

содержание

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Система невідкладної медичної допомоги та шляхи її удосконалення
як ланки догоспітального етапу єдиної системи екстреної медичної допомоги в Україні
Г.Г. Роцін, Н.І. Іскра, В.Н. Завальний, М.М. Михайловський, В.Ю. Кузьмін5

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

- Сравнительная характеристика местных анестетиков для эпидуральной анестезии
в плановой хирургической практике
А.Н. Колесников, А.А. Файрушин, Е.Г. Нецаденко, В.Н. Стасюк, С.А. Дубов, В.В. Соколовская, Т.В. Андреева10

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Инсулома
Т.В. Костенко, Н.І. Коробчук, С.І. Матиюк, С.О. Бородій, Т.Г. Височанська14

ХИРУРГИЯ

- Эффективность левофлоксацина в хирургии (обзор литературы)15

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Використання препарату Ксилат® у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом
П.Г. Прудіус, В.В. Скомаровський, Л.Ю. Катрук, З.П. Ніжинська-Астапенко, С.В. Геранін20

АНГИОЛОГИЯ

- Эскузан – эффективное средство растительного происхождения
для лечения заболеваний вен22

КАРДИОЛОГИЯ

- Неревматические миокардиты
А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алехина, Е.С. Короткова25

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- Ушкодження стравоходу
Е.Ю. Фролова-Романюк42
- Перфорации пищевода как осложнение инструментального исследования
Г.Д. Фадеенко, В.С. Кулинич45
- Острые кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода:
фармакологическая коррекция и профилактика
Е.В. Колесникова47
- Вторичный ацетонемический синдром в практике врача-гастроэнтеролога
Т.Л. Можина52
- Стрип-тест у діагностиці гострого та хронічного панкреатиту
В.М. Короткий, Р.А. Сидоренко, В.В. Пушкарьов57
- Принципы нутритивной поддержки больных с тяжелым течением
воспалительных заболеваний кишечника
Т.И. Бойко60
- Острая диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*
Т.А. Соломенцева64

ДАЙДЖЕСТ

- Иглотерапия как метод обезболивания во время родов12
- Пятидневный курс терапии острого пиелонефрита левофлоксацином
идентичен 10-дневной терапии ципрофлоксацином19
- Обнадеживающие результаты использования «искусственной поджелудочной железы»21

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

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич

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

Викторов Алексей Павлович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

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

Березняков И.Г.

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

Боброва В.И.

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

Бутылин В.Ю.

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

Верткин А.М.

Д. м. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, г. Москва

Вершигора А.В.

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

Глумчер Ф.С.

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

Денисюк В.И.

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

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. Колосийченко 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

Шулько 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.

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Директор
Владимир Савченко
savchenko@id-zu.com

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Валентина Пригожая
prigozhaya@id-zu.com

Медицинский редактор
Евгений Нагорный

Литературный редактор/корректор
Леся Трохимец

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

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 05.07.2010
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:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35-А, этаж 2
Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25

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

Система невідкладної медичної допомоги та шляхи її удосконалення як ланки догоспітального етапу єдиної системи екстреної медичної допомоги в Україні

На виконання Постанови Кабінету Міністрів України від 5 листопада 2007 р. №1290 «Про затвердження Державної програми створення єдиної системи надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) на період до 2010 року» в державі йде серйозна робота з реформування всіх ланок системи ЕМД [5].

ЕМД — це вид медичної допомоги, що надається хворим або постраждалим, стан яких розцінюється як невідкладний [1–3]. Невідкладний стан хворого або постраждалого — це стан організму людини, який безпосередньо загрожує життю або призводить до значного погіршення здоров'я за відсутності або запізненні адекватної медичної допомоги. ЕМД надається на догоспітальному та госпітальному етапах.

В Україні, в повсякденних умовах, догоспітальну (позагоспітальну) медичну допомогу надають: системи швидкої медичної допомоги (ШМД) та невідкладної медичної допомоги (НМД), мережа амбулаторій та фельдшерсько-акушерських пунктів у сільській місцевості, травматологічних відділень (пунктів) при лікувальних закладах первинної медичної допомоги, дільничні та поки що не чисельні сімейні лікарі.

Як свідчить аналіз впливу ефективності ЕМД на медико-демографічні показники населення України, найбільш вагомим для суспільства є перший — догоспітальний етап ЕМД. «Відділення (пункти) невідкладної медичної допомоги вдома» (назва згідно з п. 26 Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 23.02.2000 р. №33) в Україні є складовою частиною мережі діючої системи догоспітального етапу ЕМД. Для обґрунтованого підходу до реформування кожної ланки необхідно опиратися на показники стану цієї ланки, її організації, функціонування та місця в усій системі ЕМД в Україні, державах СНД, які вирішують аналогічні проблеми.

Особливості реформування організації та функціонування системи невідкладної медичної допомоги в країнах СНД

У медичній літературі та нормативних документах з організації охорони здоров'я досить поширені терміни «швидка» та «невідкладна» медична допомога. Філологічні синоніми видів медичної допомоги: «швидка» та «невідкладна» у словосполученні з поняттям «система» в організаційному плані означають різні за структурою та функціями конкретні ланки системи охорони здоров'я держав СНД.

Офіційно ці два терміни були введені в організаційно-нормативні документи СРСР у 1961 р. Наказом МОЗ СРСР від 23.12.1961 р. №570 «Про покращення обслуговування населення швидкою та невідкладною медичною допомогою». До 1982 р. роботу як швидкої, так і невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі регламентувало єдине «Положення про міську станцію швидкої медичної допомоги», яке було відкориговане наказом МОЗ СРСР від 26.02.1982 р. «Про заходи щодо покращення медичної допомоги сільському населенню», де вимагалось від керівників органів управління охороною здоров'я в сільській місцевості в усіх районах створити відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги та обладнати ці відділення сучасною апаратурою та санітарним транспортом. Функції систем швидкої та невідкладної допомоги отримали досить чіткий нормативний розподіл щодо патології захворювання населення, ступеня тяжкості стану та місця пригоди. Невідкладна медична допомога почала асоціюватися із сумісними діями з амбулаторно-поліклінічними закладами та часто виконувала обов'язки дільничного лікаря у неробочий час, здійснювала процедури та лікувала загострення хронічних хвороб на дому, а швидка — з терміновою госпіталізацією хворих та

потерпілих від зовнішніх причин у стаціонарні заклади та реагуванням на тяжкі раптові захворювання, пологи вдома та пригоди в місцях загального користування. Наказом МОЗ СРСР від 24.12.1984 р. №1490 «Про заходи щодо подальшого розвитку та удосконалення швидкої та невідкладної медичної допомоги населенню» вперше було затверджено «Положення про станції (відділення) швидкої та невідкладної медичної допомоги».

Враховуючи інерційність реорганізації системи охорони здоров'я при реалізації складних управлінських рішень у такій великій державі, як СРСР, з п'ятирічною системою планування, підсумки роботи з виконання вищезазначеного наказу були підтверджені Наказом МОЗ СРСР від 20.05.1988 р. №404 «Про заходи щодо подальшого удосконалення швидкої медичної допомоги населенню». В цьому наказі, відмічаючи негативний вплив на роботу швидкої медичної допомоги недоліків роботи амбулаторно-поліклінічних закладів, перехід до виконання системою швидкої медичної допомоги не властивих їй функцій (ін'єкцій онкологічним хворим, викликів до хворих із застудними захворюваннями тощо), було прийнято рішення організувати в поліклініках пункти (відділення) медичної допомоги на дому, ввести чергування терапевтів та педіатрів поліклінік у нічний час, ліквідувати станції швидкої та невідкладної медичної допомоги та створити окремо станції швидкої медичної допомоги (СШМД). Одночасно цим наказом уперше були затверджені положення про пункт (відділення) медичної допомоги на дому (окремо — дорослому і окремо — дитячому населенню) та про працівників цих пунктів [7].

Таким чином, в СРСР почали працювати дві окремі системи: система ШМД та система НМД, низові ланки яких підлягали керівництву різних закладів, мали різні координуючі та функціонально-методичні центри.

Після розпаду Радянського Союзу в державах СНД розвиток цих систем пішов за різними напрямками. Найбільш характерними можна вважати 3 напрями: Російської Федерації, Республіки Білорусь та Республіки Узбекистан.

У Російській Федерації принципових структурних змін у роботі систем ШМД та НМД не спостерігалось. Слід відмітити високий рівень науково-організаторських державних рішень щодо реформування економічних важелів управління роботою закладів, своєчасним введенням елементів страхової медицини, громадського та державного контролю за якістю надання медичної допомоги. Щодо рівня державного управління та визначення суті поділу сфер невідкладної та швидкої медичної допомоги може свідчити процитований нижче діючий сьогодні документ, який щорічно поновлюється: «Програма державних гарантій надання громадянам Російської Федерації безоплатної медичної допомоги на 2008 рік», затверджений Постановою Уряду Російської Федерації від 15.05.2007 р. №286. У цьому документі гарантується безоплатне надання на догоспітальному етапі первинної медико-санітарної допомоги, НМД та ШМД. Документ стверджує, що НМД «надається громадянам в амбулаторно-поліклінічних закладах муніципальної системи охорони здоров'я при гострих захворюваннях, загостренні хронічних захворювань, що не потребують термінового медичного втручання», а ШМД — «при станах, що потребують термінового втручання». Документ визначає норми витрат у державі на ШМД на одного пацієнта (виклик) в сумі 1213,3 рубля, а на НМД — 133,3 рубля.

У Республіці Білорусь з самого початку її існування як незалежної держави була впроваджена система невідкладної

та швидкої медичної допомоги, що діяла в СРСР до 1988 р. Наказом МОЗ від 31.08.1992 р. №164 «Про удосконалення організації швидкої та невідкладної медичної допомоги» затверджені Положення та нормативи штатів, таблиці оснащення для станцій (відділень) швидкої та невідкладної медичної допомоги, окремо бригад НМД та бригад ШМД різних профілів [6]. У Положеннях визначено, що виїзні бригади НМД створювалися з розрахунку 20% від кількості бригад на станції та підстанції, у склад бригади входили лікар чи фельдшер та водій. Були визначені приводи, за якими бригада НМД направляється на виклик черговим фельдшером із прийому викликів:

- підвищена температура тіла;
- біль у черевній порожнині, кінцівках, головний біль;
- підвищений артеріальний тиск;
- загострення хронічних захворювань;
- для надання допомоги онкологічним хворим;
- для транспортування хворих та породіль до стаціонару.

Фельдшер чи лікар бригади НМД отримав право у складних випадках викликати на допомогу спеціалізовану бригаду ШМД.

Протягом останніх років у білоруській пресі дискутується питання щодо розділу системи НМД та ШМД на дві складові шляхом передачі функції системи НМД амбулаторно-поліклінічним закладам, залишивши при цьому єдину систему виклику.

Щодо особливостей роботи сучасної системи ШМД-НМД слід зазначити, що в Республіці Білорусь питанням охорони здоров'я завжди приділялася серйозна увага. У 2000–2006 рр. в розрахунку на одного громадянина держави бюджетне фінансування охорони здоров'я в системі МОЗ (без витрат на капітальне будівництво) в Республіці Білорусь було в середньому в 2,22 разу більше, ніж в Україні. Система ШМД-НМД більше керована. Її курує в МОЗ перший заступник Міністра, який очолює Координаційну раду з надання населенню Республіки Білорусь ШМД, створену Постановою Кабінету Міністрів від 1.08.2000 р. №13331. До складу Ради входить 19 керівних працівників із апарату МОЗ, лікарень та станцій ШМД. До основних завдань Ради віднесені:

- оцінка стану та якості надання ШМД в державі;
- визначення напрямів з покращення якості та ефективності ШМД.

Рада узагальнює пропозиції з цих питань вчених та практиків служби, населення, проводить відповідні перевірки та розробляє проекти нормативних документів щодо покращення служби ШМД. Питанням розвитку системи приділено серйозну увагу в «Програмі розвитку охорони здоров'я Республіки Білорусь на 2006–2010 роки», затвердженій Постановою Ради Міністрів Республіки Білорусь від 31.08.2006 р. №1116.

Так, кожна бригада НМД та ШМД надає медичну допомогу згідно з «Клінічними протоколами надання ШМД» (окремо дорослим та дітям), затвердженими наказом МОЗ Республіки Білорусь від 13.06.2006 р. №484, які за власним спостереженням науковців УНПЦ ЕМД та МК, що брали участь у міжнародних конференціях в Мінську, були в кожній машині ШМД та для їх виконання бригади мали відповідні апаратуру та медикаменти.

З усіх новостворених держав на території колишнього Радянського Союзу найбільш радикальну перебудову структури екстреної медичної допомоги було здійснено в Республіці Узбекистан [8]. Згідно з Указом Президента

Таблиця 1. Відділення, пункти невідкладної медичної допомоги в закладах України в 2006–2007 рр.

Адміністративна територія (автономна республіка, область, місто)	Роки	Кількість закладів, що мають відділення НМД			Штатне забезпечення відділень (пунктів) НМД			Кількість виїздів на 1 посаду НМД	Кількість виїздів на 1 посаду станцій ШМД
		Всього	в тому числі для дорослих	в тому числі для дітей	Всього	Лікарі	Середній медперсонал		
Автономна Республіка Крим	2006	2	1	1	33,50	10,50	18,00	305,5	257,4
	2007	2	1	1	32,50	9,50	18,00	238,1	263,5
Волинська	2006	1	–	1	9,0	5,00	4,00	648,8	326,75
	2007	1	–	1	10,0	6,00	4,00	666,3	321,9
Дніпропетровська	2006	2	2	–	13,5	4,5	8,5	601,9	286,0
	2007	2	2	–	13,75	4,5	9,25	586,7	283,9
Донецька	2006	7	7	–	48,25	3,50	24,25	1336,8	193,1
	2007	4	4	–	24,75	2,0	10,75	1808	192,1
Житомирська	2006	3	3	–	9,75	3,25	6,50	1009,7	309,9
	2007	3	3	–	9,75	3,25	6,50	943,4	310,5
Закарпатська	2006	–	–	–	–	–	–	–	–
	2007	1	–	1	3,0	2,0	1,0	524,7	262,4
Запорізька	2006	25	16	9	97,00	36,5	45,5	1516,1	216,7
	2007	24	15	9	95,75	35,5	45,75	1539,2	218,3
Кіровоградська	2006	3	3	–	27,25	–	16,50	264,4	305,7
	2007	3	3	–	26,5	–	16,50	251,4	310,7
Львівська	2006	2	1	1	4,50	–	4,50	714,7	243,75
	2007	2	1	1	4,50	–	4,50	714	244,0
Миколаївська	2006	3	3	–	7,5	–	7,0	999,9	274,3
	2007	1	1	–	3,5	–	3,5	932,9	273,6
Одеська	2006	2	2	–	11,00	4,50	6,50	1208,3	244,3
	2007	2	2	–	11,50	4,50	7,0	1508,1	243,0
Полтавська	2006	23	16	7	24,50	8,25	16,25	2683,1	295,4
	2007	23	16	7	24,50	8,25	16,25	2589,6	286,8
Сумська	2006	2	1	1	2,5	2,5	–	95,4	263,1
	2007	1	–	1	5,75	2,5	2,25	76	263,7
Харківська	2006	5	5	–	13,75	0,25	13,5	941,9	289,8
	2007	6	5	1	7,75	0,25	7,5	1253,5	292,9
Хмельницька	2006	1	1	–	4,75	–	4,75	57,1	282,3
	2007	1	1	–	4,75	–	4,75	65,1	284,3
Чернівецька	2006	1	–	1	1,0	1,0	–	1754	253,4
	2007	1	–	1	1,0	1,0	–	1923	247,2
м. Київ	2006	47	30	17	1015,25	339,5	510,75	437,6	213,3
	2007	47	30	17	1006,0	335,0	507,25	436,1	215,2
Україна	2006	129	91	38	1322,5	419,25	686,5	606,0	263,7
	2007	124	84	40	1308,25	419,5	678,0	588,9	263,7

Республіки Узбекистан від 10.11.1998 р. УП-2107 «Про Державну програму реформування системи охорони здоров'я» в республіці була створена єдина вертикально інтегрована трирівнева Служба екстреної медичної допомоги з централізованим управлінням на державному, обласному та районному рівнях. На державному рівні у складі служби створено Головний заклад служби: Республіканський науковий центр екстреної медичної допомоги. Очолює цей Центр (він же — керівник служби) генеральний директор — перший заступник Міністра охорони здоров'я. Центру безпосередньо підпорядковані: Республіканська санавіація, бригади постійної готовності при надзвичайних ситуаціях та 12 обласних філій.

Кожна філія — головний заклад регіонального (обласного) рівня служби ЕМД — має в своєму безпосередньому підпорядкуванні санавіацію, службу ШМД та НМД та бригади постійної готовності. Філію очолює директор.

Кожній обласній філії підпорядковуються субфілії (усіх районів області).

Субфілії — це відділення ЕМД при центральних районних та міських лікарнях. Субфіліям підпорядковуються служби ШМД та НМД району та бригади постійної готовності на випадок надзвичайних ситуацій. Служба надає ЕМД (в тому числі НМД) як на догоспітальному, так і на госпітальному етапі. Питання поділу функцій між ланками служби, зосередження сил та засобів, єдина уніфікована методика медичної допомоги реалізуються оперативного у складі єдиної служби, яка має єдину вертикаль управління. На наш погляд, це є однією з причин значно кращих медико-демографічних показників держави. У пострадянський період демографічна криза на теренах Узбекистану не виникла, медико-демографічні показники були і залишаються одними з найкращих серед держав СНД, хоча й відмічався їх незначний спад.

Таблиця 2. Показники роботи відділень (пунктів) невідкладної медичної допомоги вдома при амбулаторно-поліклінічних закладах України в 2006–2007 рр.

