол в дозировке 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно или ДАМВ в дозировке 0,3–0,6 мг/кг ежедневно в течение нескольких дней до прохождения процедур и после них (В-III).
24. При лечении бессимптомных пациентов, имеющих предрасполагающие факторы, для предупреждения образования абсцесса, грибковидных разрастаний в





мочевыводящих путях и урологических нарушений нужно проводить диагностическую визуализацию почек и мочевыводящих путей (В-III).

### Рекомендации: манифестирующая кандидурия

25. При кандидурии с потенциальным диссеминированным кандидамикозом рекомендуется такое же лечение, как при кандидемии (АIII).
26. При цистите, вызываемом чувствительными к флуконазолу видами *Candida*, рекомендуется флуконазол в дозировке 200 мг (3 мг/кг) ежедневно перорально в течение 2 недель (А-III). При наличии устойчивых к флуконазолу микроорганизмов альтернативами являются ДАМВ в дозировке 0,3–0,6 мг/кг ежедневно в течение 1–7 дней или флуцитозин перорально в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день ежедневно в течение 7–10 дней (В-III). В общих случаях не рекомендуется промывание мочевого пузыря ДАМВ, однако оно может оказаться полезным при лечении пациентов с устойчивыми к флуконазолу видами *Candida*, особенно *C. glabrata* (В-III).
27. При пиелонефрите, вызываемом чувствительными к флуконазолу микроорганизмами, рекомендуется флуконазол перорально в дозировке 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно в течение двух недель (В-III). Для пациентов с устойчивыми к флуконазолу разновидностями *Candida*, особенно *C. glabrata*, альтернативами будут ДАМВ в дозировке 0,5–0,7 мг/кг ежедневно с или без флуцитозина в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день ежедневно (В-III) или отдельно флуцитозин в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день ежедневно (В-III) в течение двух недель.
28. При грибковых разрастаниях в мочевыводящих путях у новорожденных настоятельно рекомендуется хирургическое вмешательство (В-III). Рекомендуется флуконазол в дозировке 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно (В-III). Альтернативой будет ДАМВ в дозировке 0,5–0,7 мг/кг ежедневно с или без флуцитозина в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день ежедневно (В-III). Если возможен доступ к органам мочевой системы, в дополнение к обычной терапии необходимо назначить промывание раствором стерильной воды с добавлением ДАМВ в концентрации 50 мг/л (В-III). Лечение продолжать до разрешения симптомов и до тех пор, пока результаты посевов мочи перестанут показывать наличие видов *Candida* (В-III).

### Доказательное резюме

Присутствие дрожжевых грибов в моче, обнаруженных при микроскопическом исследовании или выделенных при посеве, должно оцениваться вместе с конкретными клиническими проявлениями для определения их клинической значимости и необходимости назначения противогрибковой терапии. Если у пациента не обнаружено предрасполагающих факторов, рекомендуется только наблюдение [129, 130]. У пациентов с наличием предрасполагающих факторов для разрешения кандидурии без назначения специальной противогрибковой терапии может оказаться эффективным устранение влияния такого фактора, например удаление постоянного катетера.

В некоторых случаях требуется агрессивный подход при персистирующей кандидурии даже у бессимптомных пациентов. В эту группу входят новорожденные

с низкой массой тела при рождении и пациенты с сильно ослабленным иммунитетом с лихорадкой и кандидурией, у которых высока вероятность возникновения диссеминированного кандидамикоза. При цистите, вызываемом *Candida*, препаратом первого выбора является флуконазол. Он хорошо растворим в воде, прежде всего, выводится с мочой в своей активной форме и легко достигает в моче уровней, превышающих минимальную подавляющую концентрацию для большинства разновидностей *Candida*. Ни один из производимых в настоящее время азолов не может быть рекомендован по причине минимальной экскреции с мочой действующего вещества. Для пациентов с циститом и с аллергической реакцией на флуконазол или тем, кому не помогло лечение даже с использованием максимальных доз и применением оптимальной схемы терапии урологических нарушений, альтернативами будут флуцитозин перорально, системный прием ДАМВ и промывание мочевого пузыря ДАМВ.

Флуцитозин демонстрирует хорошую эффективность против большинства изолятов *Candida* и концентрируется в моче. Применение флуцитозина ограничивается его токсичностью и развитием резистентности при изолированном использовании; этот препарат не рекомендуется в качестве начальной терапии для пациентов с неосложненными циститами, вызванными *Candida*.

Промывание мочевого пузыря суспензией ДАМВ привело к разрешению кандидурии у >90% пациентов [131], но при этом наблюдался высокий уровень рецидивов. Этот подход, вообще-то, нежелателен, кроме случаев лечения рефрактерного цистита, вызванного устойчивыми к азолу микроорганизмами, такими как *C. glabrata* и *C. krusei*.

Для большинства пациентов с кандидозным пиелонефритом препаратом выбора является флуконазол. Однако изоляты *C. glabrata* составили ~20% от выявленных в моче у взрослых больных [132, 133], а при таких инфекциях требуется лечение с применением ДАМВ. ЛФАМВ не может рассматриваться в качестве препарата первого выбора из-за предполагаемой низкой концентрации вещества в ренальных тканях. Неэффективность терапии ЛФАМВ была установлена при лечении кандидозного пиелонефрита в экспериментальных исследованиях на животных и у людей [22, 134].

Было проведено несколько исследований на животных, а также был получен отчет, в котором указывалось, что лишь у небольшого количества пациентов применение эхинокандина при лечении ренальных паренхиматозных инфекций оказалось успешным [135, 136]. Однако существуют клинические обстоятельства, такие как ренальная недостаточность и/или выделение устойчивых к флуконазолу микроорганизмов, когда эхинокандин и вориконазол могут назначаться для лечения кандидозного пиелонефрита; экспертная группа в настоящее время не рекомендует эти препараты из-за очень малого количества клинических данных и образования низких концентраций их в моче.

Кандидозные простатит и орхоэпидидимит встречаются редко [137–139]. Для большинства пациентов требуется хирургический дренаж абсцесса или другое хирургическое вмешательство, равно как и противогрибковая терапия. Препаратом выбора является флуконазол, однако рекомендации по лечению основаны на очень незначительном количестве данных.

Грибовидные разрастания могут образоваться в любом месте мочевой системы. У новорожденных для успешного лечения в большинстве случаев требуется активное хирургическое вмешательство. Чаще всего применяется системное лечение ДАМВ (с или без флуцитозина) или лечение флуконазолом [140, 141]. Если чрескожный дренаж обеспечивает прямой доступ к почечным лоханкам, мочеточнику или мочевому пузырю, то в дополнение к системной противогрибковой терапии необходимо использовать локальное промывание ДАМВ в дозировке 50 мг/л стерильной воды, однако оптимальная доза и длительность промывания ДАМВ не определены [141]. Другие методы, помогающие разрушить и вывести грибовидные образования, включают в себя интермиттирующее промывание физиологическим раствором, уменьшение объема грибовидной массы при помощи чрескожного дренирования и промывание стрептокиназой [142–144].

## VI. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДАМИКОЗЕ (ВВК)?

### Рекомендации

29. Для терапии ВВК могут использоваться несколько местнодействующих противогрибковых препаратов, но ни один из них не имеет преимуществ (табл. 4) (А-I).
30. При лечении неосложненного ВВК рекомендуется использовать флуконазол в однократной дозе 150 мг (А-I).
31. При рецидивирующем ВВК рекомендуется индукционная терапия местнодействующим или пероральным азолом в течение 10–14 дней с последующим назначением флуконазола в дозировке 150 мг один раз в неделю в течение 6 месяцев (А-I).

### Доказательное резюме

Обычно ВВК вызывается *C. albicans*, однако он может быть вызван и другими видами *Candida*. Диагностика ВВК обычно проводится в клинических условиях в случаях, когда женщина жалуется на зуд, болезненную чувствительность, вагинальную болезненность, наружную дизурию и диспареунию, зачастую сопровождаемые влагалищными выделениями. Признаки заболевания включают отек наружных половых органов, экскориацию, трещины и белые густые творожистые влагалищные выделения. К сожалению, эти симптомы и признаки являются неспецифическими и могут появляться в результате различных

Таблица 4. Интравагинальные агенты

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бутоконазол 2% мазь 5 г интравагинально в течение 3 дней ИЛИ                                                      |
| Бутоконазол 2% мазь 5 г (бутоконазол 1 с замедленным высвобождением), однократное интравагинальное применение ИЛИ |
| Клотримазол 1% мазь 5 г интравагинально в течение 7–14 дней ИЛИ                                                   |
| Клотримазол 100 мг вагинальная таблетка в течение 7 дней ИЛИ                                                      |
| Клотримазол 100 мг вагинальная таблетка, 2 таблетки в течение 3 дней ИЛИ                                          |
| Миконазол 2% мазь 5 г интравагинально в течение 7 дней ИЛИ                                                        |
| Миконазол 100 мг вагинальный суппозиторий, 1 суппозиторий в течение 7 дней ИЛИ                                    |
| Миконазол 200 мг вагинальный суппозиторий, 1 суппозиторий в течение 3 дней ИЛИ                                    |
| Миконазол 1200 мг вагинальный суппозиторий, 1 суппозиторий в течение 1 дня ИЛИ                                    |
| Нистатин 100,000 ед вагинальная таблетка, 1 таблетка в течение 14 дней ИЛИ                                        |
| Терконазол 0,4% мазь 5 г интравагинально в течение 7 дней ИЛИ                                                     |
| Терконазол 0,4% мазь 5 г интравагинально в течение 3 дней ИЛИ                                                     |
| Терконазол 80 мг вагинальный суппозиторий, 1 суппозиторий в течение 3 дней                                        |

инфекций, а также иметь неинфекционную этиологию. Перед назначением эмпирической противогрибковой терапии должна быть проведена диагностика при помощи влажного препарата с использованием физиологического раствора и гидроксида калия для выявления присутствия дрожжевидных грибов или гифа. Кроме того, ВВК связывают с нормальным уровнем pH (<4,5). Для определения этого должны быть произведены вагинальные посевы на *Candida* при отрицательных результатах исследования влажного препарата.

В зависимости от клинической картины, результатов микробиологических исследований, особенностей организма и реакции на терапию ВВК может быть классифицирован на неосложненный (в ~90% случаев) и осложненный (в ~10% случаев) [145]. Осложненный ВВК определяется как тяжелое или рецидивирующее заболевание, вызванное инфицированием видами *Candida*, кроме *C. albicans*, или как ВВК в атипичном организме «хозяина» [145]. Для лечения применяются различные местнодействующие и общие или пероральные препараты. Не существует доказательств, подтверждающих преимущества какой-либо формы или схемы приема местнодействующих агентов [146, 147]. Аналогично этому, местнодействующие и пероральные антигрибковые средства показывают приблизительно одинаковые результаты лечения [148]. Неосложненные ВВК могут эффективно лечиться путем применения однократной дозы или короткого курса приема препаратов, обе стратегии дают результат в >90% случаев. При осложненном ВВК требуется применение местнодействующей терапии, которая назначается интравагинально ежедневно в течение ~7 дней, или нескольких доз флуконазола (150 мг каждые 72 часа по три дозы) [147]. Терапия азолом, включая вориконазол, зачастую является неэффективной в случае ВВК, вызываемого *C. glabrata*. Эффективным может быть местное применение борной кислоты в желатиновых капсулах в дозировке 600 мг ежедневно в течение 14 дней [149]. Другой альтернативой является местнодействующая 17% флуцитозиновая мазь, применяемая отдельно или в комбинации с 3% мазью АмВ, которая назначается ежедневно в течение 14 дней; эти агенты должны быть изготовлены в аптеке. Инфекции, вызываемые устойчивыми к азолу *C. albicans*, встречаются крайне редко [150].

Рецидивирующий ВВК определяется в случае, когда симптоматика ВВК повторяется на протяжении года 4 раза и более, обычно он вызван чувствительными к азолу *C. albicans* [151]. После достижения контроля таких отягощающих факторов, как сахарный диабет, должна быть назначена индукционная терапия с применением местнодействующего или перорального азолом с переходом на супрессивную схему его приема в течение как минимум 6 месяцев. Наиболее подходящая и хорошо переносимая пациентами схема терапии — это флуконазол в дозировке 150 мг один раз в неделю перорально. Она обеспечивает управление симптоматикой у >90% пациентов [151]. После отмены поддерживающей терапии можно ожидать 40–50% случаев рецидивов. Если не подходит терапия флуконазолом, то рекомендуется лечение клотримазолом (200 мг два раза в неделю) или клотримазолом (500 мг вагинальный суппозиторий раз в неделю), или другим интермиттирующим местнодействующим азолом. Лечение ВВК не должно изменяться в зависимости от статуса инфицирования ВИЧ, коэффициент участия



ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин одинаков.