Адміністративна територія (автономна республіка, область, місто)	Рік	Кількість виїздів					Надана амбулаторна допомога всього особам
		Всього	у тому числі по виклику населення	у тому числі по виклику служби ШМД	у тому числі по виклику поліклініки	у тому числі для виконання процедур	
Автономна Республіка Крим	2006	10 233	609	5	138	9481	1238
	2007	7738	289	3	26	7420	1806
Волинська	2006	5839	5057	128	654	–	5839
	2007	6633	5809	126	698	–	6633
Дніпропетровська	2006	8125	4202	–	712	2353	9616
	2007	8067	5511	–	764	1792	9731
Донецька	2006	64 501	19 065	4163	4279	36 994	37 153
	2007	44 748	4173	1686	3259	35 630	18 814
Житомирська	2006	9845	2843	482	486	6034	2989
	2007	9198	2817	397	555	5429	3612
Закарпатська	2006	–	–	–	–	–	–
	2007	1574	–	1574	–	–	1574
Запорізька	2006	147 066	60 830	7366	14 630	64 240	146 227
	2007	147 375	59 861	8781	16 105	62 628	146 325
Кіровоградська	2006	7204	5216	3	305	1680	12 018
	2007	6662	5421	–	379	862	10 425
Львівська	2006	3216	3119	1	96	–	–
	2007	3213	3180	10	23	–	–
Миколаївська	2006	6999	6678	–	–	321	–
	2007	3265	3112	–	–	153	–
Одеська	2006	13 291	3438	280	192	9381	5078
	2007	17 323	3369	508	170	13 276	4826
Полтавська	2006	65 247	17 367	372	112	46 796	27 949
	2007	63 445	15 775	982	109	46 579	27 467
Сумська	2006	358	8	–	350	–	1049
	2007	437	8	–	429	–	1554
Харківська	2006	12 950	7737	3	41	4965	8100
	2007	9715	6215	3	20	3477	7000
Хмельницька	2006	271	268	3	–	–	2744
	2007	309	309	303	6	–	3102
Чернівецька	2006	1754	1754	–	–	–	1754
	2007	1923	1923	–	–	–	1923
м. Київ	2006	444 279	253 323	143 033	18 159	29 764	466 422
	2007	438 670	251 457	143 506	18 169	25 538	466 557
Україна	2006	801 179	391 514	156 439	40 154	212 009	728 176
	2007	770 294	369 223	157 582	40 706	202 784	711 451

Система невідкладної медичної допомоги в Україні

З метою вивчення реального стану структури та функціонування системи НМД в Україні нами проведено статистичну обробку даних звітів обласних управлінь охорони здоров'я (Ф. 47, та Ф. 20) та матеріалів Центру медичної статистики МОЗ України [4].

Як видно із таблиць 1 та 2, в 2006 р. — 129, а в 2007 р. — 124 медичні заклади України утримують такі відділення (пункти). Причому відділення (пункти) НМД вдома працюють лише в 17 із 27 адміністративних територій. Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України взагалі відсутні системи НМД при амбулаторно-поліклінічних закладах Вінницької, Івано-Франківської, Київської, Луганської, Рівненської, Тернопільської, Херсонської, Черкаської, Чернігівської областей та м. Севастополь, які з цього приводу не включені в таблиці 1 та 2; вперше

в 2007 р. одне таке відділення з'явилося в статистичному звіті Закарпатської області.

Найбільш розвинена система НМД в м. Києві — такі підрозділи містять 47 медичних закладів (30 для дорослих та 17 для дітей), де вона досить успішно координує свою діяльність зі станцією ШМД та значно розвантажує СШМД від невласливих для неї функцій (наприклад, виконання процедур на дому тяжким хронічним хворим). Це дозволило станції ШМД м. Києва виконати найменшу відносну загальну кількість усіх виїздів (бригади ШМД надали допомогу 19,0% жителям Києва, для порівняння в Чернігівській області — 32,8%) і при цьому надати допомогу значно більшому відсотку населення (в Києві — 3,3%), постраждалому від нещасних випадків та травм, порівняно, наприклад, із сільським населенням Чернігівської області (1,2%).

Всього система невідкладної медичної допомоги в 2007 р. виконала 770 294 виїзда, в тому числі: 369 223 (47,9%)

виїзда — за викликами населення, 157 582 (20,5%) — за викликами СШМД, 40 706 (5,3%) — за викликами поліклінік, 202 784 (26,3%) — для виконання процедур. У 2006 р. було виконано 801 179 виїздів, що незначно більше, ніж у 2007 р. (на 30 885 виїздів, або на 4,0%), в тому числі 391 514 виїздів за викликами населення, 156 439 — за викликами СШМД, 40 154 — за викликами поліклінік, 212 009 — для виконання процедур. Крім того, в 2007 р. відділення (пункти) НМД надали медичну допомогу 711 451 особі амбулаторно (в 2006 р. — 728 167 особам).

У таблиці 1 приведені розрахункові значення середньої по державі кількості виїздів фахівців НМД та ШМД до хворих, розраховані на одного працюючого в системі СШМД та відділень (пунктів) НМД, а на рисунку представлена графічна інтерпретація цього показника.

Аналіз діючої мережі та показників функціонування системи НМД дозволяє відмітити, що при однакових юридичних та нормативних підставах для розгортання та використання системи НМД кожний регіон вирішує питання щодо мережі цієї системи та її функціонування на власний розсуд. Єдиного в державі методичного та функціонального керівництва, обґрунтованого нормуючого та контролюючого функціонування системи НМД, — немає.

Кількість закладів, які фактично мають відділення (пункти) НМД в різних регіонах, не корелює з чисельністю населення, співвідношення виїздів для реалізації чотирьох названих вище функцій навіть там, де є система пунктів НМД, — різне. Так, в Автономній Республіці Крим, в Донецьку, Полтаві, Харкові та Києві більше половини виїздів здійснюються для виконання призначених процедур на дому; в Волинській, Львівській, Сумській, Хмельницькій, Чернівецькій областях такі виїзди зовсім не здійснюються.

Складається враження про відсутність єдиного в державі системного концептуального підходу до доцільності системи. Автори впевнені в економічній доцільності та користності для населення її існування. Як показав аналіз, продуктивність її праці вища за продуктивність ШМД, кількість виїздів персоналу НМД на 1 посаду по Україні вдвічі перевищує аналогічний показник для системи ШМД, що певною мірою свідчить про вищу продуктивність праці в системі НМД порівняно з системою ШМД. Існує враження, що перекласти частину роботи, яку виконують сьогодні бригади ШМД, на систему НМД — доцільно з економічної точки зору.

В Російській Федерації така проблема висвітлена в Концепції реформування системи охорони здоров'я. Аналогічно намагаються вирішити проблему в Республіці Білорусь. Для остаточного ствердження про економічну

Кількість виїздів на 1 працівника

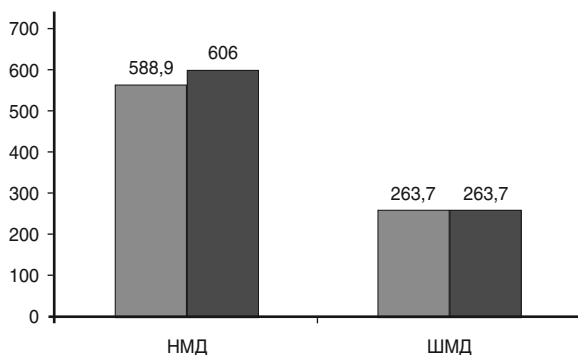


Рисунок. Кількість виконаних виїздів до населення, розрахована на одного працівника систем невідкладної та швидкої медичної допомоги в 2006–2007 рр.

доцільність подібних заходів необхідно провести пряме порівняння фінансових показників ефективності діяльності систем ШМД та НМД. В період розбудови єдиної системи ЕМД бажано концептуально визначитися з основними аспектами щодо розбудови (чи ліквідації) цієї системи в ланці первинної ЕМД на догоспітальному етапі, підготувати нормативні та директивні документи щодо всіх аспектів її структури та функціонування.

Перша спроба ввести ряд положень щодо цієї системи в Наказі МОЗ України від 29.08.2008 р. №500 «Про заходи щодо удосконалення надання екстреної медичної допомоги населенню в Україні» виглядає не зовсім вдалою. В тексті самого Наказу не визначаються заходи щодо створення відділень (пунктів) та терміни їх створення в регіонах, де вони відсутні, та реорганізації там, де вони працюють не за запропонованими Наказом нормативами. Нормативна частина положень не визначає обов'язкового складу виїзної бригади (фельдшерської чи лікарської та співвідношення їх кількості). Основні нормативні функції покладені на місцеві органи управління охорони здоров'я, щодо реальних прав та фінансових можливостей яких у період розбудови системи виникають сумніви. На наш погляд, після детального економічного аналізу можливостей та етапності введення системи НМД бажано Програму її створення затвердити в Кабінеті Міністрів України. Авторам відомий досвід утворення 26 територіальних центрів медицини катастроф у державі, створення яких із правами юридичних осіб згідно з тричі затвердженими Кабінетом Міністрів Програмами після 1997 року повністю завершити не вдалося і до сьогодні.

Висновки

1. Проведений аналіз стану мережі та показників роботи системи НМД держави свідчить про відсутність концептуального рішення щодо структури та функціонування системи НМД як ланки єдиної системи ЕМД України.
2. Розробці концепції оптимальної структури та функціонування НМД має передувати епідеміологічний кількісний аналіз виникнення невідкладних станів, які потребують термінової допомоги на дому та в неробочий час у закладах охорони здоров'я, створення різних варіантів моделі можливого поєднання медичних сил і засобів для адекватного надання цих медичних послуг за допомогою систем ШМД, сімейних лікарів чи НМД. Для кожної моделі потрібно провести економічний аналіз капітальних та поточних витрат державного та комунального бюджетів для оплати вартості (безоплатної для населення) ЕМД, виходячи з наявного реального потенціалу мережі медичних закладів, сил та засобів діючої системи ЕМД.
3. Оптимальні з економічної та функціональної доцільності структура, склад та функції системи НМД повинні забезпечувати ліквідацію суттєвої різниці щодо доступу та рівня забезпеченості догоспітальною ЕМД населення великих міст, адміністративних центрів та сільського населення.
4. Після прийняття концепції НМД, що забезпечить рівний доступ до ЕМД всього населення, однаково якість надання ЕМД, повинне бути сформоване правове та нормативне поле та єдина система функціонального контролю та медичної статистики для всіх ланок системи НМД, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності.

Список літератури знаходиться в редакції.

А.Н. Колесников, А.А. Файрушин, Е.Г. Нецаденко, В.Н. Стасюк, С.А. Дубов,
В.В. Соколовская, Т.В. Андреева, Донецкий национальный медицинский университет
имени М. Горького, КМУ «Клиническая рудничная больница», г. Макеевка

Сравнительная характеристика местных анестетиков для эпидуральной анестезии в плановой хирургической практике

Регионарные методики обезболивания занимают ведущие позиции в мировой анестезиологической практике. В условиях финансового кризиса в Украине, учитывая дороговизну внутривенных, а особенно современных ингаляционных препаратов для общей анестезии, трудности, а зачастую и невозможность обеспечения достаточной безопасности пациента во время общего обезболивания (отсутствие адекватного мониторинга, современных аппаратов для эндотрахеального наркоза, нередко отсутствие кислорода в операционных), все большую популярность и целесообразность приобретает использование регионарных методов обезболивания. Одно из ведущих мест среди них занимает эпидуральная, а также комбинированная (эпидуральная в сочетании с тотальной внутривенной анестезией — ТВА) анестезия.

При этом основными задачами, наряду с обеспечением адекватной и комфортной аналгезии, являются [2]:

- неукоснительное соблюдение правил асептики при проведении анестезии, профилактика инфекционных осложнений, самым грозным из которых является гнойный эпидурит;
- профилактика, своевременная диагностика и адекватная терапия системного токсического действия местных анестетиков.

Основные требования, предъявляемые к лекарственным средствам, — терапевтическая широта, надежность, предсказуемость и безопасность. Это в полной мере относится и к местным анестетикам, используемым для проведения эпидуральной анестезии.

Исходя из химического строения, можно выделить две основные группы местных анестетиков [1, 6, 7].

1. Сложные эфиры ароматических кислот, где эфирное звено расположено между ароматическим концом молекулы и промежуточной цепью. К ним относятся: новокаин, дикаин, тетракаин и др.

2. Амиды, аминное звено которых расположено между ароматическим концом и промежуточной цепью. Представители данной группы: лидокаин, ксилокаин, бупивакаин, ропивакаин и др.

Основное различие между соединениями, содержащими эфир или амид, заключается в разных путях метаболизма и их алергизирующем потенциале, а также их химической стойкости. Эфиры разрушаются псевдохоллинэстеразой до парааминобензойной кислоты, способной вызывать аллергические реакции, а амиды — ферментами печени,

без образования кислоты. Эфиры недостаточно стойкие в растворе по сравнению с амидами.

Для характеристики местных анестетиков используют три понятия: относительная токсичность, относительная сила действия, анестетический индекс [1].

Относительная токсичность — это отношение минимальной летальной дозы (МЛД) новокаина к МЛД нового препарата.

Относительная сила действия — это отношение минимальной действующей дозы (МДД) новокаина к МДД нового препарата.

Отношение силы действия препарата к относительной токсичности называется *анестетическим индексом препарата*.

Исходя из этих основных критериев, можно охарактеризовать местные анестетики, наиболее часто используемые для эпидуральной анестезии в анестезиологической практике [2, 4, 5] (табл. 1).

В связи с реальной угрозой кардиотоксичности собранные вместе экспериментальные и клинические доказательства позволили Ассоциации анестезиологов Великобритании и Ирландии в августе 2008 года выпустить рекомендации, где указано, что при введении потенциально кардиотоксичных доз местных анестетиков должны быть немедленно использованы жировые эмульсии [3]. На украинском фармацевтическом рынке доступен препарат интралипид 20% (INTRALIPID 20%) производства компании Fresenius Kabi Deutschland GmbH.

Цель исследования

В условиях городской клинической больницы решено провести исследование эффективности и безопасности местных анестетиков для эпидуральной анестезии в отделениях хирургического профиля с разработкой подходов к назначению того или иного анестетика в зависимости от вида и длительности оперативного вмешательства, сопутствующей патологии больного (класс по шкале Американской

Таблица 1. Характеристика местных анестетиков

Местный анестетик	Сила действия	Токсичность	Анестетический индекс	Начало действия, мин	Продолжительность действия, ч
Лидокаин	4	1,4	3	10–15	1–2
Бупивакаин	16	8	2	20–25	4–6
Ропивакаин	20	7	3	10–15	3–4

Таблица 2. Распределение анализируемых анестезий по отделениям хирургического профиля

Местный анестетик	Урология	Травматология	Хирургия	Гинекология
Лидокаина гидрохлорид 2%	200	50	30	20
Бупивакаина гидрохлорид 0,5 %	100	25	15	10
Маркаин (бупивакаина гидрохлорид 0,5%)	100	25	15	10
Бупивакаин Агетан (бупивакаина гидрохлорид 0,5%)	10	5		5
Наропин 0,75% (ропивакаина гидрохлорид)	5	3	1	1
Наропин 1% (ропивакаина гидрохлорид)	5	3	1	1
Итого	420	111	62	47

Таблица 3. Характеристика исследуемых больных

Отделение	Количество анестезий	Пол		Возраст, лет				Длительность операции, ч			Класс по ASA		
		Мужчины	Женщины	До 30	30–50	50–70	Старше 70	До 1	1–3	Более 3	1	2	3
Урология	420	198	222	44	146	165	65	301	119	—	185	210	25
Травматология	111	71	40	13	47	36	15	57	47	7	58	47	6
Хирургия	62	35	27	8	19	23	12	35	23	4	30	23	9
Гинекология	47	—	47	7	23	12	5	21	25	1	24	21	2
Итого	640	304	336	72	235	236	97	414	214	12	297	301	42

ассоциации анестезиологов). В ходе исследования использовались как традиционные препараты (лидокаина гидрохлорид 2%, бупивакаина гидрохлорид 0,5% отечественного производства, маркаин производства компании «AstraZeneca», бупивакаин производства компании «Агетан»), так и новый препарат — ропивакаина гидрохлорид в дозах 7,5 мг/мл, 10 мг/мл (наропин производства компании «AstraZeneca»).

Материалы и методы

В КМУ «Клиническая Рудничная больница» г. Макеевки в среднем за год проводится около 400 эпидуральных анестезий. Отделения, где применяется данный метод обезболивания, — урология, травматология, хирургия, гинекология (табл. 2). Характеристика исследуемых больных представлена в таблице 3.

Проведен анализ 300 анестезий 2% раствором лидокаина гидрохлорида, 300 анестезий 0,5% раствором бупивакаина гидрохлорида (в том числе 150 — бупивакаином отечественного производства, 150 — маркаином производства «AstraZeneca», 20 — бупивакаином производства «Агетан»), 20 анестезий с помощью ропивакаина гидрохлорида (наропин производства «AstraZeneca», в том числе 10 анестезий — 0,75% раствором, 10 — 1%) за период 2007–2009 гг. (табл. 4).

Учитывались следующие показатели: возраст, оценка физического состояния больного по ASA, вид и длительность оперативного вмешательства, длительность

послеоперационного обезболивания, частота возникновения токсических эффектов (влияние на системную гемодинамику — возникновение аритмий, гипотензии; высокий блок, мышечная дрожь).

Перед проведением анестезии выполнялось бинтование нижних конечностей эластическими бинтами, обеспечивался надежный венозный доступ с помощью периферического венозного катетера, проводилась преинфузия растворами кристаллоидов и препаратов гидроксиэтилкрахмала («Гекодез» производства компании Юрия-Фарм, «Волювен» производства компании Фрезениус, «Рефортан» производства компании Берлин Хеми). Пункцию эпидурального пространства осуществляли на уровне L3–L4 или L2–L3 с использованием одноразовых наборов для эпидуральной анестезии «Perifix» компании B-Braun. Развитие сенсорной блокады оценивали по типу «pin prick» (утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражение иглой). Неинвазивный мониторинг витальных функций во время операции осуществляли при помощи монитора «ЮМ-300» отечественной фирмы «ЮТАС» по следующим параметрам: электрокардиография (ЭКГ), измерение систолического и диастолического артериального давления, плетизмография, измерение насыщения крови кислородом.

Для лечения потенциальных тяжелых осложнений, связанных с системной токсичностью местных анестетиков, в каждой операционной обеспечено наличие 1 литра инт-ралипида 20% (табл. 5).

Таблица 4. Клиническая характеристика местных анестетиков

Местный анестетик	Доза, мл	Скорость наступления эффекта	Длительность действия
Лидокаина гидрохлорид 2%	16–20	11 мин 40 с	1 ч 45 мин
Бупивакаина гидрохлорид 0,5%	15–20	20 мин 30 с	4 ч 15 мин
Бупивакаин Агетан (бупивакаина гидрохлорид 0,5%)	15–20	20 мин 20 с	4 ч 10 мин
Маркаин (бупивакаина гидрохлорид 0,5%)	15–20	20 мин 50 с	4 ч 20 мин
Наропин 0,75% (ропивакаина гидрохлорид)	15–25	14 мин 20 с	3 ч 50 мин
Наропин 1% (ропивакаина гидрохлорид)	15–20	12 мин 30 с	5 ч 15 мин

Таблица 5. Побочные эффекты и их частота

Местный анестетик	Гипотензия, брадикардия, %	Постпункционная головная боль, %	Мозаичный блок, %	Мышечная дрожь, %
Лидокаина гидрохлорид 2%	19	2,66	15	18
Бупивакаина гидрохлорид 0,5%	10	3,33	12	23,33
Маркаин (бупивакаина гидрохлорид 0,5%)	6	2	5,33	10,66
Бупивакаин Агетан (бупивакаина гидрохлорид 0,5%)	10	5	5	15
Наропин 0,75% (ропивакаина гидрохлорид)	0	0	0	0
Наропин 1% (ропивакаина гидрохлорид)	0	0	0	0

Максимальное количество побочных эффектов наблюдалось при использовании раствора лидокаина, нередко были случаи возникновения необходимости применения адреномиметиков с целью купирования брадикардии и гипотензии.

При использовании для эпидуральной анестезии бупивакаина наблюдался качественный моторный и сенсорный блок, однако в значительном количестве случаев появлялись эффекты системной токсичности. Следует отметить, что количество эпизодов проявления системной токсичности бупивакаина отечественного производства было значительно выше, чем при использовании маркаина и бупивакаина Агетан.

При использовании раствора ропивакаина (наропина) проявлений системной токсичности зафиксировано не было.

Выводы

При проведении эпидуральной анестезии в случаях оперативных вмешательств продолжительностью до 1 часа небольшой травматичности (контактная литотрипсия, простатэктомия, остеосинтез костей голени, надколенника, аппендэктомия) оптимальным являлось использование маркаина 0,5% и наропина 0,75%.

При проведении эпидуральной анестезии в случаях оперативных вмешательств продолжительностью более 1 часа со значительной выраженностью травматизации тканей (остеосинтез бедренной кости, холецистэктомия, надвлагалищная ампутация и экстирпация матки) больший комфорт для больного и наибольшую длительность послеоперационного обезболивания обеспечивало применение маркаина 0,5% и наропина 1%.

В каждой операционной, где используются потенциально кардиотоксические дозы местных анестетиков, необходимо предусмотреть наличие препарата интраталипида 20%.

Несмотря на небольшое количество наблюдений клинического эффекта наропина, отсутствие проявлений системной токсичности, субъективно комфортное течение анестезии и послеоперационного периода, значительная продолжительность послеоперационного обезболивания позволяют считать наропин препаратом выбора при проведении эпидуральной анестезии.

Литература

1. Виноградов В.М. Фармакология (общая, частная и основы клинической). — Л.: ВмедА, 1985. — 516 с.
2. Пашук А.Ю. Региональное обезболивание. — М.: Медицина, 1987. — 160 с.
3. Фесенко В.С. Интоксикация местными анестетиками: старая опасность, современные мифы, новые препараты и «серебряная пуля» // Медицина неотложных состояний. — 2008. — №1 (26).
4. Mogensen T., Hjorts N.C., Bigler D. Unpredictability of regression of analgesia during the continuous postoperative extradural infusion of bupivacaine // Br. J. Anaesth. — 1988. — Vol. 60, №151. — P. 621–627.
5. Renck H., Edstrom H., Kinnberger B., Brandt G. Thoracic epidural analgesia. Prolongation in the early postoperative period by continuous injection of 1% bupivacaine // Acta Anesth. Scand. — 1976. — Vol. 20, №47. — P. 69–74.
6. Ritchie J.M., Ritchie B., Greengard P. The active structure of local anesthetics // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1965. — Vol. 150, №152. — P. 128–131.
7. Takman B.H. The chemistry of local anesthetic agents: classification of blocking agents // Br. J. Anaesth. — 1975. — Vol. 47, №183. — P. 85–95.

дайджест

дайджест

дайджест

Иглотерапия как метод обезболивания во время родов

Датские ученые выяснили, что женщины, получавшие до родов и во время родов обезболивание с помощью акупунктуры (иглотерапии), реже нуждались в обезболивающих препаратах или эпидуральной анестезии.

«Иглотерапия — это хорошее дополнение к другим методам обезболивания», — говорит автор исследования Lone Hvidman (Университет Орхуса, Дания). Lone Hvidman и его коллеги собрали информацию о 603 женщинах, нуждавшихся в обезболивании во время родов. Для обезболивания женщинам назначали иглотерапию, либо чрескожную электростимуляцию нервов, либо традиционные методы обезболивания (теплая ванна, ингаляционный наркоз оксидом азота, эпидуральная анестезия, петидин).

Иглотерапию проводили специально обученные акушерки. Все они прошли 5-дневный курс обучения акушерской акупунктуре.

В результате проведенного исследования было установлено, что применение иглотерапии снижает потребность в дополнительном обезболивании. Среди женщин, получавших иглотерапию, дополнительное фармакологическое

обезболивание или анестезия потребовались в 58,9% случаев по сравнению с 69,4% среди женщин, получавших чрескожную электростимуляцию нервов и 83,2% — среди получавших обезболивание традиционными методами.

В группе иглоукалывания 59% женщин сообщили, что метод помог им хотя бы частично, 55% сказали, что метод в некоторой степени или очень значительно успокоил их, а 53% отметили, что хотели бы использовать иглоукалывание при следующих родах.

В группе чрескожной стимуляции в 34% случаев наблюдалось облегчение боли, в 23% — успокаивающий эффект, 18% женщин сказали, что в будущем хотели бы снова воспользоваться этим методом.

Женщины, получавшие иглотерапию, лучше себя контролировали и чувствовали себя более расслабленными, чем женщины, получавшие другие виды обезболивания.

Авторы исследования заключают, что иглотерапия достаточно эффективна и может стать одним из обычных методов обезболивания родов.

medvisnik.com.ua



НОВОЕ КАЧЕСТВО АНЕСТЕЗИИ И АНАЛГЕЗИИ



✓ **Улучшенный
профиль
безопасности^{1,2}**

✓ **Возможность
дифференцированного
блока: сенсорного и
моторного³**

✓ **Управляемость
и предсказуемость
эффекта²**

✓ **Ранняя активизация
пациента⁴**

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 парацервикальной 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

PNAR0009UA062009

Т.В. Костенко, Н.І. Коробчук, С.І. Матіюк, С.О. Бородій, Т.Г. Височанська,
Вінницька обласна психоневрологічна лікарня імені О.І. Ющенка

Інсулома

Інсулома представляє собою вузли, які походять із клітин Лангерганса, що неконтрольовано продукують інсулін. Найчастіше такі зміни структури підшлункової залози бувають поодинокими, їх розміри рідко перевищують 2 см. Частота випадків хвороби становить 1–4 на 1 млн осіб на рік. Час від появи перших ознак до діагностування захворювання — від декількох місяців до кількох років.

Головний симптом захворювання — гіпоглікемія, яка виникає внаслідок фізичного навантаження або при тривалому голодуванні та зникає при вживанні вуглеводів (тріада Уіпла). Для хворих характерні неспокій та підвищена діяльність, відчуття голоду, тремтіння, виражена пітливість, блідість шкіри, серцебиття, нудота. Такі ознаки нейроглікопенії, як порушення контакту та орієнтації, головний біль і запаморочення, зміни мовлення та погляду, тремтіння кінцівок, короточасні втрати свідомості, сонливість, судоми або порушення свідомості, як правило, змушують пацієнтів звертатися до неврологів. Споживання невеликої кількості вуглеводів зменшує частоту нападів гіпоглікемії. З цією метою хворі вживають більшу кількість їжі, що, в свою чергу, призводить до збільшення маси тіла приблизно у 30% випадків.

Ідеальними методами діагностики інсуломи є ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). Якщо за допомогою цих методів виявити патологію не вдається, виконують селективну артеріографію. Діагностично придатною є 72-годинна проба голодування з підтвердженням гіпоглікемії $<50 \text{ мг\%}$ ($2,7 \text{ ммоль/л}$) та неадекватним підвищенням рівня ендогенного інсуліну $>20 \text{ мкОд/мл}$ (норма $3\text{--}20 \text{ мкОд/мл}$). У 95% хворих на інсулому характерні ознаки виникають вже через 40 годин тесту. Встановлення діагнозу є нелегкою справою і можливе лише в умовах спеціалізованих, відповідно обладнаних центрів.

Лікуванням вибору є оперативне втручання. У 10% випадків виявляються зміни злоякісного характеру, що вимагають застосування хіміотерапії. Напади гіпоглікемії попереджають шляхом застосування вуглеводів. У випадках тяжкої гіпоглікемії глюкозу вводять внутрішньовенно (в/в).

Клінічний випадок. Хворий К., 40 років, поступив до інсультного відділення 23.01.07 р. зі скаргами на періодичне погіршення мовлення, напади загальної слабкості тривалістю 5–10 хвилин, що самостійно проходили. Судом та втрати свідомості не відмічено. Епізоди виникали в останні 3 дні, переважно вночі або вранці. Хворий звернувся по медичну допомогу до районної лікарні, де його стан був розцінений як транзиторна ішемічна атака. З анамнезу відомо, що у листопаді 2006 року пацієнт лікувався в інсультному відділенні з діагнозом: транзиторна ішемічна атака з вогнищем у лівому каротидному басейні, у решті анамнезу життя — без особливостей.

Об'єктивний статус: середнього зросту, правильної статури, харчування задовільне. Шкіра, видимі слизові оболонки звичайного кольору. Артеріальний тиск (АТ) — $110/70 \text{ мм рт.ст.}$. Пульс — 74 за хвилину, ритмічний. Тони серця чіткі, ритмічні. Дихання везикулярне. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Набряків немає. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Неврологічний статус: стан по шкалі ком Глазго — 15 балів; пульсація судин шиї задовільна; права і ліва зіниці рівні за розміром; дрібний ністагм при погляді в сторони; асиметрія носо-губних складок; сухожилкові рефлексі справа дещо вищі, патологічних стопних знаків немає; у позі Ромберга стійкий; координаторні проби виконує задовільно.

26.01.07. О 3.00 хворий раптово впав з ліжка, головою не вдарився. Дезорієнтований у часі. Не пам'ятає обставин подій, мовлення дизартричне, періодично скаржиться на головний біль у потиличній ділянці. Об'єктивний статус: АТ — $110/79 \text{ мм рт.ст.}$; пульс — 76 за хвилину, ритмічний. Черепно-мозкова інервація: права і ліва зіниці однакові; об'єм рухів

очима повний; сухожилкові рефлексі зліва вище з рук, колінні рефлексі високі — справа вище; без чітких патологічних знаків. Анізорефлексія по осі тіла, без патологічних знаків. При зміні положення тіла — легка атаксія у позі Ромберга. Протягом 10 хвилин стан нормалізувався, свідомість ясна. Загальмованість практично зникла. Стан був розцінений як епілептичний напад.

На **електроенцефалограмі (ЕЕГ)** від 24.01.07 і 26.01.07 ознак пароксизмальної активності немає. **27.01.07** о 9.20 стан змінився. Хворий лежить із закритими очима, стан сопору. На больові подразники відкриває очі. Швидко виснажується. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. АТ — $120/80 \text{ мм рт.ст.}$. Пульс — 78 за хвилину, ритмічний. Тони серця ритмічні, гучні. Дихання везикулярне. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Неврологічний статус: очна щілина справа дещо менша. Ністагм при погляді у сторони. Слабкість 7-ї пари за центральним типом справа. Девіація язика вліво, мовлення дизартричне. Ковтання не порушено. Правобічний геміпарез, більше у верхній кінцівці. Періостальні та сухожилкові рефлексі з верхніх кінцівок дещо менше справа, з нижніх — менше зліва. Позитивний симптом Бабінського зліва, без менингеальних знаків. Рівень глюкози у крові (27.01.07) — $2,8 \text{ ммоль/л}$.

Повторно проведено огляд через годину. Хворий в ясній свідомості. Повністю орієнтований. Мовлення покращилося, рухи в повному обсязі. АТ — $120/80 \text{ мм рт.ст.}$. Пульс — 78 за хвилину, ритмічний. Неврологічний статус: значно зменшився парез 7-ї пари черепних нервів справа, зіниці рівні за розміром. Ністагм при погляді вліво. Язик по середній лінії. Парезів немає. Сухожилкові та періостальні рефлексі рівні з обох боків. Патологічних стопних знаків немає. Мовлення відновилося.

Обстеження: Загальний аналіз крові (23.01.07): Нb — 168 г/л , еритроцити — $4,88$; кольоровий показник — $1,0$; лейкоцити — $10,0$; пал. — 1 ; сегм. — 86 ; лімф. — 8 ; мон. — 4 ; еоз. — 1 ; швидкість осідання еритроцитів — 2 мм/год ; калій (28.01.07) — $4,1$; натрій — 137 ; хлориди — 109 ; кальцій — $1,9$; загальний білок — $65,0$; креатині — $0,06$; сечовина — $5,4$; фібриноген — 2280 ; холестерин — $3,12$; білірубін загальний — $10,0$; прямий : непрямої — $10,0$; загальні ліпіди (24.01.07) — $4,1$. **Загальний аналіз сечі (26.01.07):** сеча прозора, питома вага — 1027 ; лейкоцити — $0\text{--}1$. **Глікемічний профіль (26.01.07):** о 7.00 — $2,5$; 14.00 — $2,73$; 18.00 — $4,09$; 28.01.07: 7.00 — $7,8$; 14.00 — $2,5$; 18.00 — $3,5$; **ЕКГ (29.01.07):** ритм синусовий, правильний, ЧСС — 84 за хвилину; порушення внутрішньощлункової провідності. **МРТ головного мозку (29.01.07)** — визначаються поодинокі точкові вогнищеві зміни; хіазмально-селярна ділянка без особливостей. **Дуплекс (27.01.07):** ознаки незначної екстазії лівої загальної сонної артерії, аномалії ходу правої підключичної артерії без гемодинамічного перепаду. **УЗД внутрішніх органів (30.01.07):** кісти правої долі печінки; гепатомегалія за рахунок лівої долі; додаткових об'ємних утворень підшлункової залози не виявлено.

Лікування: рестфул, луцетам, лізину есцинат, магнєзія, маніт, мезим, апекард.

Висновок ендокринолога після консультування (31.01.07) — інсулома. Гіпоталамічний синдром середнього ступеня. Рівень імунореактивного інсуліну — 101 мкОД/мл (норма — $3\text{--}20 \text{ мкОД/мл}$). Направлений до Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренко для дообстеження і вибору тактики лікування.

Катамнез. Після консультації підтверджено діагноз «Інсулома». Хворому проведено оперативне втручання, після чого його стан нормалізувався, пацієнт повернувся до попередньої активності.

Эффективность левофлоксацина в хирургии (обзор литературы)

Вступление

В настоящее время одно из ведущих мест в медикаментозной терапии бактериальных инфекций занимают противомикробные препараты группы фторхинолонов (ФХ). Обладая широким антимикробным спектром, благоприятными фармакокинетическими свойствами, хорошей переносимостью, они нашли широкое применение при лечении многих инфекций различного генеза и локализации. Механизм действия новых ФХ на микробную клетку связан с ингибированием двух ключевых ферментов из класса топоизомераз, ответственных за биосинтез и репликацию ДНК, — ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы IV. Это принципиально отличает новые ФХ от других антимикробных агентов и определяет их основное преимущество — высокую эффективность при инфекционных процессах, вызванных клиническими штаммами микроорганизмов, устойчивыми к действию противомикробных препаратов других фармакологических групп. Кроме того, большинство ФХ обладает высокой биодоступностью и оптимальными фармакокинетическими параметрами, что позволяет добиться терапевтического эффекта с помощью низких доз препаратов при пероральном их применении практически при любой локализации инфекционного процесса. Еще одним достоинством ФХ является их хорошая переносимость, поэтому они рассматриваются в целом как малотоксичные лекарственные средства [4].

Одним из представителей данной группы препаратов является левофлоксацин. Левофлоксацин относится к группе новых фторхинолонов II поколения. Препарат представляет собой оптический левовращающий изомер офлоксацина, при этом антимикробная активность левофлоксацина *in vitro* в несколько раз превышает активность офлоксацина и цiproфлоксацина. Препарат обладает бактерицидным действием: минимальные подавляющие рост бактерий концентрации (МПК) левофлоксацина почти идентичны минимальным бактерицидным концентрациям [1]. К настоящему времени наибольшее число наблюдений касается использования левофлоксацина при пневмониях (внебольничной и госпитальной), обострениях хронического бронхита, синуситах, инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, сепсисе и других инфекционных процессах.

Основное отличие левофлоксацина от офлоксацина, имеющее значение для определения преимущественных

показаний к применению нового ФХ, — более высокая активность в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» патогенов — хламидий и микоплазм, а также микобактерий. Биодоступность препарата достигает почти 100%. Препарат хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфноядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. По данным проведенных исследований левофлоксацин в ряду ФХ характеризуется наиболее благоприятными показателями переносимости и наиболее низкой частотой побочных эффектов. По результатам исследований японских ученых, частота нежелательных реакций составила всего 1,2% [4].

Спектр антибактериальной активности

Левофлоксацин характеризуется широким антимикробным спектром, включающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в том числе внутриклеточные возбудители (табл. 1) [3].

Левофлоксацин обладает клинически значимым дозозависимым постантибиотическим эффектом, достоверно более длительным по сравнению с цiproфлоксацином (табл. 2), а также длительным субингибирующим действием (2–3 часа) [3].