## VII. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДИССЕМИНИРОВАННОМ КАНДИДАМИКОЗЕ?

### Рекомендации

32. Для клинически стабильных пациентов рекомендуется флуконазол в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно (А-III). Для лечения пациентов с тяжелыми формами заболеваний или рефракторными заболеваниями можно использовать ЛФамВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно или ДамВ в дозировке 0,5–0,7 мг/кг ежедневно (А-III). Также рекомендуется индукционная терапия с использованием АмВ в течение 1–2 недель с последующим применением флуконазола в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно перорально (В-III).
33. Для начальной терапии может использоваться анидулафунгин (ударная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно), микафунгин (100 мг ежедневно) или каспофунгин (ударная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно в течение 1–2 недель) с последующим пероральным применением флуконазола в случае клинической необходимости (В-III).
34. Терапия должна проводиться в течение нескольких недель или месяцев до появления кальциноза или разрешения очагов повреждения (А-III). Преждевременное прекращение противогрибковой терапии может привести к рецидиву инфекции.
35. Пациенты с хроническим диссеминированным кандидамикозом, которые в данный момент по необходимости проходят химиотерапию или подвергаются трансплантации стволовых клеток, должны продолжать принимать противогрибковую терапию в течение всего периода повышенного риска для предотвращения рецидивов (А-III).

### Доказательное резюме

Подходы к лечению этого синдрома, называемого также гепатоселезеночным кандидамикозом, основываются на чрезвычайно малом количестве описаний клинических случаев и сериях без контроля плацебо. Большая часть данных и клинического опыта касается применения ДамВ [152, 153], ЛФамВ [154] и флуконазола [155, 156]. Некоторые эксперты считают полезным начинать лечение с АмВ в течение 1–2 недель с последующей терапией флуконазолом как минимум в течение нескольких месяцев. Каспофунгин [157], микафунгин [54] и вориконазол [158] также успешно применяли в незначительном количестве случаев. Для предотвращения рецидивов рекомендуется лекарственная терапия в течение нескольких месяцев — до тех пор, пока очаги повреждения не подверглись кальцинозу или не исчезли на рентгенограмме. При клинической необходимости может проводиться дополнительная химиотерапия или трансплантация стволовых клеток без прерывания противогрибковой терапии. Новейший, недавно предложенный подход заключается в том, чтобы рассматривать этот синдром, который в основном возникает во время излечения от нейтропении, как форму воспалительного синдрома восстановления иммунитета и чтобы использовать кортикостероиды совместно с противогрибковыми агентами для его лечения [159].

Для установления преимуществ этого подхода требуется проведение дополнительных исследований.

## VIII. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ ВИДАМИ *CANDIDA*?

### Рекомендации

36. При остеомиелите экспертная группа рекомендует флуконазол в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно в течение 6–12 месяцев или ЛФамВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно в течение как минимум 2 недель с последующим приемом флуконазола в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно в течение 6–12 месяцев (В-III). Альтернативами являются эхинокандин или ДамВ в дозировке 0,5–1 мг/кг ежедневно в течение как минимум 2 недель с последующим приемом флуконазола в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно в течение 6–12 месяцев (В-III). В отдельных случаях требуется хирургическое вмешательство (В-III).
37. При септическом артрите экспертная группа рекомендует лечение в течение как минимум 6 недель флуконазолом в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно или ЛФамВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно в течение как минимум 2 недель с последующим приемом флуконазола в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно (В-III). Альтернативами являются эхинокандин или ДамВ в дозировке 0,5–1 мг/кг ежедневно в течение как минимум 2 недель с последующим приемом флуконазола в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно до окончания терапии (В-III). Хирургическое вмешательство рекомендуется во всех случаях (А-III).
38. При инфекциях, возникающих при использовании протезирующих устройств, в большинстве случаев рекомендуется удаление этих устройств (А-III). Рекомендуется терапия как минимум в течение 6 недель с применением флуконазола, ЛФамВ, эхинокандина или ДамВ в вышеуказанных дозировках (В-III). В случае если протезное устройство невозможно удалить, рекомендуется длительная супрессия флуконазолом (В-III).

### Доказательное резюме

Подходы к лечению костно-суставных инфекций основываются на чрезвычайно малом количестве описаний клинических случаев и сериях исследований без контроля плацебо. Среди опубликованных материалов преимущественно преобладают отчеты об использовании ДамВ, флуконазола и более недавние отчеты о применении каспофунгина. Возможно также применение ЛФамВ, других азолов или эхинокандинов, однако данные об этом весьма ограничены.

Для лечения кандидозного остеомиелита лучше всего применять хирургическое вмешательство на пораженной области совместно с противогрибковой терапией. Некоторые авторы указывали на то, что хирургическое лечение является важным при вертебральном остеомиелите [160, 161], однако это не является всеобщим поддерживаемым мнением. Успешным является применение ДамВ в дозировке 0,5–1 мг/кг ежедневно в течение 6–10 недель [161]. Флуконазол был эффективен в качестве начальной терапии у пациентов с чувствительными к нему изолятами, хотя были засвидетельствованы также неудачные результаты лечения [162–165]. Имеются отчеты о применении итраконазола [166] и каспофунгина [167]. В тяжелых

случаях может применяться добавление ДАМВ в костный цемент, что является безопасным [168]. Получены данные, позволяющие предположить, что рациональным будет применение хирургического вмешательства и начального курса АмВ в течение 2–3 недель с последующим лечением флуконазолом на протяжении всего курса терапии в течение 6–12 месяцев.

На основании изучения незначительного числа случаев лечения кандидозных медиастинита и стернального остеомиелита у пациентов, подвергшихся стернотомии, можно говорить об успешном применении хирургического вмешательства с последующим приемом АмВ или флуконазола [163, 169]. Промывание медиастинального пространства ДАМВ не рекомендуется, поскольку оно может быть болезненным. Уместным будет применение противогрибковой терапии длительностью в несколько месяцев, аналогичной таковой, какую назначают при других видах остеомиелита.

При кандидозном артрите очень важную роль для успешности проведения терапии играет правильный дренаж. В частности, при лечении кандидозного артрита бедренного сустава необходим открытый дренаж. В отчетах о клинических исследованиях отмечаются методы лечения с использованием терапии АмВ, флуконазолом и капсулунгином в комбинации с выполнением правильного дренажа [170–172]. Назначение АмВ или флуконазола приводит к образованию высоких уровней синовиальной жидкости, таким образом, отпадает необходимость проведения внутрисуставной терапии. В большинстве случаев требуется терапия в течение как минимум 6 месяцев.

При *Candida* инфекциях протезированных суставов в основном требуется удаление протезов, хотя некоторые источники описывают успешные случаи лечения с применением только медикаментозной терапии [173, 174]. Проводимая противогрибковая терапия не отличается от таковой при инфекциях естественных суставов. Новый протез может быть вставлен после документированного очищения от инфекции, обычно через несколько недель или месяцев после удаления протезного сустава. Если нет возможности удалить протезное устройство, обычно требуется длительная супрессия фунгицидом.

## IX. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ КАНДИДАМИКОЗЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ?

### Рекомендации

39. Рекомендуется ЛФАМВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно с или без флуцитозина в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день ежедневно в течение нескольких первых недель лечения (В-III).
40. Рекомендуется применение флуконазола в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно в качестве терапии с постепенным снижением дозы после того, как пациент прошел начальное лечение ЛФАМВ и флуцитозином. Терапия должна быть продолжена до разрешения всех признаков и симптомов, нарушений ЦНС и при отсутствии нарушений, выявляемых на рентгенограмме (В-III).
41. Рекомендуется удаление инфицированных вентрикулярных устройств (А-III).

### Доказательное резюме

Кандидозные инфекции ЦНС у взрослых могут возникать как проявления диссеминированного кандидамикоза,

как осложнения нейрохирургических вмешательств (особенно после установления анастомоза в ЦНС) или как изолированная хроническая инфекция [175–181]. Наиболее распространенным видом кандидозного поражения является менингит, однако встречаются также и различные небольшие абсцессы паренхимы головного мозга, большие солитарные абсцессы головного мозга и эпидуральные абсцессы [182–184]. В большинстве случаев они вызваны *C. albicans*, и лишь в нескольких обзорах описываются инфекции, вызванные *C. glabrata* или другими видами гриба [176, 178, 179, 181, 183].

Для оценки соответствующего лечения не проводилось ни одного рандомизированного управляемого исследования. Были получены отчеты об отдельных случаях или небольших сериях случаев, наибольший опыт лечения был получен с применением ДАМВ с или без флуцитозина [175, 176, 178–181].

Экспертная группа отдает предпочтение ЛФАМВ в связи с меньшим риском нефротоксичности при его применении. Данные экспериментальной модели кандидозного менингоэнцефалита, полученной на кроликах, показывают, что ЛФАМВ достигает более высоких уровней концентрации в головном мозге, чем АмВЛК и ДАМВ [23]. Также имеется небольшой клинический опыт использования этого препарата при кандидозном менингите у новорожденных [185]. Привлекательным является применение комбинации АмВ и флуцитозина, поскольку в лабораторных условиях эта комбинация отличается синергизмом, а флуцитозин достигает отличных концентраций в спинномозговой жидкости (СМЖ) [181]. Продолжительность терапии АмВ отдельно или в комбинации с флуцитозином не определена, но экспертная группа предлагает проводить ее в течение нескольких недель с последующим переходом к лечению азолами (после достижения клинической стабильности пациента и улучшения параметров СМЖ).

Флуконазол достигает превосходных уровней концентрации в СМЖ и тканях головного мозга и является эффективным при лечении *Candida* инфекций ЦНС в качестве терапии со ступенчатым понижением дозы после приема АмВ и флуцитозина [175–177].

Флуконазол был с успехом применен в качестве монотерапии [175, 176, 179, 186], однако при этом были отмечены и неудачи лечения, поэтому он не рекомендуется экспертной группой в качестве начальной терапии [175, 176, 179, 187]. На основании этих ограниченных данных экспертная группа оставляет рекомендацию применять флуконазол в качестве начальной терапии только для тех пациентов, которым противопоказана ЛФАМВ. В нескольких отчетах указывалось, что у некоторых пациентов успешным было лечение кандидозного менингита с помощью эффективного использования флуконазола в комбинации с флуцитозином [178, 188].

Не описаны случаи применения вориконазола или посаконазола в лечении кандидамикоза ЦНС. Вориконазол достигает превосходных уровней в СМЖ [36], однако уровни концентрации посаконазола в СМЖ низки [189]. В редких случаях менингита, вызванного *C. glabrata* или *C. krusei*, вориконазол может рассматриваться в качестве возможной терапии после начального лечения АмВ или флуцитозином.

Эхинокандины при лечении кандидамикоза ЦНС используются нечасто. Имеются описания клинических случаев как подтверждающие успешность его применения, так и свидетельствующие о неудачах [184, 190].



Также имеются отчеты о случаях прорывных инфекций, возникающих после терапии кандидемии. Эти препараты не могут быть рекомендованы для использования при кандидамикозе ЦНС.

У некоторых пациентов санирующий эффект наступал в результате удаления инфицированного витрекулярного устройства без назначения противогрибкового агента [176, 177, 179]. Однако большинство врачей совмещают удаление устройства с системной противогрибковой терапией или используют интравитрекулярное введение ДАМВ в устройство перед его удалением одновременно с системной терапией [175, 179].

## Х. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ КАНДИДОЗНОМ ЭНДОФТАЛЬМИТЕ?

### Рекомендации

42. Для устранения очагов поражения или повреждений, угрожающих образованием макулы, рекомендуется ДАМВ в дозировке 0,7–1 мг/кг ежедневно в комбинации флуцитозином в дозировке 25 мг/кг по 4 раза в день ежедневно (А-III). При менее тяжелой форме эндофтальмита доступной альтернативой является флуконазол в дозировке 400–800 мг ежедневно (ударная доза 12 мг/кг, затем 6–12 мг/кг ежедневно) (В-III). У пациентов с непереносимостью лечения или при отсутствии эффекта применения ДАМВ в комбинации с флуцитозином или флуконазолом могут использоваться ЛФАМВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно, вориконазол в дозировке 6 мг/кг два раза в день по 2 дозы с переходом на 3–4 мг/кг два раза в день или эхинокандин (В-III).
43. Рекомендуемая продолжительность терапии составляет как минимум 4–6 недель и определяется стабилизацией или разрешением повреждений, что подтверждается повторными офтальмологическими исследованиями (А-III).
44. Все пациенты с кандидемией перед началом курса терапии должны пройти у офтальмолога как минимум одно ретинальное исследование (А-II). Особенно важно обследование пациентов, которые не хотят сообщать о нарушениях зрения.
45. У пациентов с эндофтальмитом неизвестного происхождения рекомендуется проводить диагностическое исследование стекловидного тела (А-III). Экспертная группа настоятельно рекомендует для всех пациентов с тяжелой формой эндофтальмита и витрита прохождение офтальмологического исследования для определения показаний к частичной витэктомии и антигрибковой терапии — введению ДАМВ в стекловидное тело (В-III).

### Доказательное резюме

Проспективные исследования по лечению кандидозных эндофтальмитов не проводились. В большинстве отчетов об изучении клинических случаев описывается использование в качестве начальной терапии интравитрекулярного введения и/или введения внутрь стекловидного тела ДАМВ с пероральным применением флуцитозина или без него [191–195]. Флуконазол, применяемый перорально или внутривенно, был эффективен также в качестве начальной, резервной и переходной терапии [195, 196]. Хотя данные являются весьма ограниченными, ЛФАМВ, эхинокандины и вориконазол можно считать приемлемыми альтернативными агентами для лечения пациентов, которым не подходит обычная терапия ДАМВ или флуконазолом [197–200].

Однако необходимо соблюдать осторожность при использовании эхинокандинов по причине их низкой офтальмологической пенетрации. Вориконазол в дозировке 3–4 мг/кг два раза в день является безопасным и достигает прекрасных уровней концентрации внутри стекловидного тела [35]; он может также применяться местно [201]. Что касается более новых противогрибковых агентов, больше всего данных опубликовано о вориконазоле [35, 197, 200, 201].

Раннее хирургическое вмешательство с частичной витрэктомией является важным дополнением к противогрибковой терапии в более сложных случаях и может стать процедурой, которая спасет зрение [195]. Значение внутриглазной инстилляции фунгицида во время витрэктомии в дополнение к обычной системной и местной терапии изучено недостаточно, но метод часто применяется. Оптимальная длительность противогрибковой терапии не определена, однако большинство экспертов рекомендуют как минимум 4–6 недель системного лечения и продолжение терапии до получения клинических доказательств разрешения внутриглазной инфекции.

Для этиологической диагностики кандидозного эндофтальмита по-прежнему осуществляют идентификацию изолированного из стекловидного тела микроорганизма методом посевов или проводят гистопатологическое его определение. При этом имеется лишь незначительное количество данных о применении методологии, основанной не на посевах, такой как полимеразная цепная реакция [202].

## ХИ. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВЫЗВАННЫХ ВИДАМИ *CANDIDA*?

### Рекомендации

46. При эндокардите нативного клапана рекомендуется ЛФАМВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно с флуцитозином в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день или без него (В-III). Альтернативами являются ДАМВ в дозировке 0,6–1 мг/кг ежедневно с флуцитозином в дозировке 25 мг/кг 4 раза в день или без него, или эхинокандин (возможно, потребуются большие дозировки, чем при лечении кандидемии, например, каспофунгин в дозировке 50–150 мг ежедневно, микафунгин в дозировке 100–150 мг ежедневно или анидулафунгин в дозировке 100–200 мг ежедневно) (В-III). Для пациентов с чувствительными изолятами *Candida*, которые являются клинически стабильными и у которых наблюдается очищение кровяного русла от *Candida*, может потребоваться терапия с постепенным переходом к флуконазолу в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно (В-III). Рекомендуется замена клапана и продолжение лечения в течение как минимум 6 недель после этого; лечение должно быть продолжено у пациентов с околоклапанным абсцессом или другими осложнениями (В-III).
47. Для пациентов, у которых невозможно произвести замену клапана, рекомендуется долговременная супрессия флуконазолом с дозировкой 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно (В-III).
48. При эндокардите протезного клапана (ЭПК) применяются рекомендации, описанные выше; в случае, если невозможно выполнить замену клапана, должна проводиться пожизненная супрессивная терапия (В-III).

49. При перикардите рекомендуются ЛФамВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно, ДамВ в дозировке 0,6–1 мг/кг ежедневно, эхинокандин, назначаемый в дозировке, указанной в рекомендации № 46, или флуконазол в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно на протяжении как минимум нескольких месяцев в комбинации с перикардальным окном или перикардотомией (В-III). Для пациентов, получавших вначале АмВ или эхинокандин и которые являются клинически стабильными, рекомендуется терапия флуконазолом в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно с постепенным снижением дозы (В-III).
50. При миокардите рекомендуется такое же лечение, как при эндокардите (как описано в рекомендации № 46) (В-III).
51. При гнойном тромбофлебите рекомендуется удаление, по возможности, катетера, рассечение и дренаж или резекция вены (В-III). Рекомендуется ЛФамВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно, ДамВ в дозировке 0,6–1 мг/кг ежедневно, флуконазол в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно или эхинокандин в дозировках, указанных в рекомендации № 46, в течение как минимум двух недель после выздоровления от кандидемии (В-III). Терапия с постепенным переходом к флуконазолу в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно назначается клинически стабильным пациентам, которые получали начальную терапию АмВ или эхинокандином (В-III). При рассасывании тромба противогрибковая терапия может быть прекращена в случае, если клинические данные и данные посевов являются благоприятными (В-III).
52. При зараженных электродах электрокардиостимулятора и имплантируемого сердечного дефибриллятора рекомендуется удаление всего устройства и системная противогрибковая терапия ЛФамВ в дозировке 3–5 мг/кг ежедневно с флуцитозином в дозировке 25 мг/кг 4 раза день или без него, ДамВ в дозировке 0,6–1 мг/кг ежедневно с флуцитозином в дозировке 25 мг/кг 4 раза день или без него или эхинокандин в дозировках, указанных в рекомендации № 46 (В-III). Терапия с постепенным переходом к флуконазолу в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно должна назначаться пациентам с чувствительными изолятами *Candida*, которые являются клинически стабильными и у которых наблюдается очищение кровяного русла от *Candida* (В-III). При ограниченных инфекциях датчиков или при скоплениях гноя в карманах рекомендуется противогрибковая терапия в течение 4 недель после удаления устройства (В-III). При инфекциях электродов электрокардиостимулятора и имплантируемого сердечного дефибриллятора рекомендуется противогрибковая терапия в течение как минимум 6 недель после удаления электрода (В-III).
53. В случае если вспомогательная желудочковая система не может быть уделена, рекомендуется лечение ЛФамВ, ДамВ и эхинокандином в дозировках, указанных в рекомендации № 46 (В-III). После излечения от кандидемии и стабилизации клинического состояния пациента необходимо проведение терапии с постепенным переходом к флуконазолу в дозировке 400–800 мг (6–12 мг/кг) ежедневно (В-III). До момента удаления устройства требуется проведение длительной супрессивной терапии флуконазолом (В-III).

### Доказательное резюме

Медикаментозная терапия при эндокардите иногда оказывается эффективной [203–211], однако оптимальной стратегией при эндокардите как естественного, так и искусственного клапана у взрослых пациентов является сочетание замены клапана и проведение длительного курса противогрибковой терапии [212, 213].

Эта рекомендация основывается на наблюдении очень малого числа случаев, клинических групп и малом клиническом опыте. Восстановление клапана и вегетэктомия являются альтернативами замене клапана. В большинстве случаев, описываемых в литературе, лечение проводилось ДамВ с флуцитозином или без него [205, 212–217]. Азолы, в основном флуконазол, использовались для завершения терапии. В настоящее время в связи с меньшей токсичностью и возможностью назначения в более высоких дозах ЛФамВ является более предпочтительным, чем ДамВ; в обзорах клинических исследований без контроля плацебо и в материалах некоторых клинических случаев описано применение эхинокандина при лечении эндокардита [209, 211, 218–224]. Также успешно применяется каспофунгин в дозировке 50–150 мг ежедневно. Данные, касающиеся других эхинокандинов, ограничены. При лечении кандидомикозных эндокардитов может возникнуть необходимость применения более высоких доз эхинокандинов, чем в обычных ситуациях. В некоторых случаях описывается успешное лечение каспофунгином в комбинации с ЛФамВ, флуконазолом и вориконазолом [209, 221, 222].

У новорожденных в большинстве случаев применяется только медикаментозная терапия, обычно с применением ДамВ [216, 217]. Количество случаев успешного лечения кандидозных эндокардитов у новорожденных консервативными методами сопоставимо с количеством таковых при совместном использовании медикаментозной терапии и хирургического вмешательства [216]. Для успешного лечения интрамурального эндокардита — нозологии, при которой регистрируется большое число случаев неудачного лечения, — применялся каспофунгин в комбинации с вориконазолом [222].

Пожизненная супрессивная терапия флуконазолом в дозировке 400–800 мг ежедневно успешно применялась после проведения курса начальной терапии у пациентов, для которых хирургическое лечение было неприемлемо из-за угрозы жизни, а также для предотвращения последующих рецидивов кандидозных ЭПК [221, 225]. Поскольку *Candida* эндокардиты имеют свойство рецидивировать через месяцы и годы, последующее медицинское наблюдение должно осуществляться на протяжении нескольких лет [214, 215].

Большая часть данных по лечению перикардита касается применения ДамВ или флуконазола, они получены в результате наблюдений отдельных клинических случаев и описаний небольших серий исследований [226, 227]. У некоторых пациентов положительный эффект дали пункция перикарда и проведение противогрибковой терапии [226], однако более предпочтительной процедурой является создание перикардального окна или перикардотомия. Известны также другие данные о проведении терапии. Противогрибковая терапия должна продолжаться в течение нескольких месяцев до разрешения признаков и симптомов воспаления перикарда.

При лечении миокардита успешно применялись ДамВ или ЛФамВ с флуцитозином или без него, а также вориконазол. При наличии абсцессов миокарда



продолжительность лечения может достигать нескольких месяцев [228].

Хотя большая часть клинического опыта лечения гнойного тромбоза связана с применением ДАМВ, экспертная группа рекомендует использовать ЛФАМВ с целью снижения нефротоксичности и в связи с возможностью проведения лечения в течение более длительного периода времени. Описаны также случаи успешного применения терапии флуконазолом [229, 230]. Каждый из агентов, используемых при начальной терапии кандидемии, включая эхинокандины и вориконазол, должен быть эффективным [231]. При лечении кандидозного тромбоза периферических вен важную роль играет хирургическое иссечение пораженной вены. В случае если затронута центральная вена, хирургическое вмешательство является обязательным. В некоторых случаях дополнительно применяется системная антикоагуляционная или тромболитическая терапия, однако для того чтобы можно было рекомендовать ее широкое использование, данных недостаточно.

Имеется несколько описаний клинических случаев инфицирования грибами *Candida* трансвенозного кардиостимулятора [232, 233] и имплантируемого сердечного дефибриллятора [234, 235]. В этих случаях рекомендуется комбинирование хирургического вмешательства и медикаментозной терапии [232, 234, 235]. Проведение только медикаментозной терапии не приводит к успешным результатам [233]. Данных о кандидозном инфицировании вспомогательной желудочковой системы имеется недостаточно, однако экспертная группа высказывает мнение, что до удаления устройства после завершения начальной терапии АМВ или эхинокандином необходимо проведение супрессивной терапии азолом.

## ХИИ. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ КАНДИДАМИКОЗЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ?

### Рекомендации

54. При диссеминированном кандидамикозе у новорожденных рекомендуется применение ДАМВ 1 мг/кг ежедневно (А-II). Если исключается поражение мочевых путей, возможно применение ЛЛФ ДАМВ (3–5 мг/кг ежедневно) (В-II). Приемлемой альтернативой является флуконазол (12 мг/кг ежедневно) (В-II). Рекомендуемая длительность терапии — 3 недели (В-II).
55. У новорожденных со стерильной жидкостью организма и/или положительными результатами посевов мочи на обнаружение видов *Candida* рекомендуется люмбарная пункция и проведение детального ретинального исследования офтальмологом (В-III). В случае если результаты посевов стерильной жидкости организма устойчиво положительны, необходимо произвести диагностическую визуализацию мочеполового тракта, печени и селезенки (В-III).
56. Эхинокандины необходимо использовать с осторожностью, следует ограничиваться ситуациями, когда исключается возможность применения флуконазола или ДАМВ из-за их невосприимчивости или токсичности (В-III).
57. Категорически рекомендуется удаление внутрисосудистого катетера (А-II).
58. В детских учреждениях (яслях) с высокой степенью возможности заражения кандидамикозом может применяться профилактика флуконазолом у новорожденных, чья масса тела при рождении была менее

1000 грамм (А-I). Необходимы проведение исследований для определения восприимчивости к антигрибковым препаратам, токсичности, связанной с препаратами, и наблюдения за состоянием и развитием нервной системы ребенка (А-III).