Таблица 1. Спектр противомикробной активности левофлоксацина [3]

Высокоактивен	Умеренно активен	Малоактивен
• <i>S. pneumoniae</i> • Стрептококки • Стафилококки • Хламидии • Микоплазма • Легионелла • <i>H. parainfluenzae</i> • <i>M. catarrhalis</i> • <i>K. pneumonia</i> • <i>B. pertussis</i> • Иерсинии • Сальмонеллы • <i>Citrobacter</i> spp. • <i>E. coli</i> • <i>Enterobacter</i> spp. • <i>Acinetobacter</i> spp. • <i>P. mirabilis, vulgaris</i> • <i>Neisseria</i> spp. • <i>C. perfringens</i> • <i>B. urealyticus</i>	• Энтерококки • Листерии • <i>Peptococcus</i> • <i>Peptostreptococcus</i> • <i>S. spp.</i> • <i>S. marcescens</i> • <i>H. influenza</i> • <i>P. aeruginosa</i>	• <i>C. difficile</i> • <i>Pseudomonas</i> spp. • Фузобактерии • Грибы • Вирусы • <i>M. morgani</i>

Таблица 2. Антимикробная чувствительность согласно программе TRUST: результаты 2008 года (Alan Evangelista, PhD) [6]

Патогенный микроорганизм		№ штамма	Левифлоксацин		Ципрофлоксацин		Моксифлоксацин	
			МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %	МПК ₉₀ , мкг/мл	Ч, %
Грамположительные микроорганизмы								
Streptococcus pneumoniae	чувствительный к пенициллину	1791	1	99,6	1	92,7	0,12	99,7
	промежуточная чувствительность	167	1	98,9	1	91,4	0,12	99,0
	устойчивый к пенициллину	450	1	99,1	1	95,8	0,12	99,1
	мультирезистентный	796	1	99,1	1	93,0	0,12	99,1
Staphylococcus aureus	метициллин-чувствительный	555	4	86,1	16	84,3	1	86,3
	метициллин-устойчивый	1086	>16	33,1	>16	30,5	16	34,2
	коагулазонегативный	248	>16	44,8	>16	43,5	>16	45,6
Enterococcus faecalis		198	>16	63,6	>16	57,6	16	— ¹
Enterobacteriaceae								
Escherichia coli		1723	16	75,0	64	75,0	32	75,2 ²
Klebsiella pneumoniae		1540	4	89,9	2	89,6	4	89,9 ²
Citrobacter		369	1	94,6	1	93,0	2	90,5 ²
Enterobacter		455	1	91,9	0,5	91,4	2	91,6 ²
Proteus mirabilis		814	16	75,8	32	72,4	64	69,7 ²
Serratia marcescens		441	1	95,7	1	93,2	2	93,9 ²
Другие бактерии								
Pseudomonas aeruginosa		1533	32	67,3	32	69,1	64	— ¹
Acinetobacter		349	32	49,0	128	47,3	32	— ¹
Stenotrophomonas maltophilia		240	8	79,2	16	25,0	4	— ¹
Haemophilus influenzae	β-лактамаз-негативные	551	0,03	99,8	НТ	НТ	0,06	99,8
	β-лактамаз-позитивные	165	0,03	100	НТ	НТ	0,06	100

Примечания: МПК₉₀ — минимальная подавляющая концентрация; Ч — чувствительность; НТ — не тестировалось; ¹ — пограничные значения Института клинических и лабораторных стандартов недоступны для интерпретации чувствительности (Ч); ² — пограничные значения ≤2 мкг/мл использовались для чувствительности согласно Комиссии по контролю за лекарствами и питательными веществами.

Под действием левофлоксацина отмечено повышение функции полиморфноядерных лимфоцитов у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано его иммуномодулирующее воздействие на тонзиллярные лимфоциты у больных хроническим тонзиллитом. Полученные данные позволяют говорить не только об антибактериальной активности, но и о синергическом противовоспалительном и антиаллергическом действии левофлоксацина [3].

При сравнении эффективности различных антибактериальных препаратов в отношении возбудителей респираторных инфекций было выявлено, что левофлоксацин по противомикробной активности превосходит остальные препараты. К нему оказались чувствительны все штаммы пневмококка, в том числе пенициллинрезистентные, при сравнительно более низкой чувствительности пневмококков к препаратам сравнения: офлоксацин — 92%, ципрофлоксацин — 82%, кларитромицин — 96%, азитромицин — 94%, амоксициллин/клавуланат — 96%, цефуроксим — 80%. К левофлоксацину были также чувствительны все штаммы моракселлы катаралис, гемофильной палочки и метициллин-чувствительного золотистого стафилококка, 95% штаммов клебсиеллы пневмонии [3].

В работе Y. Karaca и соавторов 50% штаммов ванкомициночувствительных *E. faecalis* и 41,4% штаммов *E. faecium* были чувствительны к левофлоксацину

(МПК₅₀=4 мкг/мл, МПК₉₀=32 мкг/мл для *E. faecalis*; МПК₅₀=16 мкг/мл, МПК₉₀=32 мкг/мл для *E. faecium*). В отношении клинических штаммов *Acinetobacter spp.*, выделенных у пациентов отделений интенсивной терапии гематологами и онкологами, выявлена 100% чувствительность к левофлоксацину. Для 769 штаммов *S. aureus* МПК₅₀ и МПК₉₀ левофлоксацина равнялись 0,12 и 0,5 мкг/мл по сравнению с 0,25 и 1,0 мкг/мл ципрофлоксацина соответственно [1].

Необходимо особо отметить высокую активность левофлоксацина в отношении многих грамотрицательных и грамположительных анаэробов, включая *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, что является важной отличительной чертой левофлоксацина от ципрофлоксацина. Из 175 штаммов анаэробов 81% был чувствителен к левофлоксацину. Левофлоксацин превосходил активность ципрофлоксацина, офлоксацина, ампициллина/сульбактама, цефокситина и метронидазола в отношении 277 клинических штаммов, включая 175 штаммов анаэробов. Проведено сравнение активности левофлоксацина и комбинации левофлоксацина с клиндамицином и метронидазолом *in vitro* в отношении 12 штаммов клинически значимых анаэробов. Во всех комбинациях с левофлоксацином МПК клиндамицина и метронидазола были ниже, чем при монотерапии этими препаратами, т.е. отмечался синергизм в комбинации левофлоксацин + клиндамицин/метронидазол для 58% штаммов анаэробов

(7 штаммов из 12). Синергизм с клиндамицином/метронидазолом значительно расширяет антибактериальный спектр левофлоксацина, увеличивается эффективность препарата против факультативно-анаэробных бактерий (семейства энтеробактерий) и широкого спектра строгих анаэробов [1].

Что касается развития резистентности, левофлоксацин также показывает хорошие результаты. Среди 1327 штаммов *S. pneumoniae* отмечен ничтожно низкий уровень резистентности к левофлоксацину (<2%), при том что резистентность *S. pneumoniae* к кларитромицину достигает 42%, к цефаклору — 50,4%, к цефуросиму — 34,2% [1]. Широкое использование препарата в последние годы в США и Японии не привело к росту резистентности к нему. По данным К. Yamaguchi и соавторов (1999), чувствительность бактерий к левофлоксацину за пять лет, т.е. с момента начала его широкого применения, не изменилась и превышает 90% как для грамотрицательных, так и для грамположительных возбудителей [3].

Клиническая эффективность

В настоящее время накоплен большой опыт клинического использования левофлоксацина. С 1996 г. проводятся широкие многоцентровые исследования по оценке клинической и микробиологической эффективности левофлоксацина и его переносимости при лечении инфекций различной этиологии и локализации.

Левофлоксацин высокоэффективен и широко применяется при таких инфекциях [2]:

- инфекции мочевыводящих путей (осложненный и неосложненный пиелонефрит, острый пиелонефрит, уретриты различной этиологии, в том числе хламидийной); острый и хронический простатит; острый эпидидимит; гонорея и др.;
- инфекции верхних и нижних дыхательных путей; острые внебольничные и госпитальные пневмонии, острый бронхит, синусит;
- гинекологическая инфекция (аднексит, эндометрит, воспаление фаллопиевых труб, цервицит и др.);
- инфекции кожи и мягких тканей, костно-суставной системы;
- гнойная хирургическая инфекция;
- сепсис/бактериемия;
- абдоминальная хирургическая инфекция и др.

При лечении неосложненных инфекций мочевыводящих путей клиническая эффективность (выздоровление и улучшение) короткого курса (3 дня) перорального приема левофлоксацина составила 98,1% (сопоставима с офлоксацином — 97%). Микробиологическая эффективность левофлоксацина у таких больных также была сопоставима с офлоксацином: 96,3 и 93,6% соответственно, эрадикация наиболее частого возбудителя пиелонефрита *E. coli* составила 98,1% при лечении левофлоксацином и 97% — при использовании офлоксацина. В многоцентровых исследованиях показана хорошая клиническая и бактериологическая эффективность левофлоксацина по сравнению с ципрофлоксацином и ломефлоксацином при лечении острого пиелонефрита [1].

Левофлоксацин также успешно применяется при лечении заболеваний кожи и мягких тканей (абсцессы, импетиго, фурункулы, целлюлиты, пиодермия и др.). В многоцентровых сравнительных исследованиях клинический эффект левофлоксацина составил 96,1–98%, тогда как ципрофлоксацина — 93,5–94%; эрадикацию *S. aureus*

наблюдали в 94–100% случаев, а при лечении ципрофлоксацином — в 87–93%. Аналогичные результаты были получены при сравнении левофлоксацина и амоксицилина/клавуланата при лечении неосложненных инфекций кожи и мягких тканей. Достаточно хороший клинический эффект левофлоксацина (84,1%) по сравнению с терапией тикарциллином/клавуланатом и/или амоксициллином/клавуланатом получен также при лечении более тяжелых осложненных инфекций кожи и мягких тканей (диабетической стопы, скальпированных травматических, хирургических ран и др.) [1].

Имеются данные об успешном применении левофлоксацина при таких тяжелых инфекциях, как бактериемия и сепсис (Geddes A., Thaler M., Schonwald S. et al., 1999), бактериальный менингит (Peeva F., Scotton P.G., Giobbia M. et al., 2001), хронический остеомиелит (Greenberg P.N., Newman M.T., Shariaty S. et al., 2000).

Проведено открытое рандомизированное многоцентровое международное исследование по сравнению эффективности, безопасности и переносимости левофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки внутривенно или в режиме ступенчатой терапии) и имипенема/циластатина (1 г 3 раза в сутки внутривенно) в лечении госпитализированных взрослых пациентов с подозрением на бактериемию/сепсис (n=499). Пациенты, получающие левофлоксацин и имипенем/циластатин, были рандомизированы в соотношении 1:1 с учетом степени тяжести (по шкале Simplified Sepsis Score), а также необходимости проведения первоначально моно- или комбинированной терапии. Пациенты с предполагаемой или доказанной интраабдоминальной и/или гинекологической инфекцией получали левофлоксацин в сочетании с метронидазолом; при доказанной инфекции, вызванной синегнойной палочкой, добавляли аминогликозид (левофлоксацин+аминогликозид); при инфекции, вызванной MRSA, дополнительно назначали ванкомицин (левофлоксацин+аминогликозид). Внутривенное введение левофлоксацина заменяли на пероральный прием не ранее чем через 48 часов при условии положительной динамики в клинической картине септического состояния. Длительность антибактериальной терапии определяли на основании клинической картины. Согласно протоколу было рекомендовано продолжать антибиотикотерапию в течение 2 дней после снижения температуры тела. Оценка клинической и бактериологической эффективности проводили на 1–5-й день после окончания терапии. Микробиологические исследования проводили за 48 часов до начала терапии, на 2–3-й день и в конце испытания. Наиболее частой причиной сепсиса (47% пациентов) были инфекции нижних дыхательных путей. В исследуемых группах было по 2 (1%) пациента с катетерной инфекцией. Клиническое излечение отмечено в 77% случаев в группе левофлоксацина и в 68% случаев в группе имипенема/циластатина. Необходимость последующей антибактериальной терапии в течение 5 дней после окончания приема исследуемых препаратов возникла в 15% случаев в группе левофлоксацина и в 37% случаев в группе имипенема/циластатина. Назначение пероральной формы левофлоксацина после парентеральной было осуществлено у 74% пациентов в среднем на 4-й день терапии. Длительность терапии левофлоксацином составила в среднем 9 дней, имипенемом/циластатином — 8 дней. При этом у пациентов с клиническим выздоровлением, получавших только внутривенную терапию левофлоксацином или

имипенемом/циластатином, средняя длительность терапии составила 8 дней, в то время как при ступенчатой терапии левофлоксацином — 10 дней. Возбудители инфекций были выделены в 60% случаев в группе левофлоксацина и 63% случаев в группе имипенема/циластатина. Наиболее частыми возбудителями в обеих группах были кишечная палочка и пневмококк. Среди патогенов, выделенных из гемокультуры, наиболее часто встречались *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*. Удовлетворительные бактериологические результаты были получены в 87% случаев в группе левофлоксацина и 84% случаев в группе имипенема/циластатина. Частота эрадикации возбудителей была сравнимой в изучаемых группах (91% в группе левофлоксацина, 87% в группе имипенема/циластатина). Частота побочных эффектов составила 31% случаев в группе левофлоксацина и 30% случаев в группе имипенема/циластатина. У пациентов в обеих группах чаще всего наблюдались расстройства со стороны пищеварительного канала (тошнота, рвота). В результате проведенного исследования достоверно показано, что левофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки (внутривенно или в режиме ступенчатой терапии) более эффективен и так же хорошо переносится, как и внутривенное введение имипенема/циластатина (1 г 3 раза в сутки) [1].

Представляет интерес также эффективность левофлоксацина в лечении больных с раневой инфекцией. Было проведено исследование с участием 30 больных (8 женщин и 22 мужчины в возрасте 18–81 года) с гнойными ранами кожи и мягких тканей различного происхождения и локализации. Распределение больных по клиническим группам представлено в таблице 3 [5].

Левофлоксацин назначали методом ступенчатой терапии — вначале внутривенно, затем переходили на прием внутрь. Препарат применяли в дозе 500 мг 1 раз в сутки. Длительность внутривенного введения препарата составляла от 3 до 5 суток; применение таблетированной формы не превышало 5 суток. Общая продолжительность лечения зависела от выраженности гнойного процесса, интоксикации до начала лечения и составляла от 8 до 10 суток. Из группы анализа исключены 2 больных. У первого больного на 2-е сутки лечения развилась диарея. Второй больной умер на 3-и сутки лечения левофлоксацином на фоне нарастающей сердечной и легочной недостаточности (постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечно-легочная недостаточность, двусторонняя пневмония).

У всех 28 больных, получивших полный курс терапии изучаемым препаратом, достигнута положительная динамика клинических признаков гнойного процесса. К 3-м суткам лечения у большинства больных стойко нормализовалась температура тела, повысился аппетит, нормализовался сон, больные стали более активными,

Таблица 3. Распределение больных по клиническим группам

Клиническая группа	Число больных
Острые гнойные заболевания мягких тканей	2
Послеоперационные гнойные раны мягких тканей	5
Посттравматические гнойные раны с повреждением и без повреждения костей	14
Синдром диабетической стопы	7
Хронические гнойные процессы мягких тканей (трофические язвы, пролежни)	2
Всего пациентов	30

Таблица 4. Микрофлора, выделенная у больных до и после лечения левофлоксацином

Микрофлора	Количество штаммов	
	До лечения	После лечения
<i>S. epidermidis</i>	14	1
<i>S. aureus</i>	12	1
<i>Streptococcus spp.</i>	1	1
Грамположительные палочки	—	3
<i>P. aeruginosa</i>	5	2
<i>P. mirabilis</i>	3	—
<i>E. coli</i>	2	—
<i>Enterobacter spp.</i>	—	—
<i>Citrobacter spp.</i>	1	—
Неферментирующие бактерии	2	—
Грамотрицательные палочки	—	—
<i>Candida spp.</i>	1	—
Всего	43	8

Таблица 5. Чувствительность к левофлоксацину 609 штаммов микроорганизмов, выделенных у больных с инфекциями кожи и мягких тканей

Микроорганизм	Число штаммов	Ч, %
<i>S. epidermidis</i>	140	75
<i>S. aureus</i>	197	92,4
<i>Streptococcus spp.</i>	11	100
<i>Enterococcus spp.</i>	31	74,4
Грамположительные палочки	31	48,4
<i>P. aeruginosa</i>	97	60,8
<i>Acinetobacter spp.</i>	6	83,3
Другие неферментирующие микроорганизмы	17	88,2
<i>E. coli</i>	30	66,7
<i>Citrobacter spp.</i>	9	100
<i>Enterobacter spp.</i>	16	6
<i>Klebsiella spp.</i>	3	66,7
<i>Proteus spp.</i>	21	95,2

что указывало на уменьшение или исчезновение интоксикации. Положительная динамика клинического течения гнойного процесса позволяла перейти на лечение препаратом в таблетированной форме.

На 5-е сутки лечения положительная динамика течения раневого процесса, отмеченная у 24 из 28 больных, позволила провести основной этап хирургического лечения — заключительную обработку ран с последующим их закрытием ранними вторичными швами или выполнить аутодермопластику свободным перфорированным лоскутом. У 4 больных заключительный этап хирургического лечения выполняли через 7–10 суток.

У 28 включенных в исследование больных до назначения левофлоксацина из ран было выделено 43 штамма микроорганизмов (табл. 4), большинство которых были чувствительны к левофлоксацину. После курса лечения левофлоксацином элиминировали 38 штаммов микробов. Наблюдали персистенцию 5 штаммов микроорганизмов (у больных с синдромом диабетической стопы, трофическими язвами и пролежнями); в 3 случаях отмечено появление грамположительных палочек. Выявленные случаи персистенции микробов можно объяснить, скорее всего, особенностями раневого процесса (обширная рана с недостаточной полной хирургической обработкой на момент назначения препарата). Следует отметить, что лечение таких больных в стационаре, как правило, бывает длительным ввиду невозможности в короткие сроки выполнить заключительный этап хирургического лечения.