### Доказательное резюме

Кандидамикоз у новорожденных отличается от инвазивного кандидамикоза у взрослых. У новорожденных симптомы заболевания слабо выражены. Первичным фактором риска является недоношенность, и его величина зависит от дня жизни новорожденного; недоношенные дети и дети раннего возраста инфицируются более часто. Дозировка противогрибковых агентов у новорожденных значительно отличается от доз, назначаемых детям старшего возраста. Результаты лечения у новорожденных сильно отличаются от результатов у пациентов старшего возраста. Хотя число смертельных случаев среди новорожденных меньше (~20%), у этих детей чаще встречаются заболевания ЦНС [236]. Поражение ЦНС у новорожденных с кандидемией обычно проявляется в форме менингоэнцефалита, и частота этих осложнений высокая. У выживших пациентов обычно появляются неврологические нарушения, поэтому важным является тщательное врачебное наблюдение за параметрами развития нервной системы ребенка.

При неудачном удалении или неудачной замене катетеров центральной вены у детей с кандидемией возрастает риск затяжного течения заболевания, наступления смертельного исхода и долгосрочного ухудшения неврологического развития [85, 236]. Необходимо произвести удаление или замену катетера в анатомически определенном месте, если это не противопоказано.

Лечение кандидамикоза у новорожденных при помощи флуконазола и ДАМВ оценивалось в малых исследованиях, исследованиях в пределах одного центра [237–239] и групповых исследованиях в пределах нескольких центров [236]. При лечении допускается применение как флуконазола, так и ДАМВ. Роль флуцитозина в терапии кандидозных менингитов у новорожденных является спорной, препарат не рекомендуется для систематического применения [181, 236].

Профилактика флуконазолом в дозировке 3 мг/кг или 6 мг/кг два раза в неделю значительно снижает частоту заболевания кандидамикозом недоношенных детей, находящихся в детских учреждениях, в которых существует очень высокий риск поражения *Candida* инфекциями. В последних двух исследованиях в группе, получавшей плацебо, частота заболевания кандидамикозом составляла 20% среди детей, чья масса тела при рождении была меньше 1000 грамм, и 13% — у детей с массой тела при рождении 1000–1500 грамм [240, 241]. В отличие от этого в большинстве отделений интенсивной терапии для новорожденных эти показатели составляли <5% у детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм и ~1% — у новорожденных с массой тела 1000–1500 грамм. Почти в 40% детских учреждений для новорожденных частота заболеваемости в 10 раз меньше (<2% у детей с массой тела при рождении менее 1000 грамм), чем та, которая приводится в данных рандомизированных исследований [236, 242, 243]. Данные по фармакокинетике и проспективной безопасности применения флуконазола у недоношенных детей весьма ограничены, вообще не имеется данных о систематическом долговременном медицинском наблюдении за ними после применения обычной профилактики. В связи с наличием



неизвестных рисков нейрологических и когнитивных нарушений после применения флуконазола у новорожденных необходимо осуществлять тщательное врачебное наблюдение за параметрами нейрологического развития у новорожденных, которые получали этот агент. Экспертная группа рекомендует ежедневное профилактическое применение флуконазола у недоношенных детей и детей с крайне малой массой тела при рождении, находящихся в детских учреждениях с высокой степенью возможности заражения инвазивным кандидамикозом.

### ХIII. КАКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЮТ ВИДЫ *CANDIDA*, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ДЫХАТЕЛЬНОГО СЕКРЕТА?

#### Рекомендации

59. Содержание *Candida* в секрете дыхательных органов редко приводит к развитию инвазивного кандидамикоза и не требует лечения при помощи противогрибковой терапии (А-III).

#### Доказательное резюме

Вызываемые *Candida* пневмония и абсцесс легкого встречаются очень редко [244, 245]. Обычно колонии *Candida* образуются в бронхиальном дереве у больных с тяжелыми заболеваниями, которым была назначена механическая вентиляция легких, однако легкие имеют природный защитный механизм, который делает их практически неуязвимыми для инвазии тканей видами *Candida*. Только в редких случаях при проникновении инородного тела из ротоглотки в дыхательные пути могут развиваться кандидозные пневмония и абсцесс. В более общих случаях при гематогенном диссеминированном кандидамикозе образуются очаги поражения как в легких, так и в других органах. Для качественной диагностики кандидозной пневмонии требуется проведение гистопатологического исследования.

В отличие от пневмонии, колонизация дыхательных путей видами *Candida* и/или контаминация респираторных выделений содержащимися в ротоглотке микроорганизмами встречаются часто. К сожалению, часто на основании позитивных результатов посевов секрета из респираторных путей назначается начальная противогрибковая терапия пациентам с лихорадкой, у которых нет каких-либо других проявлений инвазивного заболевания. Множественные проспективные и ретроспективные исследования, включая аутопсию, неизменно демонстрируют низкое прогностическое значение выделения *Candida* из секрета органов дыхания, включая бронхоальвеолярные выделения. В связи с тем, что кандидозная пневмония встречается редко, показатели присутствия *Candida* в секрете дыхательных органов являются общими, а не специфичными [246–248], решение о начале противогрибковой терапии должно приниматься не только исключительно на основе результатов посевов материала из дыхательных путей.

### ХIV. КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДОЛЖНО БЫТЬ ПРИ НЕГЕНИТАЛЬНОМ КОЖНО-СЛИЗИСТОМ КАНДИДАМИКОЗЕ?

#### Рекомендации: кандидамикоз ротоглотки

60. При легких формах заболевания рекомендуется клотримазол в таблетках в дозировке 10 мг 5 раз в день, нистатин суспензия в концентрации 100 000 ед./мл в дозировке 4–6 мл 4 раза в день или 1–2 таблетки нистатина (200 000 ед. каждая) 4 раза в день в течение 7–14 дней (В-II).

61. При среднетяжелых и тяжелых формах заболевания рекомендуется флуконазол перорально в дозировке 100–200 мг (3 мг/кг) ежедневно в течение 7–14 дней (А-I).
62. При резистентных к флуконазолу заболеваниях рекомендуется применение раствора итраконазола в дозировке 200 мг ежедневно или суспензии посаконазола в дозировке 400 мг два раза в день в течение 3 дней, затем 400 мг ежедневно в течение периода до 28 дней (А-II). Если лечение другими препаратами оказалось неэффективным, рекомендуется терапия вориконазолом в дозировке 200 мг 2 раза в день или пероральная суспензия ДАМВ, назначаемая в дозе 100 мг/мл 4 раза в день (В-II). Для лечения пациентов с рефракторными заболеваниями может применяться эхинокандин или ДАМВ внутривенно в дозировке 0,3 мг/кг ежедневно (В-II).
63. Длительная супрессивная терапия является излишней для ВИЧ-инфицированных пациентов (А-I). При необходимости проведения супрессивной терапии рекомендуется флуконазол в дозировке 100 мг 3 раза в неделю (А-I). Для излечения рецидивных инфекций рекомендуется высокоактивная антиретровирусная терапия (А-I).
64. При кандидамикозе, связанном с зубным протезированием, в дополнение к противогрибковой терапии рекомендуется дезинфекция зубных протезов (В-II).

#### Рекомендации: кандидамикоз желудка

65. Во всех случаях требуется проведение противогрибковой терапии (А-II). Рекомендуется применение флуконазола перорально в дозировке 200–400 мг (3–6 мг/кг) ежедневно в течение 14–21 дней (А-I). У пациентов, которые не переносят пероральную терапию, необходимо использовать внутривенно флуконазол в дозировке 400 мг (6 мг/кг) ежедневно, ДАМВ в дозировке 0,3–0,7 мг/кг ежедневно или эхинокандин (В-II). Перед выполнением эндоскопического обследования необходимо провести диагностическую противогрибковую терапию (В-II).
66. При резистентных к флуконазолу заболеваниях рекомендуется назначение раствора итраконазола в дозировке 200 мг ежедневно или суспензии посаконазола в дозировке 400 мг два раза в день, или вориконазола в дозировке 200 мг 2 раза в день, вводимого внутривенно или перорально в течение 14–21 дня (А-III). Приемлемыми альтернативами могут быть микафунгин в дозировке 150 мг ежедневно, каспофунгин в дозировке 50 мг ежедневно, анидулафунгин в дозировке 200 мг ежедневно или ДАМВ в дозировке 0,3–0,7 мг/кг массы тела ежедневно (В-II).
67. При рецидивных инфекциях рекомендуется проведение супрессивной терапии флуконазолом в дозировке 100–200 мг 3 раза в неделю (А-I).
68. Для подавления рецидивных инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией рекомендуется проведение высокоактивной антиретровирусной терапии (А-I).

#### Доказательное резюме

Большинство случаев желудочных кандидамикозов и кандидамикозов ротоглотки вызываются *C. albicans* в виде изолированной или смешанной инфекции [249, 250]. Описываются одиночные случаи симптоматических инфекций, вызываемых *C. glabrata* и *C. krusei* [251]. Были проведены многочисленные рандомизированные проспективные



исследования кандидамикоза ротоглотки у пациентов с ВИЧ-инфекцией и онкологическими заболеваниями.

Большинство пациентов вначале подвергались местнодействующей терапии [249, 252, 253]. У ВИЧ-инфицированных пациентов в ближайшее время после местнодействующей терапии могли возникать проявления рецидивной симптоматики, в отличие от пациентов, получавших терапию флуконазолом [252], у них же могла возникнуть резистентность при любой схеме приема. Растворы флуконазола и итраконазола были более эффективными, чем капсулы кетоконазола и итраконазола [254–256]. Для лечения детей в возрасте  $\geq 5$  лет рекомендуется раствор итраконазола в дозировке 2,5 мг/кг массы тела 2 раза в день [67]. Локальные эффекты пероральных растворов могут быть не менее важными, чем системные эффекты. У пациентов с ВИЧ-инфекцией применение посаконазола может оказать такой же эффект, как и использование флуконазола [257].

Рецидивные инфекции обычно возникают у пациентов с постоянным подавлением иммунитета, особенно у инфицированных ВИЧ. Для предотвращения кандидамикоза ротоглотки эффективной является долговременная супрессивная терапия флуконазолом [30, 258, 259]. Долговременная супрессивная терапия флуконазолом сравнивалась с эпизодическим применением этого препарата при симптоматическом заболевании. Продолжительная супрессивная терапия привела к более эффективному сокращению частоты рецидивов, чем прерывистая терапия, но она была связана с возрастанием микробиологической резистентности. Частота рефракторных заболеваний была одинаковой в обеих группах [30]. Для предотвращения кандидамикоза ротоглотки пероральный прием капсул ДАМВ, нистатина и итраконазола оказался менее эффективным, чем лечение флуконазолом [260, 261].

При инфекциях, устойчивых к флуконазолу, изначально должно назначаться лечение при помощи раствора итраконазола. На эту терапию отреагировали от 64 до 80% пациентов [251, 262]. Применение суспензии посаконазола оказало эффективное влияние приблизительно у 74% пациентов с рефракторным кандидамикозом ротоглотки или желудка [263]. Вориконазол также может быть эффективен при устойчивых к флуконазолу инфекциях [264]. Приемлемой альтернативой лечения триазолами является внутривенное введение каспофунгина, микафунгина или анидулафунгина [47–50]. У некоторых пациентов эффективным является пероральное или внутривенное применение ДАМВ [265]. При лечении рефракторного ротоглоточного кандидамикоза была применена иммуномодуляция с дополнительным гранулоцитарным макрофажным колониестимулирующим фактором [266] и  $\gamma$ -интерферон [267].

При кандидамикозе желудка прогнозируемым является появление ротоглоточного кандидамикоза и дисфагии или одинофагии. Для пациентов с предполагаемым кандидамикозом желудка менее дорогостоящей альтернативой эндоскопическому обследованию является терапевтическое исследование с применением флуконазола; у большинства пациентов с кандидамикозом желудка разрешение симптомов наступило в течение 7 дней после начала терапии [268]. При лечении желудочного кандидамикоза применение флуконазола более эффективно, чем использование капсул кетоконазола и итраконазола, по эффективности применение растворов флуцитозина и итраконазола сравнимо с использованием флуконазола

[269, 270]. У более чем 80% пациентов с устойчивыми к флуконазолу инфекциями был зафиксирован положительный результат при использовании раствора итраконазола [262]. Вориконазол является таким же эффективным, как и флуконазол; препарат был успешно применен при лечении рефракторных к флуконазолу заболеваний, однако его использование связывают с более высокой частотой рецидивов [264, 271].

При применении эхинокандинов наблюдается более высокая частота возникновения рецидивов, чем при использовании флуконазола [47–50]. Для лечения рефракторных к флуконазолу заболеваний применялся каспофунгин. Приблизительно с таким же эффектом использовались микафунгин и анидулафунгин. У пациентов с прогрессирующей стадией ВИЧ-инфекции часто наблюдаются рецидивирующие инфекции, путем их эффективного предупреждения является долговременная супрессивная терапия флуконазолом [30].

У ВИЧ-инфицированных пациентов использование высокоактивной антиретровирусной терапии коррелирует с уменьшением частоты передачи *C. albicans* пероральным путем и сокращением частоты заболеваемости симптоматическим ротоглоточным кандидамикозом [272]. Таким образом, высокоактивная антиретровирусная терапия должна, по возможности, использоваться в качестве дополнительной терапии для всех ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидамикозом ротоглотки или желудка.

Хронический кожно-слизистый кандидамикоз является редким заболеванием, он характеризуется хроническим персистирующим онихомикозом и очагами поражения на коже и слизистой оболочке, вызывается видами *Candida*. У некоторых пациентов встречается тимом или аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа [273]. У этих пациентов для лечения кандидамикоза в качестве начальной терапии необходимо применять флуконазол. Ответ на противогрибковую терапию может запаздывать в случае, если имеют место обширные поражения кожи и ногтей; кроме того, при этом практически всегда возникают рецидивы. Таким образом, для большинства пациентов требуется длительная супрессивная противогрибковая терапия. Часто встречаются инфекции, устойчивые к флуконазолу [274]. У пациентов с устойчивыми к флуконазолу *Candida* инфекциями необходимо применять лечение, аналогичное лечению ВИЧ-положительных пациентов, инфицированных рефракторными к флуконазолу инфекциями.

#### **XV. НЕОБХОДИМО ЛИ ПРИМЕНЯТЬ АНТИГРИБКОВУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РИСКЕ КАНДИДАМИКОЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЦЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ, ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ, И РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК?**

##### **Рекомендации**

69. Для реципиентов трансплантации цельных органов (реципиентов трансплантации печени (А-I), поджелудочной железы (В-II) и тонкой кишки [В-III]) в качестве антигрибковой послеоперационной профилактики

при высоком риске заражения кандидамикозом рекомендуется применение флуконазола (200–400 мг [3–6 мг/кг] ежедневно) или ЛФамВ (1–2 мг/кг ежедневно в течение 7–14 дней.)

70. Пациентам, госпитализированным в ОРИТ для взрослых, в которых имеет место высокий риск заболеваемости инвазивным кандидамикозом, рекомендуется назначение флуконазола (400 мг [6 мг/кг] ежедневно (В-I)).
71. Пациентам с нейтропенией вследствие химиотерапии рекомендуется назначение флуконазола (400 мг [6 мг/кг] ежедневно) (А-I), посаконазола (200 мг 3 раза в день ежедневно) (А-I) или каспофунгина (50 мг ежедневно) (В-II) на весь период сохранения состояния нейтропении. Итраконазол перорально (200 мг два раза в день ежедневно) является эффективной альтернативой (А-I), но он имеет лишь незначительные преимущества по сравнению с другими препаратами и несколько хуже переносится пациентами.
72. Для реципиентов трансплантации стволовых клеток с нейтропенией рекомендуется прием флуконазола (400 мг [6 мг/кг] ежедневно), посаконазола (200 мг 3 раза в день ежедневно) или микафунгина (50 мг ежедневно) на весь период риска нейтропении (А-I).

### Доказательное резюме

Пациенты, перенесшие трансплантацию печени и имеющие как минимум два ключевых фактора риска, каковыми являются ретрансплантация, уровень креатинина  $>2,0$  мг/дл, холедохоеюностомия, интраоперационное использование препаратов крови в количестве  $>40$  ед., длительное интраоперационное время ( $>1$  ч) и образование колоний грибов, которые были выявлены как минимум за два дня до трансплантации и через 3 дня после нее, определяются как пациенты, относящиеся к группе высокого риска заболевания инвазивным кандидамикозом [275, 276]. На основании одного ретроспективного исследования использования флуконазола [277] и нескольких проспективных исследований применения ЛФамВ [278] или флуконазола [279, 280] было сделано заключение о снижении частоты заболеваемости инвазивными грибковыми заболеваниями. В наиболее большом испытании сравнивали флуконазол и плацебо, оба препарата принимались в течение 70 дней после операции. Результаты показали, что в группе пациентов, принимавших флуконазол, заболеваемость грибковыми инфекциями составила 6%, а в группе плацебо — 23% [280]. В последнем исследовании эффективности противогрибковой профилактики у реципиентов трансплантации печени с высоким риском заболеваемости сравнивались результаты применения ЛФамВ, назначаемой в дозе 2 мг/кг в день, и плацебо и было выявлено численное преимущество в пользу ЛФамВ [281].

Риск заболевания кандидамикозом у реципиентов трансплантации поджелудочной железы, скорее всего, ниже, чем у реципиентов трансплантации печени. Ретроспективное обследование 445 произвольно выбранных реципиентов трансплантации поджелудочной железы показало, что частота заболевания интраабдоминальной грибковой инфекцией у тех пациентов, которые проходили профилактику флуконазолом в дозе 400 мг в день в течение 7 дней после трансплантации, составила 6%, по сравнению с 10% ( $P$  = незначимо) у тех пациентов, которые не проходили профилактическое лечение [282].

Также среди пациентов без инфекций отмечены существенно лучшие показатели, характеризующие сроки жизнеспособности трансплантата в течение 1 года и общую выживаемость. Реципиенты трансплантации входят в группу высокого риска заболевания инвазивными грибковыми заболеваниями [283]. Среди этой немногочисленной группы не проводились рандомизированные исследования эффективности противогрибковой профилактики, однако большинство экспертов согласны с тем, что приемлемым является прием флуконазола в дозировке 400 мг ежедневно (6 мг/кг ежедневно у детей) в течение как минимум 2 недель после трансплантации. Риск заражения инвазивным кандидамикозом после пересадки других внутренних органов, таких как почки и сердце, является слишком низким, чтобы рекомендовать проведение обычной профилактики [284].

В ОИТ, где частота заболевания инвазивным кандидамикозом очень высока ( $>10\%$ ) [102] по сравнению с таковой в других отделениях стационаров, где она составляет 1–2%, целесообразным будет назначение профилактики [285]. Было проведено три рандомизированных контролируемых плацебо исследований, которые показали уменьшение количества случаев заболевания инвазивным кандидамикозом в отделениях медицинских центров или отдельных больницах среди пациентов с высоким риском инфицирования [286–288]. Проведенный недавно мета-анализ подтвердил это открытие, однако необходимо подчеркнуть, что первичные исследования и последующий анализ не показали влияния полезности этой стратегии на выживаемость пациентов [289, 290]. Ни в одном из исследований по изучению противогрибковой профилактики в ОИТ не было зафиксировано увеличения резистентности к флуконазолу или признаков основной экологической изменчивости видов *Candida*.

Мета-анализ рандомизированных контролируемых плацебо испытаний показал, что систематический прием противогрибковых препаратов пациентами с нейтропенией, получающими химиотерапию, может привести к снижению у них числа случаев поверхностных и инвазивных *Candida* инфекций [291]. Рандомизированное управляемое испытание выявило, что прием посаконазола по сравнению с применением флуконазола или итраконазола уменьшает количество инвазивных грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией, являющейся следствием прохождения химиотерапии в связи с лейкопенией и миелодиспластическим синдромом [127]. А сравнительное без контроля плацебо исследование эффективности профилактики с использованием каспофунгина и итраконазола у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями, проходящих курс химиотерапии, показало одинаковую эффективность обоих препаратов [292]. По данным мета-анализа 13 рандомизированных управляемых испытаний применение итраконазола (назначаемого перорально или внутривенно) для противогрибковой терапии у больных со злокачественными заболеваниями крови с нейтропенией является эффективным, однако итраконазол имеет лишь небольшие преимущества перед другими противогрибковыми агентами и имеет более плохую переносимость [293].

У реципиентов трансплантации стволовых клеток прием микафунгина, назначаемого в дозе 50 мг ежедневно перед проведением процедуры, значительно сокращал число случаев кандидамикоза по сравнению с приемом флуконазола, назначаемого в дозе 400 мг ежедневно, а также



связывался с тенденцией к снижению частоты заболевания аспергиллезом [128]. Прием посаконазола после трансплантации оказывал больший, чем прием флуконазола, эффект в отношении предотвращения инвазивных грибковых инфекций у реципиентов трансплантации стволовых клеток, у которых была сильновыраженная реакция «трансплантат против хозяина» [126]. Проведенное недавно рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивалась эффективность приема флуконазола (400 мг ежедневно) и вориконазола (200 мг дважды в день) в течение 100 дней в качестве начальной противогрибковой профилактики у аллогенных реципиентов пересадки стволовых клеток, не показало серьезного отличия в частоте выздоровления пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями и пациентов без них [294]. Полезность применения других потенциально активных агентов, таких как итраконазол и АмВ, у реципиентов пересадки стволовых клеток ограничивается их токсичностью, взаимодействием с другими лекарственными препаратами, организационными моментами или биологической доступностью [295]. Оптимальная длительность профилактики неизвестна, но она должна продолжаться как минимум в течение всего периода существования риска нейтропении.

## ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

1. Все пациенты с кандидемией должны пройти тщательное офтальмологическое обследование, чтобы исключить диагноз кандидозного эндофтальмита. Эта процедура имеет непосредственное терапевтическое значение, поскольку пациентам с эндофтальмитом могут понадобиться хирургическое вмешательство и местная терапия, а пациентам с диссеминированными заболеваниями требуется более продолжительный курс системной терапии. Мы считаем, что эту процедуру следует проводить в случаях, когда кандидемия находится под контролем и симптомы поражения глаз отсутствуют. У пациентов с нейтропенией видимые симптомы эндофтальмита могут отсутствовать до момента разрешения нейтропении, поэтому офтальмологическое обследование у пациентов с нейтропенией должно производиться после восстановления у них числа нейтрофилов.
2. У всех пациентов с кандидемией противогрибковая терапия должна быть начата в течение 24 часов после получения позитивного результата посева на грибы. Недавние исследования показывают важность своевременного начала системной противогрибковой терапии после получения позитивного результата посева крови, задержка же такого лечения связывается с возрастанием числа смертельных случаев.

У всех пациентов с кандидемией в дальнейшем должны проводиться посевы крови для определения очищения кровяного русла от *Candida*. Экспертная группа рекомендует делать посевы крови ежедневно или через день до тех пор, пока они перестанут показывать присутствие грибов.

## Литература

1. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis 2005; 41:1455–60.
2. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003; 37: 634–43.
3. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation

of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:317–22.

4. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular 528 • CID 2009:48 (1 March) • Pappas et al. trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. Clin Infect Dis 2002; 35:627–30.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39:309–17.
6. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. J Infect Dis 2000; 181: 309–16.
7. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis 1999; 28:1071–9.
8. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. Clin Infect Dis 2004; 38:311–20.
9. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. J Clin Microbiol 2005; 43:4434–40.
10. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. Clin Microbiol Infect 2002; 8:405–12.
11. Gudlaugsson O. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37:1172–7.
12. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. Clin Infect Dis 2005; 41:1232–9.
13. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26:540–7.
14. Field MJ. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
15. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. Can Med Assoc J 1979; 121:1193–254.
16. Linden P, Lee L, Walsh TJ. Retrospective analysis of the dosage of amphotericin B lipid complex for the treatment of invasive fungal infections. Pharmacotherapy 1999; 19:1261–8.
17. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1944–8.
18. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother 2002; 49(Suppl 1):37–41.
19. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. J Infect Dis 1996; 173:1208–15.
20. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998; 26:1383–96.
21. Wingard JR. Lipid formulations of amphotericins: are you a lumper or a splitter? Clin Infect Dis 2002; 35:891–5.
22. Agustín J, Lacson S, Raffalli J, Agüero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases. Clin Infect Dis 1999; 29: 686–7.
23. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. J Infect Dis 2000; 182:274–82.

Полный список литературы, включающий 295 пунктов, находится в редакции.