В целом клиническая эффективность достигнута у всех 28 больных, включенных в анализ результатов. Следует отметить, что чувствительность бактерий

Таблица 6. Активность левофлоксацина (МПК₅₀ и МПК₉₀, мг/л) в отношении микроорганизмов, выделенных у больных с инфекциями кожи и мягких тканей

Микроорганизм	Число штаммов	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л
<i>S. aureus</i>	103	0,25	4,0
<i>S. epidermidis</i>	79	0,125	4,0
<i>Streptococcus spp.</i>	5	0,125	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	9	0,25	>0,5
<i>E. coli</i>	13	0,125	8,0
<i>Proteus mirabilis</i>	12	0,25	1,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	0,125	8,0
<i>P. aeruginosa</i>	59	2,0	32,0
Другие грамотрицательные неферментирующие бактерии	15	0,5	4,0

к левофлоксацину сохраняется, несмотря на многолетнее применение офлоксацина, левовращающим изомером которого он является: при исследовании более 600 штаммов бактерий, выделенных у больных с инфекциями кожи и мягких тканей, было установлено, что к препарату было чувствительно большинство штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (табл. 5).

В течение продолжительного времени концентрации левофлоксацина в сыворотке крови и во многих тканях, полученных от больных во время оперативного вмешательства, превышали минимальные концентрации, подавляющие рост 50% штаммов (МПК₅₀) грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, выделенных у больных с инфекциями кожи и мягких тканей.

Активность левофлоксацина в отношении выделенных бактерий представлена в таблице 6 [5].

В результате данного исследования можно сделать вывод, что ступенчатая терапия с применением левофлоксацина дает положительный результат при лечении больных с гнойными раневыми процессами кожи и мягких тканей.

Левофлоксацин имеет широкий спектр антибактериальной активности, обладает хорошей переносимостью и биодоступностью, что делает данный ФХ препаратом выбора при многих хирургических заболеваниях.

Литература

1. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н., Хабиб О.Н. Левофлоксацин: перспективы в лечении сепсиса и инфекционного эндокардита (обзор литературы) // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 4.
2. Буданов С.В., Смирнова Л.Б. Левофлоксацин (Таваник) — новый хинолон III поколения. Антимикробная активность, фармакокинетика, клиническое значение // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — № 46 (5). — С. 31—38.
3. Прохорович Е.А., Силина Е.Г. Возможности клинического применения левофлоксацина // MedLinks.ru. — 2007.
4. Семенов А.Н. Лефлок (левофлоксацин): перспективы клинического применения // Мистецтво лікування.
5. Ступенчатое применение левофлоксацина при лечении больных с раневой инфекцией/ Яковлев В.П., Блатун Л.А., Митиш В.А. и др. // Consilium Medicum. — Т. 6, № 1.
6. Gary J. Noel. A review of Levofloxacin for the treatment of bacterial infections // Clin. Med.: Therapeutics. — 2009.

Статью подготовил Евгений Нагорный

дайджест

дайджест

дайджест

Пятидневный курс терапии острого пиелонефрита левофлоксацином идентичен 10-дневной терапии ципрофлоксацином

В ходе проведенного двойного слепого исследования сравнивались эффективность и безопасность левофлоксацина, применяемого 1 раз в сутки в дозе 750 мг на протяжении 5 дней, и ципрофлоксацина, применяемого 2 раза в сутки в течение 10 дней, при остром пиелонефрите. В исследовании участвовали взрослые мужчины и женщины с симптомами острого пиелонефрита, у которых диагноз подтверждался лабораторными методами. Пациенты в случайном порядке распределялись в две группы: в первой группе больные получали левофлоксацин в дозе 750 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально и дозу placebo 1 раз в сутки на протяжении 5 дней, а затем только placebo 2 раза в сутки; пациенты второй группы получали ципрофлоксацин в дозе 400 мг внутривенно или 500 мг перорально 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Эффективность оценивалась, в первую очередь, по частоте эрадикации возбудителя после завершения терапии. Также оценивались клинический ответ на лечение, безопасность и переносимость.

Модифицированный анализ в популяции пациентов (левофлоксацин — 94, ципрофлоксацин — 98), подлежащих терапии (mITT) показал, что эрадикация была достигнута у 83% больных, получавших левофлоксацин, и 80% пациентов в группе ципрофлоксацина. В популяции пациентов, у которых имелись все результаты микробиологических исследований (левофлоксацин — 80, ципрофлоксацин — 76), микробиологическая эрадикация была достигнута у 92,5% больных, получавших левофлоксацин, и у 93,4% больных в группе сравнения. Наиболее часто выделяемым уropatогеном являлась *Escherichia coli*. Резистентность ко фторхинолонам была невысокой (2,1%).

Клиническая эффективность при модифицированном анализе в популяции пациентов, подлежащих терапии, отмечалась у 86,2% больных в группе левофлоксацина по сравнению с 80,6% пациентов, получавших ципрофлоксацин. Среди пациентов, у которых имелись все результаты микробиологических исследований, соответствующие показатели составляли 92,5% и 89,5%.

Нежелательные явления, отмечавшиеся в обеих группах терапии, соответствовали описанным ранее у пациентов, получавших данные препараты. К ограничениям данного исследования относилось то, что анализировались результаты в подгруппе пациентов, выделенной из крупного исследования. Также в результате различной длительности терапии могла возникнуть систематическая ошибка не в пользу левофлоксацина.

Таким образом, в результате исследования продемонстрировано, что короткий 5-дневный курс терапии левофлоксацином в высокой дозе при остром пиелонефрите не уступает по эффективности стандартному 10-дневному курсу лечения ципрофлоксацином.

Литература

1. Klausner H.A., Brown P., Peterson J., Kaul S., Khashab M., Fisher A.C., Kahn J.B. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Sept. 18.

www.med2.ru

П.Г. Прудіус, В.В. Скомаровський, Л.Ю. Катрук, З.П. Ніжинська-Астапенко,
С.В. Геранін, Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер

Використання препарату Ксилат® у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом

Ситуацію з цукровим діабетом (ЦД) Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає як епідемію неінфекційного захворювання. Велике соціальне значення ЦД визначається не тільки швидким розвитком ускладнень, інвалідизації, але й економічним аспектом для країни в цілому.

Патогенетично декомпенсація цукрового діабету проходить такі стадії: кетоз → кетоацидоз (передкома) → кома. В основі патологічного процесу лежить дефіцит інсуліну, а вже внаслідок цього дефіциту виникають порушення у різних органах і системах, які призводять до дегідратації, розладів електролітного обміну, ацидозу, порушення роботи печінки та інших показників гомеостазу.

Дуже важливо розуміти, що діабетичний кетоацидоз розвивається внаслідок дефіциту інсуліну. Інсулін в організмі необхідний для депонування глюкози у печінці шляхом синтезу глікогену, утилізації глюкози у скелетних м'язах, синтезу білка та стимуляції ліпогенезу в жировій тканині з використанням глюкози та ліпопротеїдів. Внаслідок дефіциту інсуліну процеси глікогенолізу та глюконеогенезу призводять до гіперглікемії, посилюються протеоліз та ліполіз. Ці метаболічні процеси в результаті зумовлюють зростання рівня амінокислот та вільних жирних кислот у крові, обмін яких в умовах інсулінового дефіциту незакінчений, що призводить до накопичення кетонів тіл та розвитку метаболічного ацидозу. Водночас втрачається їх співвідношення з контрінсулярними гормонами: глюкагоном, катехоламінами, кортизоном та гормоном росту.

Активізація цих гормонів призводить до істотного дисбалансу у метаболізмі вуглеводів, жирів та білків. Надмірна кількість глюкагону спричиняє зростання глікемії та ацидозу внаслідок посилення глікогенолізу в печінці та стимуляції ліполізу без одночасного поліпшення засвоєння глюкози. Ацидоз стимулює вивільнення катехоламінів, що, в свою чергу, приводить до посиленого утворення глюкози у печінці та вивільнення жирних кислот із депо. Гіперглікемія зумовлює осмотичний посилений діурез, в результаті чого спостерігається істотна дегідратація, а також втрати Na, K, Ca, Mg, P. Осмотична поліурія спричиняє розвиток гіповолемії, внаслідок чого погіршується трофіка тканин з відповідним зростанням анаеробного гліколізу та продукції молочної кислоти, а це посилює метаболічний ацидоз.

Інфузійні препарати, що застосовуються для лікування декомпенсованого цукрового діабету, мають відповідати таким вимогам:

- поповнювати об'єм циркулюючої крові (для ліквідації гіповолемії);
- мати антикетогенні властивості;
- відновлювати водно-електролітний баланс;
- відновлювати кислотно-лужну рівновагу;
- покращувати мікроциркуляцію;
- забезпечувати дезінтоксикацію.

Усім переліченим вимогам відповідає препарат Ксилат® корпорації «Юрія-Фарм».

Ксилат® — багатокомпонентний поліфункціональний розчин, що містить ксилітол, натрію ацетат та збалансований комплекс електролітів (табл. 1).

Механізм антикетогенної дії Ксилату®:

- сприяє утворенню гліцерофосфату, тим самим зменшує кількість жирних кислот, здатних окислюватися до ацетил-КоА;
- підвищує утворення нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН), який стимулює синтез жирних кислот із ацетил-КоА, знижуючи таким чином рівень останнього;
- посилює утворення піровиноградної кислоти, яка сприяє окисленню ацетил-КоА у циклі Кребса;
- посилює глікогеноутворення у печінці, що зменшує мобілізацію жиру на периферії;
- стимулює секрецію інсуліну.

Натрію ацетат належить до залужнюючих засобів сповільненої дії, який забезпечує повільне залуження

Таблиця 1. Склад Ксилату® (на 100 мл розчину)

Компонент	Кількість
Ксиліт	5,0 г
Натрій оцтовокислий	0,260 г
Калію хлорид	0,03 г
Кальцію хлорид	0,010 г
Магнію хлорид	0,010 г
Натрію хлорид	0,6 г
Осмолярність	610 мосмоль/л
Іонний склад препарату	
Натрій-іон	134,4 ммоль/л
Калій-іон	4,0 ммоль/л
Кальцій-іон	0,9 ммоль/л
Магній-іон	1,1 ммоль/л
Хлор-іон	110,6 ммоль/л
Ацетат-іон	31,7 ммоль/л

Таблица 2. Биохимичні показники у хворих з декомпенсованим перебігом ЦД

Показник	Норма	У хворих з декомпенсованим ЦД
Гематокрит	0,4	0,56±0,09
Креатинін	до 0,124, ммоль/л	0,12±0,03, ммоль/л
Сечовина	5,12, ммоль/л	8,1±0,5, ммоль/л
Фібриноген	2,8±0,04, г/л	4,8±0,08, г/л
Калій	4,82±0,24, ммоль/л	3,4±0,2, ммоль/л
Натрій	134±1,8, ммоль/л	158,4±1,8, ммоль/л
pH	7,39±0,02	7,28±0,06

крові без різких коливань pH. Іони Na, K, Ca, Mg, Cl, що входять до складу Ксилату®, коригують водно-електролітний баланс.

Дослідження ефективності Ксилату® (загальноклінічні, біохімічні)

Під наглядом перебувало 62 хворих (32 чоловіки та 30 жінок) із ЦД 1-го та 2-го типів віком від 20 до 70 років. Найбільш частими клінічними симптомами у пацієнтів були:

- поліурія (100%);
- зниження апетиту, нудота (96%);
- блювання (72%);
- біль у животі (42%);
- головний біль (80%);
- загальна слабкість (100%);
- запаморочення (80%);
- серцебиття (78%).

Під час аналізу гемостазу відмічалася згущення крові. Кислотно-лужна рівновага у 100% хворих була порушена в бік ацидозу. Підвищення активності трансаминаз у крові спостерігалася у 53% пацієнтів (табл. 2).

Дані хворі були розподілені на дві однакові групи по 31 особі. У першій групі пацієнти отримували ізотонічний розчин натрію хлориду, тіосульфат натрію, розчин глюкози в об'ємі 400–600 мл на добу з додаванням 4% KCl, кокарбоксілазу, аскорбінову кислоту, есенціале, інші препарати відповідно до виявленої супутньої патології.

Пацієнти другої (контрольної) групи отримували інфузійну терапію з вищевказаним складом препаратів із додаванням до лікування розчину Ксилату® у дозі 5–6 мл/кг маси тіла (у середньому 400 мл на добу).

Для оцінки метаболічного ефекту лікування використовували такі біохімічні показники:

- глікемічний профіль протягом доби;
- глюкозурія;
- визначення кетонів у сечі;
- гематокрит, коагулограма;
- електроліти у крові;
- pH крові;
- креатинін, сечовина;
- аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатаміно-трансфераза (АсАТ).

При застосуванні Ксилату® у пацієнтів другої (контрольної групи) було відмічено покращення азотистого обміну, глікемічного профілю, кетонемії, pH крові, електролітного обміну, гемодинамічних показників.

Висновки

1. У другій (контрольній) групі компенсація ЦД (ліквідація кетоацидозу, нормалізація pH крові) відбулася швидше на 24–48 годин.

2. На фоні інфузії Ксилату® не відмічалася різких коливань pH та рівня глюкози у крові.

3. Використання Ксилату® в середньому зменшило ліжко-день на 2,7 дня.

4. Аналіз вартості лікування довів економічну вигоду застосування багатокомпонентного препарату Ксилат®.

Література

1. Шабалова Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний. — М.: Мед-информ, 2003.
2. Малышев В.Д. Интенсивная терапия острых водно-электролитных нарушений. — М.: Медицина, 1985.
3. Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии. — Н. Новгород: Изд. НГМА, 2000.
4. Український хіміотерапевтичний журнал. — 2008. — № 22.

дайджест

дайджест

дайджест

Обнадеживающие результаты использования «искусственной поджелудочной железы»

Результаты применения искусственной поджелудочной железы (точнее, искусственной β-клетки) были представлены на 69-й научной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA) исследователями из Санта-Барбары, Калифорния (США). Система, испытанная у четырех молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, продемонстрировала эффективность и безопасность. Прибор вводит инсулин в постоянном режиме (каждые 5 минут) соответственно результатам непрерывного измерения гликемии с помощью сенсоров. Система состоит из инсулиновой помпы с сенсором, подсоединенным к наружному компьютеру со специальным программным обеспечением. Вместо традиционных 5–10 измерений гликемии в сутки сенсор системы обеспечивает более 200 измерений в сутки.

В дополнение к получению информации об уровне глюкозы в крови прибор предоставляет информацию о направлении, в котором изменяется гликемия; у системы появляется возможность вносить коррективы в инсулинотерапию в режиме реального времени. Между определением сенсором повышения уровня глюкозы в крови и введением инсулина проходит 5 минут.

В систему встроено ограничение, защищающее от передозировки инсулина. В случае сбоя произойдет ошибка в сторону меньшей дозировки.

Исследователи обещают, что в скором времени размер системы не будет превышать параметров мобильного телефона. Сегодня «искусственная поджелудочная железа» существует в формате ноутбука.

После употребления пищи сенсор определяет повышение уровня глюкозы в крови, и система выполняет серию введенных инсулина сверх базальной потребности. Гликемия нормализуется несколько часов спустя без риска гипогликемий. Предложенная система восстанавливает нормогликемию без каких-либо вмешательств извне, причем алгоритм введения инсулина предотвращает передозировку во время гипергликемии.

«Мы ожидаем получить одобрение FDA на начало клинических испытаний в США в течение ближайших 2–3 месяцев», — сообщил глава исследовательской группы доктор Циссер.

<http://www.medscape.com>

Эскузан – эффективное средство растительного происхождения для лечения заболеваний вен

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является распространенным заболеванием, которое развивается вследствие венозной гипертензии, вызванной структурно-функциональными изменениями венозной стенки и ее клапанов. Застой крови в венах, пораженных патологическим процессом, нередко сопровождается развитием тромбоза, вследствие чего происходит закупорка сосуда и усугубление ХВН (A.N. Nicolaidis, 2000).

Результаты проведенных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что важными предрасполагающими факторами развития ХВН являются перенесенный тромбофлебит, варикозное расширение вен, травматические повреждения конечностей в прошлом (переломы), ожоги, контузии и т.д., а также ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, заболевания почек и ревматоидный артрит (O. Nelson et al., 1991; M.S. Weingarten, 2001).

Варикозное расширение вен выявляют примерно у трети женщин и мужчин (F.G. Fowkes et al., 2001). Только в США зарегистрировано около 7 млн больных с ХВН (J.K. Sapeheart, 1996). У 70–90% пациентов ХВН способствует развитию трофических язв голени и стопы (M.S. Weingarten, 2001).

Основными симптомами ХВН являются тяжесть и боль в нижних конечностях. Кроме того, у некоторых больных появляются признаки депрессии, астеноневротический синдром и др. (D. Bergqvist et al., 1999).

По данным различных авторов, у женщин развитие варикозного расширения вен в 96% случаев коррелирует с беременностью и родами. Варикозная болезнь может значительно осложнить течение беременности, родов и послеродового периода, что существенно сказывается на росте показателей материнской и перинатальной смертности. Варикозное расширение вен у беременных часто ассоциируется с развитием гестозов, фетоплацентарной недостаточностью, аномалией прикрепления плаценты и т.д. Анализ литературы показал, что у беременных с варикозным расширением вен частота возникновения гестозов составляет 14%, фетоплацентарной недостаточности с последующей хронической внутриутробной гипоксией плода — 27%, аномалий прикрепления плаценты — 14%, обвития пуповиной — 22%. Нередко отмечаются аномалии родовой деятельности (в 15% случаев — первичная слабость), кровотечения в послеродовой и ранний послеродовой периоды (18%), несвоевременное излитие околоплодных

вод (24%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (2%), послеродовой метроэндометрит (7%) (P.C. Колесникова, 1977; М.А. Репина и соавт., 1991; M. Steiner, 1991; В.А. Хараберюш и соавт., 1999).

Как отмечают Н.С. Золотухин и соавторы (2000), комплекс этиопатогенетических факторов способствует возникновению варикозной болезни в период беременности, ее прогрессированию в зависимости от сроков гестации, количества последующих беременностей и возраста женщины. Это обуславливает нарушения микроциркуляции и метаболизма в сосудистой стенке, в результате чего резко ослабляется тонус вен. Клапаны, теряя свою герметичность, не удерживают ток венозной крови, скорость которого, в свою очередь, замедляется. Из магистральных вен кровь начинает поступать в коллатерали (боковые, окольные пути оттока крови) и со временем возникает «порочный круг»: циркуляция крови в подкожных венах все более замедляется, что еще сильнее ослабляет тонус венозной стенки и приводит к появлению варикозного расширения вен с развитием венозной недостаточности. Изменения, происходящие в венозной системе, могут способствовать развитию таких опасных для жизни тромбоэмболических осложнений, как акушерский тромбоз (возникает в 15% случаев) и тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей (0,6%).