<http://www.reanimacao.com>

# Лечение ишемического инсульта

**В** связи со значительной частотой развития, высоким процентом инвалидизации и смертности проблема церебрального ишемического инсульта сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость. Ежегодно в мире переносят инсульт около 10 млн человек, а в России — более 450 тыс. Согласно международным эпидемиологическим исследованиям (World Development Report) в большинстве стран инсульт занимает 2–3-е место в структуре общей смертности населения, в России — 2-е место, уступая лишь кардиоваскулярной патологии. Инсульт является абсолютно лидирующей причиной инвалидизации населения [1].

Лечение ишемического инсульта наиболее эффективно в условиях специализированного сосудистого отделения с координированным мультидисциплинарным подходом к лечению больного [2]. В структуре больницы, имеющей специализированное отделение для лечения больных с инсультом, необходимо наличие палаты (блока) интенсивной терапии с возможностью круглосуточного выполнения компьютерной томографии, электрокардиографии (ЭКГ) и рентгенографии органов грудной клетки, клинического и биохимического анализов крови, ультразвуковых сосудистых исследований.

Наиболее эффективным является начало лечения в первые 3–6 часов от появления первых признаков инсульта (период «терапевтического окна»).

## Базисная терапия инсульта

Базисная терапия (БТ) инсульта направлена на коррекцию жизненно важных функций и поддержание гомеостаза и включает мониторинг основных физиологических показателей — артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ, частоты дыхания (ЧД),  $\text{SaO}_2$ , температуры тела, гликемии — в первые, как минимум, 48 часов от начала развития инсульта вне зависимости от тяжести состояния больного, а также коррекцию и поддержание показателей гемодинамики, дыхания, водно-электролитного обмена и обмена глюкозы, коррекцию отека мозга и повышенного внутричерепного давления (ВЧД), адекватную нутритивную поддержку, профилактику и борьбу с осложнениями.

Базисная терапия является фундаментом, обеспечивающим эффективность и корректность других высокотехнологичных и специфических мероприятий по лечению инсульта.

В основе ишемического инсульта лежит локальное нарушение мозгового кровообращения, в связи этим все

мероприятия БТ должны быть направлены на поддержание адекватной перфузии мозга.

## Артериальное давление

Традиционное (и абсолютно верное) представление об артериальной гипертензии как об основном факторе риска цереброваскулярных заболеваний сформировало стойкое мнение о чрезвычайной вредности повышенного АД у больных с инсультом. Однако в острый период инсульта артериальная гипертензия из многолетнего врага становится одним из основных факторов, способствующим скорейшему восстановлению нарушенных функций.

В первую неделю инсульта, а также при ухудшении состояния больного, связанного с нарастанием отека мозга или прогрессивным течением атеротромботического инсульта, рутинное снижение АД является недопустимым. Оптимальным артериальным давлением для пациентов, страдающих артериальной гипертензией, является 170–190/80–90 мм рт. ст., а для больных без артериальной гипертензии в анамнезе — 150–170/80–90 мм рт. ст. Исключение составляют случаи проведения тромболитической терапии, сочетания инсульта с другими соматическими заболеваниями, требующими снижения АД, которое в этих ситуациях не должно превышать 185 и/или 105 мм рт. ст. [2].

При необходимости повышения АД следует учитывать, что его величина является произведением общего периферического сопротивления сосудов, ЧСС и ударного объема сердца. Последний показатель напрямую зависит от объема внутрисосудистой жидкости, поэтому для поддержания АД необходима адекватная (но не чрезмерная!) вolemическая нагрузка, иногда в сочетании с инотропными препаратами (дофамин в начальной дозе 5 мкг/кг в минуту). Применение с этой целью глюкокортикоидных гормонов не является оправданным, так как не приводит к значимому управляемому повышению АД и сопровождается риском развития гипергликемии и язвообразования.

При стабилизации неврологического статуса возможно постепенное и осторожное снижение АД до цифр, превышающих обычные для больного значения АД на 15–20%. В случае необходимости снижения АД следует избегать резкого падения гемодинамики, в связи с чем недопустимо сублингвальное назначение нифедипина [2], а внутривенное болюсное введение гипотензивных препаратов должно быть ограничено. Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов.



## Водно-электролитный обмен

Необходимо стремиться к поддержанию нормоволемии со сбалансированным электролитным составом плазмы крови. При наличии отека мозга возможно поддержание отрицательного водного баланса, но только в том случае, когда это не приводит к снижению АД.

При оценке водно-электролитного баланса следует учитывать, что организм постоянно теряет жидкость и электролиты, а следовательно, водно-электролитный баланс необходимо не только контролировать, но и постоянно восполнять. Введение жидкости должно быть наиболее физиологичным и при адекватном состоянии больного может быть только пероральным (это касается, прежде всего, больных, находящихся в ясном сознании, без афатических нарушений и расстройств глотания, способных контролировать свой водный баланс). Проведение внутривенных инфузий таким пациентам диктуется исключительно особенностями введения тех или иных лекарственных препаратов.

Основным инфузионным раствором при лечении больных с инсультом является 0,9% раствор хлорида натрия. Гипоосмолярные растворы (0,45% раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы) противопоказаны из-за риска увеличения отека мозга. Нецелесообразно также рутинное использование глюкозосодержащих растворов из-за риска развития гипергликемии.

## Обмен глюкозы

Развитие как гипогликемических, так и гипергликемических состояний у больных с инсультом является крайне неблагоприятным. Однако если коррекция гипогликемии, как правило, всегда является своевременной (в силу драматического изменения состояния больного), то отношение к гипергликемии как к неотложному состоянию у больных с инсультом, к сожалению, пока не сложилось.

Абсолютным показанием для назначения инсулинов короткого действия является уровень глюкозы крови от 10 ммоль/л и выше. Однако уровень глюкозы крови от 6,1 ммоль/л и выше уже является неблагоприятным прогностическим фактором независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета в анамнезе.

Больные, страдающие сахарным диабетом, должны быть переведены на подкожные инъекции инсулинов короткого действия. При условии адекватного контроля гликемии исключение могут составлять пациенты в ясном сознании, без афатических нарушений и нарушений глотания, которые в состоянии продолжать прием сахароснижающих препаратов и/или инсулинов по привычным для них схемам.

## Дыхание

В течение первых 48 часов всем пациентам с инсультом необходимо постоянное или периодическое транскутанное определение  $\text{SaO}_2$ . Показания для дальнейшего измерения этого и других показателей кислородного статуса определяются индивидуально и зависят от наличия общемозговых симптомов, проходимости дыхательных путей, нарушения газообмена в легких, состояния газотранспортной функции крови.

Рутинное использование нормо- или гипербарической оксигенотерапии больным с инсультом не показано. Однако при  $\text{SaO}_2$  менее 92% проведение оксигенотерапии необходимо (начальная скоростью подачи кислорода 2–4 л/мин). Параллельно с этим необходим забор

артериальной крови для определения газового состава и кислотно-щелочного равновесия, а также поиск причин развития десатурации. При постепенном снижении  $\text{SaO}_2$  целесообразнее не ждать предельно допустимых значений, а немедленно приступить к поиску причин нарастающей десатурации.

У пациентов со сниженным уровнем бодрствования наиболее распространенной причиной развития гипоксических состояний является обтурация верхних дыхательных путей корнем языка, поэтому параллельно с подачей кислорода необходимо выполнение тройного приема на дыхательных путях (запрокидывание головы, выдвижение нижней челюсти вперед, открывание рта) или его элементов. Хорошей альтернативой этому приему служит введение носо- или ротоглоточного воздуховода.

У всех пациентов со снижением уровня сознания (не выше 8 баллов по Шкале комы Глазго) показана интубация трахеи, кроме того, интубация показана при аспирации или высоком ее риске как в случае неукротимой рвоты, так и в случае выраженного бульбарного или псевдобульбарного синдромов. Решение вопроса о необходимости искусственной вентиляции легких необходимо принимать исходя из основных общереанимационных положений. Прогноз для пациентов с инсультом, подвергшихся интубации, не всегда неблагоприятный.

## Температура тела

Снижение температуры тела показано при развитии гипотермии выше  $37,5^\circ\text{C}$ . Особенно жестко необходимо контролировать и корректировать температуру тела у пациентов с нарушенным сознанием, так как гипертермия увеличивает размер инфаркта и отрицательно влияет на клинический исход [3].

Возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (парацетамол), а также физических методов снижения температуры (лед на магистральные сосуды и область печени, облучивание холодной простыней, растирание спиртом, применение специальных установок и др.). Наиболее перспективным методом гипотермии является разрабатываемая в настоящее время методика эндоваскулярной гипотермии.

Несмотря на значимое влияние гипертермии на течение и исход инсульта, профилактическое назначение антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов является недопустимым. Необоснованное применение антибиотиков приводит к подавлению роста чувствительных к ним микроорганизмов и, следовательно, размножению резистентных. Возникновение в этих условиях инфекционного поражения органа приводит к закономерной неэффективности вводимых профилактически антибактериальных препаратов и, таким образом, диктует выбор других, как правило, более дорогих антибиотиков.

Большое значение в преодолении антибиотикорезистентности имеет не только адекватный выбор препаратов для стартовой эмпирической терапии, но и кратность их введения. Так, эффективность  $\beta$ -лактамов антибиотиков зависит, прежде всего, от их постоянной концентрации в крови, в связи с чем необходимо более частое введение этих препаратов. Эффективность аминогликозидов и фторхинолонов, напротив, находится в зависимости от их максимальной пиковой концентрации, и, следовательно, эти антибиотики требуют менее частого введения, а повышение их эффективности связано с созданием

более высоких максимальных концентраций в плазме крови [4].

### Отек мозга и повышение внутричерепного давления

Все пациенты со снижением уровня бодрствования, наличием клинических (симптом Мондонези, скуловой симптом Бехтерева) или нейровизуализационных признаков отека головного мозга и/или повышенного ВЧД должны находиться в постели с приподнятым до 30° головным концом (без сгибания шеи!). У этой категории больных должны быть исключены или минимизированы эпилептические припадки, кашель, двигательное возбуждение и боль. Введение гипоосмолярных растворов противопоказано!

При появлении и/или нарастании признаков нарушения сознания вследствие развития первичного или вторичного поражения ствола головного мозга показано введение осмотических препаратов (при иных причинах нарушения сознания необходим, прежде всего, поиск и устранение острых соматических заболеваний и синдромов). Вводят маннитол в дозе 0,5–1,0 г/кг каждые 3–6 часов или глицерол 10% 250 мл каждые 6 часов внутривенно (в/в) быстро. При назначении этих препаратов необходим контроль осмолярности плазмы крови. Введение осмотических диуретиков при осмолярности, превышающей 320 мосм/кг, дает непредсказуемый эффект.

В качестве противоотечного средства возможно применение 3% раствора хлорида натрия по 100 мл 5 раз в сутки. Для повышения онкотического давления может быть использован раствор альбумина (предпочтение следует отдавать 20% раствору).

Введение противоотечных препаратов не должно быть профилактическим или плановым. Их назначение всегда подразумевает ухудшение состояния больного и требует пристального клинического, мониторингового и лабораторного наблюдения за состоянием пациента.

Параллельно с назначением противоотечных препаратов необходимо отменить или уменьшить дозы гипотензивных препаратов (особенно это касается препаратов, вводимых в/в). При этом в большей мере ориентироваться следует на показатели среднего АД. Оптимальным в такой ситуации является прямое (внутриартериальное) измерение АД в режиме on-line.

### Нутритивная поддержка

Раннее и адекватное питание больных, так же как и восполнение водно-электролитных потерь, является обязательной и ежедневной задачей базисной терапии вне зависимости от места нахождения больного (реанимация, блок интенсивной терапии или неврологическое отделение). Развитие тех или иных нарушений глотания, а также нарушение сознания требуют незамедлительного проведения энтерального зондового питания. Расчет необходимых доз нутриентов должен проводиться с учетом физиологических потерь и метаболических потребностей организма, тем более что при развитии ишемии наблюдается синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Недостаточность вводимых энтерально сбалансированных смесей требует дополнительного назначения парентерального питания [5].

Во всех случаях инсульта такое простое и рутинное мероприятие, как адекватное кормление больных, позволяет избежать множества осложнений и в конечном итоге повлиять на исход заболевания.

### Осложнения и их профилактика

Наиболее частыми осложнениями инсульта являются пневмония, уроинфекции, тромбоз глубоких вен голени (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Однако наиболее действенные мероприятия по предупреждению этих осложнений достаточно просты.

В настоящее время доказано, что подавляющее большинство пневмоний при инсульте возникает в результате тех или иных нарушений глотания и микроаспираций. Следовательно, тестирование и раннее выявление нарушений глотания является первоочередной задачей. Больным с нарушенным глотанием недопустим пероральный прием жидкостей — для облегчения проглатывания необходимо введение загустителей.

Любое введение пищи или лекарственных препаратов (независимо от способа введения: перорально или через зонд) должно проводиться в полусидячем положении больного, а после приема пищи пациент должен находиться в таком положении в течение 30 минут. Санация ротовой полости должна проводиться после каждого приема пищи.

Катетеризация мочевого пузыря должна выполняться строго по показаниям с соблюдением правил асептики, так как большинство внутрибольничных инфекций мочевых путей связано с применением постоянных катетеров. Сбор мочи должен проводиться в стерильный мочеприемник. При нарушении пассажа мочи по катетеру промывание его недопустимо, так как это способствует развитию восходящей инфекции. В таком случае необходима замена катетера.

Для профилактики ТГВ всем больным показано ношение компрессионных чулок до полного восстановления нарушенных двигательных функций. Для профилактики ТГВ и ТЭЛА также используются прямые антикоагулянты, предпочтение следует отдавать низкомолекулярным гепаринам в связи с их лучшей биодоступностью, меньшей кратностью введения, предсказуемостью эффектов и отсутствием необходимости в жестком лабораторном контроле у подавляющего большинства больных.

### Специфическая терапия ишемического инсульта

Специфическое лечение при ишемическом инсульте состоит в проведении реперфузионной (тромболитической, антиагрегантной, антикоагулянтной) и нейропротекторной терапии.

### Реперфузионная терапия

В настоящее время фибринолитические препараты первого поколения (стрептокиназа, стрептодеказа, фибринолизин) для лечения ишемического инсульта не применяются [2], поскольку во всех исследованиях с применением данных препаратов была показана высокая частота геморрагических осложнений, приводящих к достоверно более высоким показателям летальности по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Для системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте в настоящее время используется rt-PA (алтеплаза), применение которого показано в течение первых трех часов от начала развития инсульта у больных в возрасте от 18 до 80 лет [6].

Противопоказаниями к проведению системного тромболитического лечения при помощи алтеплазы являются позднее начало лечения (более трех часов от момента появления первых симптомов инсульта); признаки внутричерепного





кровоизлияния и размер гиподенсивного очага более 1/3 бассейна средней мозговой артерии при компьютерной томографии; малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболизиса, а также тяжелый инсульт; уровень систолического артериального давления выше 185 мм рт. ст. и/или диастолического — выше 105 мм рт. ст.

При системном тромболизисе алтеплаза вводится в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза 90 мг), 10% всей дозы для пациента вводится в виде болюса внутривенно струйно в течение одной минуты, оставшаяся доза вводится внутривенно капельно в течение одного часа.

Внутриартериальная тромболитическая терапия, проводимая под контролем рентгеновской ангиографии, позволяет уменьшить дозу тромболитика и тем самым снизить количество геморрагических осложнений. Другим бесспорным преимуществом внутриартериального тромболизиса является возможность его применения в пределах 6-часового «терапевтического окна».

Одним из перспективных направлений реканализации является хирургическое удаление тромба: эндоваскулярная экстракция или иссечение. Результаты закончившегося исследования Merci, оценивающего эффективность эндоваскулярной экстракции тромба с помощью тромбоэкстрактора Merci Retrieval System, показали, что быстрая реканализация окклюзированного сосуда наблюдалась в 48% случаев, а частота геморрагической трансформации не превышала 7,8% [7].

В случае невозможности проведения тромболизиса, после выполнения нейровизуализирующего исследования пациентам с ишемическим инсультом как можно раньше должен быть назначен аспирин в суточной дозе 100–300 мг [2]. Раннее назначение аспирина снижает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность на 11% [8].

Положительное влияние применения прямых антикоагулянтов у больных с инсультом в настоящее время не доказано [9]. В связи с этим гепарин не может быть использован как стандартное средство для лечения больных со всеми патогенетическими типами инсульта. Однако выделены ситуации, при которых назначение гепарина является оправданным: прогрессивное течение атеротромботического инсульта или рецидивирующие транзиторные ишемические атаки; кардиоэмболический инсульт; симптомная диссекция экстракраниальных артерий; тромбоз венозных синусов; дефицит протенинов С и S.

При применении гепарина необходимы отмена принимаемых антиагрегантов, контроль активированного частичного тромбопластинового времени (строго обязательно при в/в введении гепарина) и более жесткий контроль за гемодинамикой.

Учитывая антитромбин-(АТ)-III-зависимые эффекты нефракционированного гепарина, при его назначении необходимы определение активности АТ-III и введение свежемороженой плазмы или других донаторов АТ-III в случае необходимости.

Применение изоволемической или гипervолемической гемодилюции также не нашло подтверждения в рандомизированных исследованиях. При этом следует учитывать, что величина гематокрита должна находиться в пределах общепринятых нормальных значений, так как превышение последних нарушает реологию крови и способствует тромбообразованию.

## Нейропротективная терапия

Данное направление терапии может являться одним из наиболее приоритетных, так как раннее использование нейропротекторов возможно уже на догоспитальном этапе, до выяснения характера нарушения мозгового кровообращения. Применение нейропротекторов может позволить увеличить долю транзиторных ишемических атак и «малых» инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; значительно уменьшить размеры инфаркта мозга; удлинить период «терапевтического окна», расширяя возможности для тромболитической терапии; осуществлять защиту от реперфузионного повреждения.

На фоне проводимой базисной и специфической терапии необходимо проведение мероприятий по вторичной профилактике повторных нарушений мозгового кровообращения с учетом индивидуальных факторов риска, а также мультидисциплинарная реабилитация с началом в первые 12–48 часов.

Таким образом, внедрение современных комплексных подходов к терапии ишемического инсульта (сочетание реперфузии и нейропротекции, а также ранней реабилитации на фоне выверенной базисной терапии) позволяет достичь значительных успехов в лечении больных с ишемическим инсультом.

## Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Инсульт // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение. — 2003. — № 8. — С. 4–9.
2. European Stroke Initiative Recommendations for stroke Management. Update 2003 // Cerebrovasc. Dis. — 2003. — Vol. 16. — P. 311–337.
3. Hajat C., Hajat S., Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 410–414.
4. Белобородов В.Б. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 60–66.
5. Попова Т.С. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М.: ИД «М-Вести», 2002. — С. 12–46.
6. NINDS rt-PA Stroke Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1581–1587.
7. Smith W., Sung G. et al. Safety and Efficacy of Mechanical Embolectomy in Acute Ischemic Stroke. Results of the MERCI Trial // Stroke. — 2005. — Vol. 36. — P. 1432–1440.
8. ZhengMing Chen, Peter Sandercock et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke. A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial // Stroke. — 2000. — Vol. 31. — P. 1240–1249.
9. Sandercock P., Gubitz G., Counsell C. Anticoagulants for Acute Ischemic Stroke // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2916.
10. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial // J. Neural. Transm. — 2005. — Vol. 112 (3). — P. 415–428. — Epub 2004 Dec 7.
11. Коппи С., Баролин Г.С. Применение Церебролизина в терапии ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — № 10. — С. 30–34.
12. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности Церебролизина для лечения острого ишемического инсульта // Инсульт. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 11.

*Впервые статья была опубликована в журнале «Трудный пациент», 2007, №6–7, печатается с сокращениями.*

# Інтоксикації марганцем

**М**арганець — важкий крихкий метал сріблясто-білого кольору, легко з'єднується з киснем, нерозчинний у воді і добре розчинний у кислотах. Температура плавлення — 1260°C, кипить при температурі 1900°C.

Марганець широко використовується у промисловості при виготовленні високоякісних сортів металевих сплавів: феромарганцю (до 80% марганцю), дзеркального чавуну (до 15% марганцю) та легованої сталі. Остання має високу міцність і значну пружність. Виділяють малолеговану сталь, що використовується для виготовлення залізничних рейок, багатьох машин, зовнішніх металевих конструкцій і містить 0,9–1,6% марганцю; та надзвичайно стійку до зовнішніх впливів високолеговану сталь, що містить 15% марганцю і 1,25% вуглецю. В чорній металургії витрата марганцю на 1 тону виплавленої сталі становить 8–9 кг. Марганець також входить до складу якісних електродів в електрозварюванні.

Марганець дуже токсичний, тому в усіх виробництвах, де він застосовується, а також при його видобутку з руд є потенційна небезпека виникнення марганцевих інтоксикацій. Гранично допустима концентрація (ГДК) у повітрі робочих приміщень для аерозолі конденсації становить 0,05 мг/м<sup>3</sup>, для аерозолі дезінтеграції — 0,3 мг/м<sup>3</sup> (у перерахунку на MnO<sub>2</sub>). ГДК марганцю у зварочних аерозолях при його вмісті до 20% становить 0,2 мг/м<sup>3</sup>, при вмісті від 20 до 30% — 0,1 мг/м<sup>3</sup>.

Гострі отруєння чистим марганцем не спостерігаються. У виробничих умовах можливі гострі інтоксикації лише його солями — при вдиханні повітря з високою концентрацією хлориду та борату марганцю, проте зустрічаються вони рідко. При цьому в легких випадках відмічаються подразнення слизової оболонки дихальних шляхів, очей, кашель, головний біль. У тяжких випадках раптово виникають розлади кровообігу, затьмарюється свідомість, з'являється різка задишка.

В умовах виробництва практичне значення мають хронічні інтоксикації марганцем. У цьому плані найбільш небезпечними є операції розмелу і просівання розмеленої руди, що супроводжуються значним утворенням дрібнодисперсного пилу марганцю, а також вдихання його парів (димів), що можуть утворюватися при плавці сталі зі вмістом марганцю.

В організм марганець потрапляє через дихальні шляхи, у меншій мірі — через травний канал і шкіру. Оксиди марганцю швидко всмоктуються. У крові марганець циркулює у вигляді нестійкого комплексу з білками сироватки і може швидко залишати русло. Виділяється із організму

повільно через травний канал із калом, у меншому ступені — виводиться нирками із сечею, зі слиною, молоком матері під час лактації. Має кумулятивну дію, відкладається у вигляді малорозчинних фосфористих сполук у паренхіматозних органах, кістках, залозах внутрішньої секреції, головному та спинному мозку.

## Патогенез

Марганець як життєво необхідний для організму мікроелемент бере активну участь у біологічних процесах, що відбуваються в ньому. Добова потреба у марганці — декілька міліграмів (з їжею в організм щоденно надходить 3–8 мг марганцю). Нормальний вміст марганцю в крові становить 0,012–0,050 мг%. Недостатнє надходження марганцю в організм викликає уповільнення росту та розвитку, анемію, лактаційну тетанію, порушення мінерального обміну кісткової тканини. Він входить до складу тканин, впливає на метаболізм, пригнічує активність холінестерази, порушуючи синаптичну провідність, викликає зміни обміну серотоніну, порушує синтез та депонування дофаміну.

Є дані про прямий вплив марганцю на перебіг процесів окисного фосфорилювання, збудливості М- та Н-холінореактивних (підвищення) і адренореактивних (пригнічення) систем. Він змінює активність ферментів нервових клітин — моноаміноксидаз, пригнічує біосинтез катехоламінів, підвищує інтенсивність обміну білків. На початкових стадіях інтоксикації розвиваються порушення коркової діяльності, надалі — розлади рухового аналізатора. Вогнища ураження локалізуються здебільшого у підкіркових вузлах, насамперед — у стріопалідарній системі. У синапсах накопичується ацетилхолін, що призводить до зниження чутливості холінорецепторів постсинаптичної мембрани й уповільнення передачі імпульсів як у синапсах, так і в міоневральних системах.

У руховому аналізаторі порушення поширюється на коркові зони не тільки синергістів, але й антагоністів, що призводить до ригідності м'язів. Встановлено, що патологічні вогнища, які розвиваються в підкірці, викликають порушення в корковій зоні рухового аналізатора, що пірамідними шляхами поширюється на передні роги спинного мозку і підсилює скутість рухів.

При хронічній марганцевій інтоксикації поряд зі структурними змінами значну роль у її генезі відіграють складні нейродинамічні порушення у вищих відділах центральної нервової системи (ЦНС), що зумовлюють клінічні прояви даного захворювання. Ще в XI столітті марганець вважали «нервовою отрутою», тому що у випадку розвитку



хронічного отруєння дія на організм — загальнотоксична з переважним ураженням ЦНС (підкіркових структур).