Варикозная болезнь неуклонно прогрессирует, приводя к тяжелым трофическим изменениям с последующим нарушением центральной гемодинамики и развитием сердечной недостаточности. Стойкая утрата трудоспособности пациенток в относительно молодом возрасте позволяет экспертам Всемирной организации здравоохранения относить варикозное расширение вен к социальным болезням (P.C. Колесникова, 1977; В.А. Хараберюш и соавт., 1999).

Консервативное лечение варикозного расширения вен и ХВН направлено на снижение венозного давления в варикозно-расширенных венах и улучшение кровоснабжения пораженных тканей, оно включает назначение лекарственных средств и наложение компрессионной повязки. Фармакотерапия заболеваний вен заключается в применении лекарственных средств, оказывающих гемореологическое и вентоническое действие, а при необходимости — диуретиков (при обязательном их сочетании с компрессионной терапией) и антибактериальных препаратов (при инфекционных осложнениях трофического язвенного процесса).

Актуальной проблемой является разработка и внедрение в акушерскую практику современных высокоэффективных

методов лечения и профилактики варикозной болезни и ее осложнений у беременных, рожениц и родильниц.

Ученые Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького провели исследование эффективности действия препарата Эскузан на течение варикозной болезни у женщин в период беременности и в послеродовой период (Н.С. Золотухин и соавт., 2000).

Было обследовано 80 беременных в возрасте 21–35 лет (средний возраст — $27 \pm 0,3$ года) с варикозным расширением вен в стадии компенсации (основная группа) и 30 здоровых беременных в возрасте 21–35 лет (средний возраст — $26 \pm 0,6$ года), составивших группу сравнения. Всех пациенток наблюдали со II триместра беременности по 28-е сутки послеродового периода.

Отбор женщин в основную группу производился согласно следующим критериям: жалобы на боль, зуд, ощущение тяжести и усталости в ногах в конце дня, отечность нижних конечностей, судороги икроножных мышц ночью (указанные симптомы регрессируют после ночного отдыха). При проведении клинических функциональных проб (Шварца–МакКелига–Хейердала, Броди–Троянова–Тренделенбурга, кашлевая проба Гаккенбруха–Сикара, трехжгутовая проба Барроу–Купера–Шейниса, проба Тальмана, Мейо–Претта, Дельбе–Пертеса), которые являются отрицательными в стадии компенсации, было отмечено отсутствие формирования клапанной недостаточности и нарушений проходимости венозных сосудов; на ультразвуковой доплерограмме сосудов нижних конечностей (УЗДГ): клапаны состоятельны, вены проходимы. В исследование не были включены женщины с варикозным расширением вен в стадиях суб- и декомпенсации с трофическими нарушениями (дерматит, экзема, индуративный отек, язва), а также с тромбозами в анамнезе.

Пациентки основной группы были разделены на подгруппы: 40 пациенток 1-й подгруппы получали Эскузан в течение 2 месяцев с переходом на поддерживающую дозу накануне родов и в течение 1 месяца после них; 40 пациенток 2-й подгруппы (контрольной) получали по 1 таблетке 0,5 г глюкозы в день.

Эскузан изготавливают из экстракта семян конского каштана *Aesculus hippocastanum*, активным веществом которого является эсцин. Он оказывает выраженное вено-тоническое, противовоспалительное и противоотечное действия при заболеваниях вен. В результате проведенных клинических исследований выявлена эффективность эсцина, сопоставимая с таковой при компрессионной терапии. Благодаря противовоспалительному и противоотечному действию эсцин назначают в послеоперационный период для уменьшения выраженности симптомов воспаления и отека. Фармакологическое действие эсцина оказывает за счет нормализации транспорта ионов через клеточные мембраны венозной стенки, стимулируя при этом образование вено-тонического простагландина F₂, подавление сосудорасширяющих эффектов гистамина и 5-гидрокситриптамина, угнетение катаболизма тканевых мукополисахаридов и т.д. (C.R. Sirtori, 2001). Эсцин хорошо переносится пациентами. Он особенно эффективен у больных с начальными стадиями варикозного расширения вен, когда гладкомышечные клетки еще не утратили способность активно реагировать на воздействие эсцина путем сокращения своих волокон (F. Brunner et al., 2001).

Эсцин оказывает выраженное антиоксидантное действие и благоприятно влияет на структурно-функциональные свойства важнейших белков соединительной ткани, входящих в состав венозной стенки, — коллагена и эластина,



краплі Ескузан

*Нова сторінка
в житті ваших ніг*

- Хронічна венозна недостатність
- Набряки й судоми в литкових м'язах
- Варикозне розширення вен
- Біль і відчуття тяжкості в ногах

обеспечивающих надлежащую эластичность венозных сосудов (Supplement Watch, 2001, www.supplementwatch.com).

Максимальный венотонический эффект Эскузана соответствует активности серотонина и дигидроэрготамина. Обладая сильным венотонизирующим действием, он способен разорвать сформированную положительную обратную связь, восстанавливая нормальную гемоциркуляцию в венозных сосудах и предотвращая развитие декомпенсации заболевания. Антикоагулянтное и антиагрегантное действие препарата делают его применение эффективным для профилактики тромбозов. Наличие противовоспалительного, противоотечного, капиллярорезистентного эффектов, способности уменьшать проницаемость плазмолимфатического барьера обеспечивают быстрое устранение клинической симптоматики (Н.С. Золотухин и соавт., 2000).

Стимулирующее влияние Эскузана на мозговое кровообращение наряду с выявленным антигипертензивным действием позволяет рекомендовать назначение препарата при беременности, осложненной токсикодисциркуляторной энцефалопатией. Имеющиеся сообщения (Т.Л. Киселева, 1995; В.А. Хараберюш и соавт., 1999) о гипохолестеринемическом, противосклеротическом и антимикробном эффектах Эскузана свидетельствуют о целесообразности его назначения в комплексном лечении трофических нарушений.

Как показали результаты исследования Н.С. Золотухина и его коллег (2000), у беременных с варикозным расширением вен в стадии компенсации по сравнению со здоровыми беременными отмечено: укорочение времени рекальцификации плазмы; повышение толерантности плазмы к гепарину; снижение концентрации фибриногена; уменьшение гепаринового времени по Сирмаи; снижение фибринолитической активности крови; снижение активности антитромбина III ($p < 0,5$, $p < 0,05$); недостоверное увеличение протромбинового индекса и увеличение времени кровотечения ($p > 0,5$).

Указанные нарушения свидетельствуют о развивающемся процессе внутрисосудистого свертывания с повышением риска развития тромбоза и тромбоэмболии и подтверждают наличие локального тромбоза при варикозной болезни. Эти же нарушения могут приводить к развитию кровотечения в ранний послеродовой период. Изменения в системе гемостаза наблюдаются даже при бессимптомном течении варикозной болезни и определяются как локальный синдром внутрисосудистого свертывания крови. Снижение активности антитромбина III, как и развитие тромбоцитопатии, свидетельствует об активации тромбина и развитии синдрома внутрисосудистого свертывания крови, что определяется как доклинический признак предтромботического состояния организма.

В процессе исследования отмечено, что у беременных, которые принимали Эскузан, показатели свертывающей системы крови за 2 недели до родов и на 8-е сутки послеродового периода были близки к таковым у здоровых беременных и родильниц, что подтверждает антикоагулянтную активность препарата.

У пациенток контрольной подгруппы не отмечена положительная динамика со стороны показателей системы гемостаза. Достоверное ($p < 0,05$, $p < 0,01$) укорочение времени рекальцификации плазмы, повышение толерантности плазмы к гепарину, увеличение протромбинового индекса, снижение содержания антитромбина у пациенток 1-й подгруппы в сравнении с пациентками 2-й подгруппы свидетельствуют о высоком риске развития тромботических осложнений.

По результатам динамической оценки результатов клинических функциональных проб, УЗИ сосудов нижних

конечностей не выявлено отрицательной динамики (перехода в более тяжелую стадию) в течении варикозной болезни ни у одной пациентки.

Регрессирование клинических симптомов (исчезновение боли, отеков, уменьшение количества варикозных узлов, снижение степени их напряженности) отмечалось у 97,5% пациенток, получавших Эскузан, по сравнению с отсутствием улучшения или ухудшением у 100% женщин контрольной подгруппы, что свидетельствует о сильном венотоническом эффекте Эскузана.

У беременных женщин, принимавших Эскузан, не было отмечено ни одного случая осложнений варикозной болезни, в то время как в контрольной подгруппе у 1 пациентки (2,5%) в послеродовой период был выявлен тромбоз глубоких вен голени. Осложнения беременности отмечены соответственно в 15% и 61% случаев; течение родов и послеродового периода у всех женщин, принимавших Эскузан, было физиологическим; в контрольной подгруппе в 7,5% случаев отмечена слабость родовой деятельности.

Таким образом, наиболее эффективными средствами для лечения и профилактики варикозного расширения вен и его осложнений у беременных и родильниц являются препараты растительного происхождения в связи с отсутствием тератогенного и эмбриотоксического эффектов, а также узким спектром побочных эффектов. Этим требованиям соответствует препарат-венотоник Эскузан, содержащий экстракт семян конского каштана в качестве действующего вещества, способный значительно улучшать состояние венозной стенки в совокупности с нормализацией гемостатического потенциала организма.

В настоящее время фармацевтическое предприятие «Фарма Вернигерод» (Германия) выпускает препарат в виде капель — Эскузан капли для приема внутрь. В 1 г препарата Эскузан капли содержится 41,67 мг экстракта семян конского каштана, стандартизованного по эсцину. Кроме того, в состав лекарственного средства входят флавоноиды (соединения, близкие по химической структуре к рутину), сапонины и другие фармакологически активные вещества.

Эскузан капли оказывают выраженное венотоническое, противовоспалительное и противоотечное действие. Препарат характеризуется оптимальным соотношением эффективности и безопасности и может быть использован для лечения больных с варикозным расширением вен, геморроем, ХВН, трофической язвой голени и стопы, а также после хирургического вмешательства по поводу варикозного расширения вен.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ХВН — достаточно серьезное заболевание, последствиями которого являются прогрессирующие нарушения трофики мягких тканей голени, быстро претерпевающие эволюцию от поверхностной гиперпигментации до обширных и глубоких трофических язв. Наряду с местными осложнениями ХВН может приводить к дистанционным расстройствам. Так, в результате депонирования больших объемов крови в венах нижних конечностей уменьшается объем циркулирующей крови, следствием чего является развитие синдрома «недогрузки» сердца, проявляющегося снижением толерантности к физической и умственной нагрузке (В.Ю. Богачев, 2010).

Поэтому больные с ХВН нуждаются в как можно более раннем начале комплексного лечения, рационально сочетающего хирургические и терапевтические методы.

Основу фармакотерапии ХВН на всех стадиях составляет применение флебопротекторов, одним из первых и наиболее эффективных среди которых является Эскузан.

Материал подготовила В. Пригожая.



А.Л. Красновский, С.П. Григорьев, Р.М. Алехина, Е.С. Короткова,
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, кафедра внутренних болезней МБФ, г. Москва, Россия

Неревматические миокардиты

Клиническое и морфологическое определение миокардита, заключенное в названии, ясно и логично: «воспаление миокарда». В воспалительный процесс могут вовлекаться кардиомиоциты, интерстиций, сосуды сердца и перикард. Однако, несмотря на богатую историю изучения этого распространенного заболевания и кажущуюся простоту формулировки, дебаты по определению, классификации, диагностике и лечению миокардитов продолжаются и по сей день [4, 7]. Описано множество этиологических факторов, быстро эволюционируют представления о патогенезе миокардитов, тем не менее, опубликованы лишь единичные национальные руководства, посвященные специфическим аспектам ведения больных [3, 8, 11], а международных согласительных документов по диагностике и лечению миокардитов до сих пор нет [4]. Цель настоящего обзора — представить современные взгляды на неревматический (в первую очередь — инфекционный, вирусный) миокардит в разрезе интересов практического врача. В первой части освещаются определение, эпидемиология, этиология, классификация и диагностика миокардитов.

Определение

В термин «миокардит» в разное время вкладывался разный смысл. Ввел его в 1837 году S. Sobernheim, который подразумевал воспалительные и дегенеративные изменения сердца. В 1899 году A. Feidler описал «изолированный идиопатический интерстициальный миокардит». Долгое время миокардитами называли все неклапанные заболевания сердца. Значительный прогресс в изучении заболевания был достигнут, когда в начале XX века из группы миокардитов была выделена коронарная болезнь сердца (J. Herrick). Заслугой русского кардиолога Г.Ф. Ланга было введение термина «миокардиодистрофия» и выделение этой патологии из группы миокардитов. В 1930-е годы White предложил термином «миокардит» называть только истинное воспаление миокарда. O. Saphir разработал одну из первых классификаций миокардитов, базирующуюся на этиологическом принципе. В 1948 году G. Burch и T. Ray подробно описали клиническую картину миокардита и указали на различный прогноз острого и хронического процесса [7, 14, 21]. Новые клинико-лабораторные и инструментальные методы (в том числе вошедшая с 1960-х годов в клиническую практику прижизненная биопсия миокарда) позволили в значительной мере

объективизировать понятие «миокардит» и дать ему детальную морфологическую, иммунологическую и гистохимическую характеристики [14].

Согласно современным представлениям миокардит — воспалительное заболевание мышцы сердца, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических, аутоиммунных заболеваниях и трансплантации сердца [13]. Следует иметь в виду, что перифокальное демаркационное воспаление, развивающееся вокруг инфаркта миокарда, опухолевых метастазов, травматических повреждений миокарда, не входит в понятие «миокардит», поскольку не является нозологической формой [14].

Специальная комиссия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного общества и Федерации кардиологов (ISFC, в настоящее время — Всемирная федерация кардиологов [ВФК — WHF]) в 1995 году ввела изменения в классификацию заболеваний миокарда. Исходно кардиомиопатиями называли группу заболеваний неизвестной этиологии, сопровождающихся дисфункцией миокарда. С развитием знаний об этиопатогенезе границы между «кардиомиопатиями» в узком смысле и специфическими заболеваниями миокарда стали стираться. В настоящее время термин «кардиомиопатии» часто используется как обобщающий для определения заболеваний миокарда с его дисфункцией. В основе классификации ВОЗ/ВФК лежит разделение кардиомиопатий по этиологическому (специфические кардиомиопатии) или патофизиологическому принципу (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная). Среди специфических кардиомиопатий выделяют гипертензивную, ишемическую, кардиомиопатию при системных заболеваниях, воспалительную и др. [15, 24, 25]. Воспалительная кардиомиопатия определяется как миокардит, сопровождающийся дисфункцией сердца [9, 10, 15, 21, 25]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ/ВФК диагноз миокардита устанавливается на основании гистологических, иммунологических и иммуногистохимических данных; выделяют аутоиммунный, инфекционный и идиопатический подтипы миокардита [25].

К настоящему времени накоплено достаточно данных, позволяющих утверждать, что в большом проценте случаев «идиопатической» дилатационной кардиомиопатии

первопричиной является миокардит [9, 10]. При наличии дилатации сердца предлагается использовать следующую номенклатуру. Персистенция вируса (доказанное присутствие вирусной РНК или ДНК) в миокарде дилатированного сердца определяется как «вирусная кардиомиопатия». Если при этом имеются признаки воспаления миокарда, такое состояние называется «воспалительная вирусная кардиомиопатия». Воспаление миокарда при отсутствии вирусных РНК и ДНК предлагается называть «аутореактивный миокардит» [15].

Эпидемиология

Истинную распространенность легких форм миокардита трудно установить, поскольку большинство случаев разрешается без длительной клинической картины. Доказательства миокардита выявляют по результатам 1–9% рутинных аутопсий и до 20% случаев необъяснимой внезапной смерти в молодом возрасте [13]. Среди военнослужащих при различных инфекционных заболеваниях частота выявления бессимптомных отклонений на электрокардиограмме (ЭКГ) составила 1,2%. Во время эпидемий гриппа признаки миокардита отмечаются в 7,7% случаев. В проспективном исследовании (Швеция), включившем 2310 последовательно поступавших в инфекционную больницу пациентов, электрокардиографические признаки миокардита отмечались у 8% больных. В целом, у 5% людей, переносящих вирусные заболевания, можно выявить симптомы или объективные данные, подтверждающие «заинтересованность» миокарда. Оценить заболеваемость миокардитом невирусной этиологии еще сложнее [22].

Этиология миокардитов

К причинам миокардита относятся инфекционные и системные заболевания, прием ряда лекарственных препаратов, воздействие токсинов, физических и химических факторов (табл. 1).

Почти в 50% случаев причиной миокардита являются возбудители инфекционных заболеваний [1]. Вызвать миокардит может практически любой инфекционный агент [21]. В качестве прототипа патологического процесса в фундаментальных исследованиях выступает вирусный миокардит [4]. Считается, что самой частой причиной миокардитов в Европе и Северной Америке являются вирусные инфекции. В качестве доказательства этого положения приводится нарастание титра специфических противовирусных антител у больных с признаками миокардита, идентификация вирусного генома в биоптатах миокарда [15]. Так, в исследовании Vikerfors и соавторов IgM к энтеровирусам выявлялись более чем у 50% больных миокардитами; Frisk и коллеги показали аналогичную частоту выявления IgM к вирусам Коксаки группы В. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусный генетический материал определялся в биоптатах миокарда 26 из 38 страдавших острым миокардитом детей: у 15 больных — аденовирусы, в 8 случаях — энтеровирусы, в 2 — вирус простого герпеса, в одном — цитомегаловирус (Martin и соавт.) [21]. При исследовании биоптатов миокарда 624 больных с гистологически подтвержденным миокардитом (Bowles и соавт.) ПЦР выявила вирусы (аденовирусы, энтеровирусы и цитомегаловирусы с убывающей частотой) в 239 случаях [4]. В литературе описано обнаружение в ткани миокарда также геномов парвовируса В19, вирусов гриппа, гепатита С. Однако нельзя

утверждать, что эти данные безусловно доказывают причинно-следственную связь между наличием вирусной инфекции и развитием миокардита [15]. При аутопсии инфицированных ВИЧ миокардит определяется более чем в 50%. В этих случаях этиологическим фактором могут служить сам ВИЧ, применяемые для лечения противовирусные препараты, суперинфекция [2].

В 1950–1990-е годы наиболее частой причиной вирусных миокардитов были вирусы Коксаки группы В, с конца 1990-х при ПЦР биоптатов миокарда стали лидировать аденовирусы, в последние 5 лет — парвовирус В19 [2, 20, 26]. В четверти случаев позитивной на вирусы ПЦР в ткани миокарда определяется два и более различных возбудителя. Существуют определенные географические различия в этиологии вирусных миокардитов. Так, в сообщениях из Японии чаще всего фигурирует вирус гепатита С, в то время как в Германии — парвовирус В19 [4].

Бактерии также могут вызывать миокардит. В 8% случаев болезни Лайма (вызывается спирохетой *Borrelia burgdorferi*) выявляются признаки миокардита. В связи с тропностью возбудителя к проводящей системе миокарда [5, 22] характерно развитие атриовентрикулярной (АВ) блокады различной степени; кардиомегалия и левожелудочковая недостаточность редки. По данным Lewes и соавторов, у трети больных острой микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) инфекцией отмечались изменения ЭКГ. Подтверждение активной микоплазменной инфекции находили у 6% страдавших миокардитом военнослужащих. Хламидии также могут вызывать миокардит, особенно у маленьких детей, часто с летальным исходом. Описано несколько случаев миокардитов при инфекции *C. pneumoniae*; вызванные этим возбудителем респираторные инфекции определялись при внезапной смерти у молодых спортсменов. Инфекции, вызываемые *Chlamydia psittaci*, сопровождаются миокардитами в 5–15% случаев, вовлечение перикарда при орнитозе встречается еще чаще [21]. Миокардиты могут быть вызваны стрептококками (ревматогенными и неревматогенными штаммами), стафилококками, менингококками, дифтерийной палочкой и другими бактериями.

Для инфекций, вызываемых риккетсиями (например, пятнистая лихорадка Скалистых гор, Цуцугамуши), характерен васкулит, хотя возможно и вовлечение миокарда. Во многих странах Центральной и Южной Америки частой причиной миокардитов выступает *Trypanosoma cruzi* (возбудитель болезни Чагаса). Токсоплазмы представляют проблему у больных, перенесших трансплантацию сердца, а также у больных ВИЧ. Миокардит может быть вызван паразитами, например трихинеллами, имеющими сродство к поперечно-полосатым мышцам, в частности, к мышце сердца [22].

Реакция гиперчувствительности на прием лекарственных препаратов и системные гиперэозинофильные синдромы могут приводить к развитию специфического миокардита, который обычно разрешается после отмены причинного фактора, хотя иногда требуется назначение глюкокортикостероидов. Ряд препаратов (антибиотики, антиконвульсанты, антипсихотические средства, вакцины) вызывают гиперсенситивный миокардит. Для эозинофильного миокардита характерна преимущественно эозинофильная инфильтрация миокарда, что может отмечаться при системных (например, гиперэозинофильный синдром, синдром Черджа–Стросс, эндокардит Леффлера), онкологических и паразитарных (протозойные,

Таблица 1. Причины миокардитов (частые причины выделены полужирным шрифтом) [7, 22]

Инфекционные	Вирусы	Аденовирусы, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гриппа, вирусы Коксаки, парвовирус B19, респираторный синцитиальный вирус, цитомегаловирус ЕCHO-вирусы, арбовирусы (лихорадка Денге, желтая лихорадка), аренавирусы (лихорадка Ласса), вирус <i>varicella-zoster</i> , вирус бешенства, вирус гепатита В, вирус кори, вирус краснухи, вирус натуральной оспы, вирус осповакцины, вирус полиомиелита, вирус энцефаломиокардита, вирус эпидемического паротита, вирусы герпеса, вирусы Хуни, коронавирусы
	Бактерии	<i>Brucella</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Clostridia</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Gonococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Listeria</i> , <i>Meningococcus</i> , <i>Mycobacteria</i> (tuberculosis, avium-intracellulare, leprae), <i>Mycoplasma</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Tropheryma whippelii</i> (болезнь Уиппла)
	Грибы	<i>Actinomyces</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Candida</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucor</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Sporothrix</i>
	Риккетсии	<i>Coxiella burnetti</i> (лихорадка Q), <i>Rickettsia typhi</i> (эндемический блошиный тиф), <i>Rickettsia rickettsii</i> (пятнистая лихорадка Скалистых гор), <i>Rickettsia tsutsugamushi</i> (цуцугамуши)
	Спирохеты	<i>Borrelia burgdorferi</i> (болезнь Лайма) <i>Leptospira</i> , <i>Treponema pallidum</i> (сифилис)
	Гельминты	Свиной цепень (цистицеркоз), токсокары (висцеральная форма – синдром larva migrans), трихинеллы, шистосомы, эхинококки
	Простейшие	<i>Entamoeba</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
Лекарственные препараты	Кардиотоксические препараты	Амфетамины, антиретровирусные препараты (диданозин, зальцитабин, зидовудин), антрациклины (особенно доксорубин – адриамин), катехоламины, кокаин, интерлейкин-2, циклофосфамид Интерферон-α, литий, парацетамол, тироксин, фторурацил, хлорохин, эметин
	Препараты, вызывающие миокардит по механизму гиперчувствительности	Добутамин, гидрохлортиазид, кокаин, метилдофа, пенициллины, сульфаниламиды (сульфадиазин, сульфаметоксозол), трициклические антидепрессанты, фенотиазины, цефалоспорины Аллопуринол, аминокислоты, амфотерицин В, ацетазоламид, вакцина против натуральной оспы, диклофенак, дифенгидрамин, изониазид, индометацин, карбамазепин, клозапин, колхицин, лидокаин, метилendioксиамфетамин, метисергид, монтеукаст, оксифенбутазон, пентетротид, прокаинамид, противостолбнячная вакцина, ранитидин, резерпин, спиронолактон, стрептомицин, тетрациклин, тримето-прим, трипеленамин, фенилбутазон, фениндион, фениитоин, фуросемид, хлорталидон, цефалотин, эфедрин
Токсины		Мышьяк, угарный газ, соединения меди, железа, свинца, ртути, фосфора, керосин, яды змей, пауков, ос
Заболевания, при которых в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы		Болезнь Кавасаки, болезнь Крона, гигантоклеточный миокардит, неспецифический язвенный колит, послеродовая кардиомиопатия, реакция отторжения пересаженного сердца, саркоидоз, системная красная волчанка <i>Myasthenia gravis</i> , артерииты (гигантоклеточный, Такаясу и др.), болезнь Аддисона–Бирмера, большая β-талассемия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, криоглобулинемия, полимиозит, ревматоидный артрит, сахарный диабет, синдром Черджа–Стросс, синдром Шегрена, склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани, тимомы, тиреоидит Хашимото, узелковый полиартериит, феохромоцитома
Другие причины		Гипотермия, гипертермия, ионизирующее излучение, эозинофильный миокардит

гельминтозы) заболеваниях. Некротизирующий эозинофильный миокардит — злокачественная форма эозинофильного миокардита с острым началом и высокой летальностью [2, 28].

Относительно редким вариантом заболевания является гигантоклеточный миокардит, который развивается преимущественно у людей молодого и среднего возраста, быстро прогрессирует и заканчивается, как правило, летально. Считают, что гигантоклеточный миокардит — это аутоиммунное заболевание, вызванное нарушением функции Т-лимфоцитов. Сообщалось о случаях гигантоклеточного миокардита при тимоме, системной красной волчанке, тиреотоксикозе. Предполагалась его связь с туберкулезом, саркоидозом и сифилисом, однако эти гипотезы остаются неподтвержденными. Точная диагностика гигантоклеточного миокардита возможна только при морфологическом исследовании миокарда [2, 17, 28].

Патогенез инфекционных миокардитов

Выделяют три основных механизма поражения миокарда возбудителями инфекционных заболеваний: непосредственная инвазия в миокард, продукция токсинов (например, при дифтерии), а также иммуноопосредованное повреждение [7]. Современные представления о патогенезе и естественном течении миокардитов базируются, главным образом, на результатах экспериментальных исследований на мышах. Считается, что патологический процесс проходит три фазы, которые могут накладываться друг на друга (рис. 1). Каждой фазе свойственны определенные особенности патогенеза, определяющие различные подходы к диагностике и лечению. Данная модель

предложена для описания вирусных миокардитов, однако как минимум еще один инфекционный агент — *Trypanosoma cruzi* — после фазы повреждения индуцирует аутоиммунный ответ с развитием дилатационной кардиомиопатии. Таким образом, хотя сегодня нет достаточного количества экспериментальных данных, вполне возможно, что трехфазную схему патогенеза воспалительной кардиомиопатии можно экстраполировать на другие инфекционные и неинфекционные (системные заболевания, токсины) этиологические факторы [5, 10, 15, 22].

Первая фаза в большинстве случаев связана с прямым повреждающим действием инфекционных агентов (в первую очередь, вирусов) на миокард. За редким исключением (фульминантный миокардит) симптомы сердечной недостаточности на данном этапе отсутствуют, фаза начального повреждения часто проходит незамеченной. Участвующие в этом процессе лимфоциты (CD4+ и CD8+), продукты лимфоцитов, стимулирующие апоптоз (перфорины, сериновые эстеразы), различные цитокины оказывают двойной эффект: клиренс патогенов и повреждение миокарда. Если развивается эффективный иммунный ответ, приводящий к элиминации этиологического фактора с последующей инактивацией Т-лимфоцитов и цитокинов, происходит полное выздоровление.

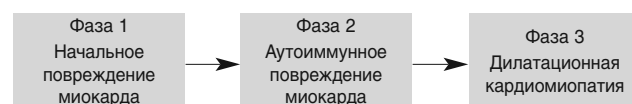


Рис. 1. Три фазы течения миокардита

Такие факторы, как молекулярная мимикрия инфекционных антигенов, продукция перекрестно-реагирующих антител, избыточное высвобождение аутоантигенов в результате некроза кардиомиоцитов, а также патологическая экспрессия внутриклеточных компонентов на клеточной мембране способствуют нарушению естественной иммунологической толерантности и переходу процесса во вторую фазу — аутоиммунного повреждения миокарда. Описано множество аутоантител к антигенам миокарда (табл. 2), наличие которых в сыворотке коррелирует с выраженностью воспалительных изменений в миокарде. Аутоантитела, образуя комплексы с миокардиальными антигенами, способны индуцировать клеточную или комплементопосредованную цитотоксичность. Однако по современным представлениям антитела к миокардиальным антигенам не играют существенной роли в патогенезе миокардитов, а более важны как свидетельство в пользу поражения миокарда и указание на тенденцию к аутоиммунному ответу. Клеточное звено иммунитета также активно вовлекается в аутоагрессию (CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и продуцируемые ими цитокины).

Определенную роль в прогрессирующем повреждении миокарда в ряде случаев играет персистирующая латентная вирусная инфекция, периодически входящая в фазу репликации. Персистенция вирусов в миокарде значительно ухудшает прогноз заболевания (риск ранней внезапной смерти, необходимость трансплантации сердца).

В третью фазу, когда инфекционный процесс и иммунный ответ прошли, заболевание принимает черты,

характерные для идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Выделение этих трех фаз на практике не всегда возможно, так как хронологически они могут пересекаться, а первая и вторая фазы могут повториться при уже сформировавшейся дилатации камер и дисфункции миокарда [9, 10, 15].

Классификация миокардитов

С 1995 года действует Международная статистическая классификация болезней (МКБ-10), которая подразделяет все заболевания сердечной мышцы на миокардиты и кардиомиопатии. Острые воспалительные процессы в мышце сердца в этой классификации указаны как миокардиты, а хронические, в том числе воспалительного генеза, названы кардиомиопатиями. По МКБ-10 различным формам миокардита соответствуют следующие коды: I40 (острый миокардит), I40.0 (инфекционный миокардит), I40.1 (изолированный миокардит), I40.8 (другие виды острого миокардита), I40.9 (острый миокардит неуточненный), I41 (миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках), I41.0 (миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках), I41.1 (миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках), I41.2 (миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках), I41.8 (миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках), I42 (кардиомиопатия), I42.8 (другие кардиомиопатии), I43 (кардиомиопатия при болезнях,

Таблица 2. Аутоантитела, обнаруживаемые при миокардитах [7]

Антиген	Антитела	Перекрестная реактивность	Эффекты
Актин	Anti-actin		
Ацетилхолиновые рецепторы	Anti-Ach		Брадикардия ¹
Аконитатгидратаза	Anti-AH		Нарушение энергетического метаболизма ¹
Пируваткиназа	Anti-PK		
Дигидролипоамиддегидрогеназа	Anti-DLD		
Креатинфосфокиназа	Anti-CK		
Аденинуклеотидный транслокатор (ANT)	Anti-ANT	Энтеровирусы ¹	Нарушение энергетического метаболизма
β_1 -Адренорецепторы	Anti- β_1	Энтеровирусы ¹	Положительный хронотропный ² ; отрицательный инотропный ¹
Кальциевые каналы	Anti-Ca ²⁺	ANT ¹ , Энтеровирусы ¹	
Карнитин	Anti-carnitin		
Антигены проводящей системы	Anti-sinus, Anti-AV node, Anti-Purkinje		Нарушения проводимости ¹
Десмин	Anti-desmin		
Белки теплового шока, виментин	Anti-hsp60, Anti-hsp70, Anti-vimentin	Множественная	
Ламинин	Anti-laminin		
Антигены митохондрий/микросом	AMA	Множественная ²	Ингибирование саркозиндегидрогеназы
Миолема	AMLA	Энтеровирусы ²	Лизис ²
Миозин	Anti-myosin	Энтеровирусы ¹	Отрицательный инотропный ¹
НАД дегидрогеназа	Anti-NADD		Нарушение энергетического метаболизма ¹
Убихинол:цитохром-с-редуктаза	Anti-UCR		
Ядерные антигены	ANA (антиядерные)		Стимулируемая иммунными комплексами дегрануляция нейтрофилов ¹ , АВ-блокады
Экстрагируемые ядерные антигены (ENA): Ro/SS-A и La/SS-B	Anti-SSA, Anti-SSB		
Нейтрофильный цитоплазматический антиген	ANCA		
Сарколема	ASA	Энтеровирусы ²	Лизис ²
Ca-АТФаза саркоплазматического ретикулула	Anti-cardiac SR-Ca ²⁺ -ATPase		Метаболические взаимодействия

Примечания: ¹ – предположительно; ² – доказано экспериментально.

Таблица 3. Клиническая классификация миокардитов (Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич, Ф.Н. Палеев, 2002) [12]

Классификационный признак		Варианты
Этиологическая характеристика и патогенетические варианты	Инфекционно-иммунный и инфекционный	Вирусные (вирусы Коксаки, гриппа, ЕСНО, ВИЧ и др.), бактериальные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.), при инфекционном эндокардите, спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф), риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка Q), паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез), грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)
	Аутоиммунный	Лекарственные, сывороточные, нутритивные, при системных заболеваниях соединительной ткани, при бронхиальной астме, при синдроме Лайелла, при синдроме Гудпасчера, ожоговые, трансплантационные
	Токсикоиммунный	Тиреотоксические, уремические, алкогольные
Патогенетическая фаза		Инфекционно-токсическая, аутоиммунная, дистрофическая, миокардиосклеротическая
Распространенность		Очаговые, диффузные
Клинические варианты		Псевдокоронарный, декомпенсационный, псевдоклапанный, аритмический, тромбоэмболический, смешанный, малосимптомный
Варианты течения миокардита		Острый миокардит легкого течения, острый миокардит тяжелого течения, миокардит рецидивирующий, хронический миокардит

классифицированных в других рубриках), I43.0 (кардиомиопатия при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках), I43.8 (кардиомиопатия при других болезнях, классифицированных в других рубриках), I51.4 (миокардит неуточненный), I52.0 (другие поражения сердца при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках), I52.1 (другие поражения сердца при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках), I98.1 (поражение сердечно-сосудистой системы при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках).

Статистическая классификация болезней является только перечислением заболеваний миокарда и не касается вопросов патогенеза, клинического течения, стадий и осложнений. В таблице 3 представлена развернутая клиническая классификация миокардитов (Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич, Ф.Н. Палеев, 2002), которая подразделяет воспалительные заболевания миокарда согласно этиологической характеристике, патогенетическим вариантам, распространенности поражения мышцы сердца, течению заболевания и клиническим вариантам [12].

В 1991 году Е.В. Liberman и соавторы на основании анализа клинической картины, течения миокардита и результатов гистологического исследования биоптатов миокарда 348 пациентов предложили клинко-патологическую классификацию миокардитов (табл. 4). Согласно этой классификации выделяется четыре категории миокардитов: фульминантный, острый, хронический активный и хронический персистирующий.

Фульминантный миокардит начинается с клиники вирусной инфекции, на фоне которой внезапно развивается тяжелая сердечная недостаточность. Заболевание заканчивается или летальным исходом, или полным выздоровлением в течение месяца. Гистологически выявляется активная воспалительная инфильтрация, распространенные некрозы кардиомиоцитов и кровоизлияния.

Клиника острого миокардита разворачивается постепенно с медленным обратным развитием патологического процесса, длительно сохраняется умеренная/тяжелая сердечная недостаточность. У некоторых больных в исходе формируется дилатационная кардиомиопатия. Гистологически выявляется воспалительная инфильтрация с менее выраженными некрозами.