Марганець також може викликати судинні порушення, підвищуючи проникність капілярів. Є промисловим алергеном, здатним викликати бронхіальну астму, екзему. При вдиханні пилу марганцевих руд відмічається розвиток пневмоконіозу — манганоконіозу. Марганець змінює функцію серцево-судинної системи, травного каналу, печінки тощо, викликає гіпофункцію залоз внутрішньої секреції — статевих, щитоподібної, надниркових, гіпофіза.

У виникненні марганцевого отруєння велике значення мають реактивність організму і функціональний стан ЦНС. Описані випадки вираженого прогресування патологічного процесу після перенесених інфекційних захворювань, у періоди вагітності, клімаксу, після родів тощо.

### Патологоанатомічна картина

При патологоанатомічних дослідженнях відмічається повнокров'я органів, дегенеративно-дистрофічні зміни дифузного характеру, переважно в нервовій системі у підкіркових вузлах, блідій кулі, смугастому тілі (стріопалідарна система) і мозочку. Некротичні вогнища локалізуються в ділянці підкіркових вузлів, у меншій мірі — в корі та зоровому бугрі.

Дистрофічний процес супроводжується ураженням клітин головного, спинного мозку та периферійних нейронів: вакуолізацією, набряком, центральним хроматолізом, пікнозом та ектопією. Судинна реакція в цих випадках помірно виражена і характеризується гіперемією, частковим набряком і незначними крововиливами.

Морфологічні зміни у внутрішніх органах незначні і характеризуються як деструктивні зміни міокарда, кори наднирників, щитоподібної залози.

### Клінічна картина

Традиційно захворювання розвивається через 2–5 років після початку контакту з підвищеними концентраціями марганцю в повітрі робочої зони. Можливий більш ранній та більш пізній (навіть після припинення контакту) розвиток.

Симптоматика хронічної марганцевої інтоксикації розвивається поступово, що викликає певні труднощі в діагностиці її початкових форм. У клінічній картині хронічної інтоксикації розрізняють три стадії.

*I стадія* інтоксикації характеризується функціональними змінами ЦНС у вигляді астено-вегетативного синдрому. Хворі скаржаться на швидку втомлюваність, сонливість, головний біль, що частіше з'являється наприкінці робочої зміни, зниження працездатності, слабкість, втрату апетиту.

Розвивається поліневритичний синдром, для якого характерні дистальна гіпалгізія, парестезії та біль у цих відділах, гіпотонія м'язів кінцівок (переважно нижніх), помірне зниження м'язової сили, незначна болючість при пальпації м'язів кінцівок, слабкість або відчуття втоми у ногах.

Має місце зниження глибоких і виснаження черевних рефлексів. Відзначаються швидка поява і вгасання піломоторного рефлексу, розлитий яскраво-червоний дермографізм, гіпергідроз. Підвищується механічна збудливість, відмічається позитивний симптом Хвостека.

Порушується функція щитоподібної залози. З'являються легкий екзофтальм і «очні симптоми», зниження потенції у чоловіків, порушення менструального циклу у жінок. З боку серцево-судинної системи — тахікардія.

Іноді має місце підвищена саливація, з'являються нудота і біль у шлунку, пов'язані з прийомом їжі. Часто діагностується гіпоацидний гастрит.

У периферичній крові на початкових стадіях інтоксикації можуть спостерігатися схильність до гіперглобулінемії, лімфоцитозу і моноцитозу, зсув лейкоцитарної формули вліво.

*II стадія* інтоксикації — токсична енцефалопатія. Мають місце інертність вищої нервової діяльності, зниження критики хворого до свого стану, звуження кола інтересів, деяка байдужість до навколишнього оточення. У хворих відзначаються рідке моргання, гіподинамія, позитивні симптоми орального автоматизму (симптом Маринеску–Родовича і хоботковий). Підвищується м'язовий тонус. Відмічається акінетико-ригідний (аміостатичний) синдром із позитивним «тібіальним» феноменом, а також феномен «зубчастого колеса» (наростання тону м'язів при пасивних рухах).

При огляді відзначається промазування при виконанні пальце-носової проби, а також нестійкість у позі Ромберга. Змінюється хода, порушується узгодженість рухів рук при ходьбі. Черевні рефлексі нерівномірні і швидко виснажуються. З'являється розмашистий тремор пальців витягнутих рук. Стає більш вираженим поліневритичний синдром із розвитком трофічних шкірних змін і значних чуттєвих розладів. Іноді спостерігаються кризи дієнцфального характеру. До даної неврологічної симптоматики приєднуються симптоми нейроциркуляторної дистонії за гіпо- або гіпертонічним типом, зміни на електрокардіографії екстракардіального характеру з можливими аритміями.

*III стадія* — специфічне ураження стріопалідарної системи — марганцевий паркінсонізм. Для такого стану характерне дифузне ураження головного мозку з переважним наростанням екстрапірамідних симптомів. На цій стадії спостерігається маскоподібність обличчя, хворі мляві, апатичні, безініціативні, малорухомі, рухи різко уповільнені, часом з'являється емоційна вибуховість, що супроводжується насильницьким плачем і сміхом. Інтелект знижений, критичне мислення ослаблене, коло інтересів звужене, зростає байдужість із розвитком симптому так званої «емоційної тупості». Хода стає «півнячою» (ходіння на носках), ретро- і пропульсія, монотонна невиразна мова, порушення письма у вигляді мікрографії. Глибокі рефлексі високі, відзначаються клонуси стіп. Гіперкінези відсутні. Усе це створює враження сп'яніння або придуркуватості.

У хворих відмічають збільшення печінки і порушення її білоксинтезуючої функції, зміни електролітного балансу, вуглеводного і вітамінного обміну, насамперед вітаміну B<sub>1</sub>.

Особливістю клінічного перебігу хронічної марганцевої інтоксикації є схильність до прогресування, незважаючи на припинення контакту з металом.

### Діагностика

У постановці діагнозу важливим є з'ясування умов праці, часу контакту з марганцем, детальне цілеспрямоване опитування хворого, співставлення клінічної симптоматики ураження нервової системи з іншими проявами захворювання.

Виражену стадію захворювання слід диференціювати насамперед з постенцефалітним паркінсонізмом. При останньому в анамнезі є вказівки на гострий початок з високою температурою тіла і мозковими явищами (сонливість, блювота), відмічаються ураження черепних нервів (порушення конвергенції), напади «судом погляду» і виражені гіперкінези. Клінічна картина при цьому відрізняється своєрідністю психопатологічних проявів — постенцефалітною «причепливістю» й «агресивністю».

Таблиця. Медичні огляди при роботі з марганцем і його сполуками

| № з/п | Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища і трудового процесу | Періодичність оглядів у лікувально-профілактичному закладі | Фах лікарів, що беруть участь у медичних оглядах | Лабораторні, функціональні та інші дослідження                                                         | Медичні протипоказання (на доповнення до загальних медичних протипоказань)                                                                                                              |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.16  | Марганець і його сполуки                                                  | Один раз на рік                                            | Невропатолог, оториноларинголог, дерматолог      | Загальний аналіз крові, дослідження функції зовнішнього дихання, рентгенографія органів грудної клітки | 1. Хронічні захворювання нервової системи<br>2. Поширені дистрофічні розлади верхніх дихальних шляхів<br>3. Хронічні захворювання бронхолегеневої системи*<br>4. Алергічні захворювання |

Примітка. \*За наявності захворювання питання про професійну придатність вирішується індивідуально з урахуванням його перебігу та стажу роботи.

### Лікування

Лікування проводиться відповідно до стадії хронічної марганцевої інтоксикації.

При I стадії інтоксикації показане загальнозміцнювальне лікування, спрямоване на підвищення опірності організму (гімнастика, водні процедури тощо), вітаміни B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, новокаїн, аскорбінова кислота.

Тіаміну хлорид вводиться по 1 мл 5% розчину внутрішньом'язово, піридоксину гідрохлорид — по 2 мл 5% розчину внутрішньом'язово по спеціальних схемах. Дія піридоксину гідрохлориду спрямована, головним чином, на зменшення явищ тремору.

Новокаїн застосовують внутрішньовенно при виражених ознаках інтоксикації по 5 мл 0,5% розчину.

При II стадії застосовують препарати з груп центральних холінолітиків — засобів, що поліпшують метаболізм і кровопостачання мозку (ноотропіл, аміналон тощо).

З появою ознак паркінсонізму слід призначати препарати з групи протипаркінсонічних холінолітиків (циклодол, норакин, амедин, тропацин). Показане застосування леводопи у зв'язку зі зниженням вмісту дофаміну.

Надалі рекомендується лікування у санаторно-курортних умовах, проведення повторних курсів підтримуючої терапії та динамічне спостереження за хворими, їх оздоровлення у санаторіях-профілакторіях.

Специфічних антидотів при отруєнні марганцем немає. З кров'яного руслу марганець здатні виводити комплексо-ни. Проте, враховуючи їх токсичність, роль марганцю в організмі як мікроелемента і те, що основна проблема посідає не в тому марганці, що циркулює в крові, а депонованому в тканинах, насамперед у нервовій системі, комплексо-ни в лікуванні хронічної марганцевої інтоксикації не застосовують.

За останні роки в іноземних публікаціях з'явилися роботи, що містять дані про експериментальні дослідження і поодинокі клінічні спостереження за особами з хронічною марганцевою інтоксикацією, які пройшли курс лікування із застосуванням парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) [1–4]. Застосування ПАСК дозволяє знизити рівень марганцю при проведенні клінічних спостережень не тільки в крові [3], а і в тканинах [4] в експерименті. Клінічно має місце також регресія симптоматики отруєння [1–4]. Механізм дії ПАСК у цьому випадку не встановлений. Можливо, він подібний до дії комплексонів, але не обмежується тільки цим механізмом. Подальші дослідження в цьому напрямку можуть дати досить цікаві та непередбачувані результати.

### Експертиза працездатності

З огляду на схильність патологічного процесу до прогресування уже при підозрі на хронічну марганцеву інтоксикацію необхідно тимчасово (на 1–2 місяці) перевести

працівника на роботу, не пов'язану зі впливом токсичних речовин. Повернення до попередньої роботи можливе лише при виключенні хронічної марганцевої інтоксикації.

При I стадії інтоксикації показане раціональне працевлаштування поза контактом із марганцем та іншими токсичними речовинами. Трудовий прогноз у цілому сприятливий. При зниженні кваліфікації хворого направляють на МСЕК для визначення ступеня втрати працездатності. Здебільшого таким хворим встановлюють III групу інвалідності.

При виражених стадіях захворювання, коли погіршення стану прогресує, що виражається у наростанні розладів ходи, хворі є непрацездатними. Їх направляють на МСЕК для встановлення групи інвалідності по професійному захворюванню. Трудовий прогноз у більшості випадків несприятливий. При II стадії захворювання залежно від ступеня функціональних порушень встановлюється III або II група інвалідності. З розвитком III стадії хворі можуть працювати тільки у спеціально створених умовах, часто потребують стороннього догляду. Їм встановлюється II або I група інвалідності.

Велике значення при проведенні експертизи працездатності слід надавати засобам медичної та соціально-трудової реабілітації, спрямованій на відновлення працездатності.

### Профілактика

Особливого значення набуває рання діагностика хронічної інтоксикації марганцем, механізація і герметизація технологічного процесу, зменшення утворення пилу й дотримання заходів техніки безпеки при роботі з марганцем.

Попередні при улаштуванні на роботу і періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до діючого наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246, п. 1.16 «Марганець і його сполуки» додатка 4 до пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» (таблиця).

### Література

- Jiang Y.M., Mo X.A., Du F.Q. et al. Effective treatment of manganese-induced occupational Parkinsonism with p-aminosalicylic acid: a case of 17-year follow-up study// J. Occup. Environ. Med. — 2006. — Vol. 48 (6). — P. 644–649.
- Ky Shugin, Deng Haishand, Xie Peiyi, Hu Wanda. A report of two cases of chronic serious manganese poisoning treated with sodium para-aminosalicylic acid// Brit. J. of Industrial Med. — 1992. — Vol. 49. — P. 66–69.
- Varlibas F., Delipoyraz I., Yuksel G. et al. Neurotoxicity following chronic intravenous use of «Russian cocktail»// Clin. Toxicol. — 2009. — Vol. 47 (2). — P. 157–160.
- Zheng W., Jiang Y.M., Zhang Y. et al. Chelation therapy of manganese intoxication with para-aminosalicylic acid (PAS) in Sprague-Dawley rats// Neurotoxicology. — 2009. — Vol. 30 (2). — P. 240–248.