Таблица 4. Клинко-патологическая классификация миокардитов (Liberman и соавт.) [1]

Категория миокардита	Начало заболевания	Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем при поступлении	Гистологическая картина при исследовании биоптатов миокарда	Исходы	Эффективность иммунодепрессантов
Фульминантный	Острейшее	Шок, отек легких	Распространенная воспалительная инфильтрация, распространенные некрозы и кровоизлияния	Выздоровление с полным восстановлением функции левого желудочка или смерть	Отсутствие эффекта или ухудшение состояния
Острый	Внезапное, короткий анамнез	Остро развившаяся застойная сердечная недостаточность	Воспалительная инфильтрация, рассеянные очаги некроза	Частичное выздоровление с остаточной левожелудочковой недостаточностью; формирование дилатационной кардиомиопатии	Возможен положительный эффект
Хронический активный	Постепенное	Застойная сердечная недостаточность	Воспалительная инфильтрация	Частичное выздоровление с остаточной левожелудочковой недостаточностью; формирование дилатационной кардиомиопатии	Возможен преходящий положительный эффект
Хронический персистирующий	Неспецифическое, часто незаметное	Нормальный	Воспалительная инфильтрация	Нормальная функция миокарда	Отсутствие эффекта

Хронический активный миокардит развивается исподволь и приводит к формированию дилатационной кардиомиопатии, тяжелой сердечной недостаточности. Микроскопически по сравнению с фульминантным и острым миокардитом отмечаются значительно менее выраженные воспалительная инфильтрация и некрозы.

Хронический персистирующий вариант не имеет специфических симптомов, сердечной недостаточности может не быть, либо она проявляется очень незначительно. Гистологически отмечается персистирующая воспалительная инфильтрация [1].

Морфологические классификации миокардитов (по результатам гистологического исследования биоптатов миокарда) представлены в разделе «Эндомиокардиальная биопсия».

Диагностика миокардитов

Клиническая картина

Клинические проявления и течение миокардитов чрезвычайно разнообразны. В одних случаях это бессимптомные изменения ЭКГ, в других — постепенное развитие хронической сердечной недостаточности с дилатацией полостей сердца. Возможно фульминантное течение: клиника острой сердечной недостаточности вплоть до кардиогенного шока при нормальных или увеличенных размерах сердца. Нередко возникновение аритмий (суправентрикулярных и желудочковых, в том числе жизнеугрожающих), нарушений проводимости (вплоть до полной поперечной блокады). Первым и единственным проявлением миокардита может быть внезапная сердечная смерть (самая частая причина у больных моложе 40 лет). В 60% случаев диагностированных миокардитов заболевание начинается с гриппоподобной симптоматики. Необходимо помнить об инфарктоподобном варианте течения миокардита. Таким образом, миокардит должен фигурировать в дифференциально-диагностическом ряду при многих кардиологических синдромах. Клиническая картина у конкретного больного зависит от ряда факторов, таких как этиология миокардита, возраст, пол, иммунореактивность и генетические особенности пациента [2, 4, 15, 21].

По всей видимости, большинство случаев миокардита протекает бессимптомно, такие больные не попадают в поле зрения врачей. По данным секционных исследований частота миокардита среди погибших от травматических повреждений людей составила 2,2%; в общем, при вскрытии умерших от разных причин миокардит выявлялся в 0,11–9% случаев. Учитывая приведенные данные, высокую частоту выявления изменений на ЭКГ у практически здоровых лиц, а также высокую распространенность кардиотропных вирусов, можно предполагать, что в каждый конкретный момент достаточно большой процент не предъявляющих никаких жалоб людей переносит миокардит [14, 22].

Миокардит следует подозревать во всех случаях необъяснимых сердечной недостаточности, тахикардии и аритмии, особенно когда рутинные методы кардиологического обследования не выявляют причину. Анамнестические указания на недавно перенесенную вирусную инфекцию или гриппоподобные симптомы в начале заболевания, изменения на ЭКГ, лейкоцитоз, умеренное повышение уровня КФК-МВ и тропонинов повышают вероятность миокардита и требуют проведения дополнительных методов исследования [14, 22].

Острый миокардит зачастую развивается параллельно или через несколько недель после перенесенного инфекционного заболевания. В исследовании Myocarditis Treatment Trial (MTT) до 50% больных миокардитами указывали на недавно перенесенную инфекцию верхних дыхательных путей или кишечную вирусную инфекцию, в 89% заболевание началось с характерного для вирусных инфекций продромального периода. При поступлении больные предъявляют жалобы на слабость, головокружение, кашель, одышку, лихорадку, рвоту, диарею, миалгии и другие характерные для респираторных и кишечных вирусных инфекций симптомы [1]. Лихорадка в МТТ отмечалась в 18% случаев [22], по другим данным [1] — до 60%. В начале заболевания указанные симптомы могут преобладать в клинической картине, оттеняя симптомы поражения сердца. Такая манифестация заболевания нередко уводит врача от мысли о миокардите. До 40% пациентов жалуются на боль за грудиной сжимающего или жгучего характера, подобную боли при стенокардии [1]. В большинстве случаев боль воспринимается как ощущение давления за грудиной, но может быть ноющей, колющей или сжимающей. Интенсивность ее колеблется от слабой до нестерпимой. Боль может быть кратковременной или длительной, упорной, не связана с физической нагрузкой, обычно без иррадиации, но может иррадиировать в левое плечо, лопатку [14]. Если присоединяется перикардит (т.е. развивается миоперикардит), боль в грудной клетке усиливается при глубоком вдохе и в положении лежа на спине [1]. Возможно, в механизме появления боли при миокардите определенную роль играет коронарospазм [2].

Симптомы поражения сердца появляются обычно спустя 7–10 дней после вирусоподобной манифестации. Они включают одышку (вплоть до ортопноэ и пароксизмальной ночной одышки), отеки нижних конечностей, сердцебиение, эпизоды потери сознания. У большинства госпитализированных больных заболевание протекает в тяжелой форме, поэтому основными синдромами при поступлении являются застойная сердечная недостаточность — в 50% случаев (слабость, кашель, одышка, отеки на нижних конечностях) и аритмии (перебои в работе сердца, слабость, синкопе) — у 15% больных [1]. В эпидемиологическом исследовании ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases), в которое вошли 3055 больных с подозрением на острый или хронический миокардит, в 72% случаев отмечалась одышка, в 32% — боль в грудной клетке, в 18% — аритмии [2]. У детей, помимо указанных жалоб, отмечаются повышенная раздражительность, плаксивость, уменьшение двигательной активности [1].

Определенные симптомы у больных с остро развившейся дилатационной кардиомиопатией позволяют заподозрить специфические формы миокардита. Наличие сыпи, лихорадки, эозинофилии, а также хронологической связи манифестации заболевания с началом приема какого-либо лекарственного препарата или прием множества препаратов характерны для гиперсенситивного миокардита. Желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) высокой степени, системные заболевания и тимомы могут сопровождать гигантоклеточный миокардит. Такую редкую причину миокардита, как саркоидоз сердца, следует заподозрить у больных, поступивших с клиникой хронической сердечной недостаточности, признаками дилатационной кардиомиопатии с недавно возникшими желудочковыми тахикардиями, АВ-блокадой II–III степени при неэффективности терапии [2].

Данные объективного обследования могут колебаться от минимальных изменений до признаков кардиогенного шока. Специфичных для миокардита признаков нет. В тяжелых случаях возможно вынужденное положение (ортопноэ), акроцианоз, набухание шейных вен, отеки голеней и стоп, гепатомегалия, асцит, гидроторакс. Отмечаются тахипноэ, лихорадка различной степени выраженности (чаще субфебрилитет), синусовая тахикардия, не соответствующая степени повышения температуры (обусловлена активацией симпатической нервной системы и сама по себе ухудшает состояние миокарда), аритмии. Артериальная гипотензия встречается не часто. В легких могут выслушиваться влажные хрипы, при аускультации сердца — глухость тонов, протодиастолический ритм галопа (появление III тона), систолический шум на верхушке (обусловлен относительной недостаточностью митрального клапана, дисфункцией папиллярных мышц, снижением тонуса атриовентрикулярного кольца и тахикардией), шум трения перикарда (присоединение перикардита). Перкуторно может определяться расширение границ сердца [2, 14, 22].

У детей помимо аналогичных проявлений могут отмечаться шумный выдох, втяжение податливых участков грудной клетки на вдохе, свистящее дыхание. Появление сухих хрипов наталкивает на поиск первично легочного заболевания, однако необходимо помнить, что этот симптом у детей может быть проявлением развивающегося отека легких (!). Поэтому в подобных случаях всегда следует выполнять рентгенографию грудной клетки [1]. Для детей (особенно новорожденных) вообще характерно более тяжелое, фульминантное течение миокардита [22]. Дети раннего возраста нередко поступают в тяжелом состоянии с проявлениями острой сердечной недостаточности: кардиогенный шок, отек легких, выраженный цианоз, лихорадка, нарушения ритма и проводимости (в частности АВ-блокады), присоединение полиорганной недостаточности обуславливает большое разнообразие клинических проявлений [1].

Миокардит не представляет собой ограниченное миокардом поражение. В патологический процесс в различной степени вовлекаются перикард, эпикард и эндокард. Причем иногда симптоматика поражения перикарда и эндокарда бывает довольно обозначенной. Однако чаще она маскируется преимущественной патологией миокарда. Миоперикардит обычно является результатом вирусного, реже — бактериального поражения; имеют значение вирусы Коксаки, гриппа, ЕСНО и др. Частота миоперикардитов прямо коррелирует с эпидемиями острой респираторной вирусной инфекции. В клиническом плане при миоперикардите чаще отмечаются длительный и постоянный характер кардиалгии, ее связь с дыханием, поворотами туловища. Боль носит однообразный характер, нет четкой связи с физической нагрузкой, облегчение приносит использование анальгетиков, нитраты неэффективны. Боль обычно локализуется в прекардиальной области. Шум трения перикарда выслушивается лишь у 1/3—1/2 больных. Обращают на себя внимание непостоянство шума трения перикарда, синхронность с сердечными сокращениями, плохая проводимость, кратковременный (часы) характер [18].

Хотя специфических для миокардита симптомов не существует, тщательное физическое исследование больного в отдельных случаях позволяет заподозрить определенную инфекцию. Например, при инфицировании вирусом Коксаки В нередко выявляют сопутствующую

плевродинию (боль при раздражении плевры), лимфаденопатию, спленомегалию и орхит. В то же время, детальное физическое исследование может оказать существенную помощь в выявлении основного заболевания, в рамках которого развился миокардит (особенно коллагенозов и кожных проявлений аллергических реакций) [17].

Лабораторные и инструментальные методы исследования при подозрении на миокардит

При подозрении на миокардит минимальный план обследования включает регистрацию ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию, определение уровня сывороточных маркеров повреждения миокарда и другие лабораторные тесты (табл. 5) [1].

Лабораторная диагностика

Подозрение на миокардит является показанием к определению концентрации КФК (в том числе ее кардио-специфической изоформы — КФК-МВ) и уровня сердечных тропонинов (Т или I) [4]. При этом тропонины обладают большей чувствительностью, чем уровень КФК [1]. Хотя миокардит сопровождается повреждением и некрозами кардиомиоцитов, уровень КФК-МВ повышается только у 12% больных с гистологически подтвержденным миокардитом. При анализе результатов исследования МТТ Smith и соавторы показали, что чувствительность сердечного тропонина I в диагностике миокардита составляет 34% при специфичности 89%, а чувствительность КФК-МВ — лишь 5,7% [4, 22]. Приняв сывороточную концентрацию тропонина Т > 0,1 нг/мл за пороговое значение, Lauer и коллеги показали, что чувствительность этого маркера в диагностике миокардитов составляет 53% при специфичности 94%, предсказательная ценность положительного результата — 93%, отрицательного — 56%. Не удивительно, что чувствительность маркеров повреждения миокарда максимальна в первый месяц течения заболевания [4].

К другим лабораторным признакам миокардита относятся воспалительные изменения (лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ), метаболический ацидоз как отражение тяжелых нарушений перфузии, показатели, отражающие развитие полиорганной недостаточности (возрастание активности аланинаминотрансферазы — АлАТ, аспартатаминотрансферазы — АсАТ, креатинина и др.). Скорость оседания эритроцитов увеличивается обычно до 30—50 мм/ч, по ее динамике можно отслеживать изменение активности воспалительного процесса [1]. При миокардите могут появляться антимиокардиальные антитела (табл. 2). Органоспецифичным для миокардита считают определение аутоантител к адениннуклеотидному транслокатору — ферменту внутренней мембраны митохондрий, в комплексной диагностике миокардитов можно использовать определение уровня антител к α -миозину (anti- α -myosin IgG) [13, 22]. Имеются сообщения о том, что повышение сывороточных уровней Fas-лиганда и интерлейкина-10 ассоциируется с высоким риском летального исхода (в широкой клинической практике эти показатели не используются) [2]. Также предлагается исследовать содержание в сыворотке компонентов комплемента и цитокинов, однако чувствительность и специфичность этих показателей не высоки [4].

Отмечено, что при миокардите увеличивается количество CD4 и изменяется соотношение CD4/CD8, увеличивается

Таблица 5. Методы исследования при подозрении на миокардит и характерные для миокардита результаты

Методы исследования	Возможные результаты	
Сывороточные маркеры повреждения миокарда (тропонины, КФК-МВ)	Повышение	
Другие лабораторные данные	Признаки воспаления (ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, лейкоцитоз, тромбоцитоз)	
	Признаки полиорганной недостаточности (повышение уровней АлАТ, АсАТ, креатинина и др.)	
Электрокардиография	Метаболический ацидоз (нарушение перфузии)	
	Синусовая тахикардия	
	Атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады	
	Желудочковая тахикардия	
	Элевация или депрессия сегмента ST	
	Неспецифические изменения зубца T	
	Удлинение интервала QT	
	Депрессия сегмента PQ	
Эхокардиография	Дилатация полостей сердца	
	Падение фракции выброса левого желудочка	
	Гидроперикард	
	Нарушения сократимости левого желудочка (глобальной или локальной)	
Рентгенография грудной клетки	Норма	
	Отек легких	Перераспределение кровотока
		Интерстициальный отек легких
		Альвеолярный отек легких
	Кардиомегалия	
	Признаки гидроторакса, гидроперикарда	
	Признаки правожелудочковой недостаточности	Расширение правого предсердия
		Выпячивание непарной вены
		Расширение верхней полой вены
Биопсия миокарда	Воспалительная инфильтрация	
	Кровоизлияния	
	Некрозы	
	Фиброз	
	Молекулярно-биологические методы исследования биоптатов (ПЦР, гибридизация <i>in situ</i>) для этиологической диагностики	
Другие методы исследования	Культуральные методы	
	Серологические исследования	
	Сцинтиграфия миокарда (в том числе с введением антимоициновых антител, меченных индием-111)	
	Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением	

Примечания: КФК – креатинфосфокиназа, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза.

количество CD22, IgM, IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Одним из наиболее чувствительных лабораторных тестов считается реакция торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с сердечным антигеном, которая изменяется у 70% больных. С.Р. Мравян (1995) показал, что при миокардите увеличено содержание продуктов перекисного окисления липидов и снижен уровень антиоксидантных ферментов в периферической крови. Кроме того, этим автором было показано, что при миокардите весьма чувствителен тест дегрануляции базофилов (ТДБ), отражающий процентное содержание дегранулированных форм в периферической крови. ТДБ позволяет уточнить миокардиальный процесс в 82,1% случаев, данные коррелировали с результатами субэндокардиальной биопсии [16].

Данные лабораторных исследований в диагностике миокардита неспецифичны и противоречивы. Выявление в сыворотке крови противомышечных антител служит серьезным доводом в пользу диагноза «миокардит», однако эти изменения обнаруживают преимущественно при тяжелых его формах [13].

Этиологическая диагностика

При обследовании больных миокардитом важно постараться выявить его этиологию. Воспаление в сердечной мышце может быть осложнением любого острого

инфекционного процесса, поэтому при сборе анамнеза необходимо уточнить перенесенные заболевания.

Диагностический поиск предлагается проводить по следующим направлениям:

- исследование крови на наличие антигенов и специфических антител как острых, так и хронических инфекционных патогенов;
- целенаправленное выявление очагов хронической инфекции.

В случаях манифестации миокардита через 2–3 недели после перенесенного острого респираторного заболевания следует провести обследование крови на наличие антигенов и антител к вирусам гриппа А и В, Коксаки А и В, аденовирусам и цитомегаловирусу, так как они обладают наибольшей кардиотропностью [12, 13]. Если признаки миокардита появились после перенесенной ангины, необходимо изучать посевы слизи из зева и носоглотки на наличие патогенных стрептококков, стафилококков и возбудителей дифтерии, параллельно с этим целесообразно определить антитела к этим возбудителям. В случаях выявления признаков сердечного заболевания после острых кишечных инфекций следует проводить посевы кала на дизентерийную группу, сальмонеллез, брюшной тиф и паратифы с обязательным исследованием крови на специфические антитела к этим возбудителям. Если больной параллельно с жалобами кардиологической

направленности отмечает упорные артралгии, необходимо провести дополнительное обследование для исключения ревматизма, ревматоидного артрита и других заболеваний соединительной ткани, а также микробиологическое обследование на наличие хламидийной инфекции и клещевого Лайм-боррелиоза [12].

В настоящее время в лабораторной диагностике инфекций приоритетными считаются методики выявления нуклеиновой кислоты возбудителя посредством ПЦР и определение в крови специфических антител к инфекционным патогенам посредством иммуноферментного анализа или методов иммунофлюоресценции [12]. Признаком острой инфекции считается обнаружение специфических IgM, о перенесенной инфекции говорит четырехкратное повышение титра противовирусного IgG в период выздоровления по сравнению с острым периодом [12, 13].

Однако ценность выявления инфекционных возбудителей и признаков перенесенной инфекции с помощью серологических и культуральных исследований в диагностике миокардитов ограничена. Это связано, в первую очередь, с тем, что указанные анализы могут свидетельствовать о наличии инфекции (текущей или перенесенной), но не позволяют верифицировать пораженный орган. Значимость серологических методов диагностики лимитируется также широким распространением кардиотропных вирусов и вызываемых ими инфекций, при том что миокард поражается редко. Мало того, даже наличие специфического IgM не всегда указывает на острую инфекцию, например при энтеровирусных инфекциях он может определяться до полугода и более; с другой стороны, IgM может быстро элиминироваться из сыворотки (например, при инфекции, вызываемой парвовирусом B19) и не определяться уже через несколько недель. Ложноотрицательные результаты серологического исследования также возможны при иммунодефицитах и при обследовании детей младшего возраста (<4 лет, например при инфицировании вирусом Эпштейна–Барр) [9].

Только выделение возбудителя из ткани миокарда с помощью молекулярно-биологических методов (ПЦР, гибридизация *in situ*) может учитываться при оценке прогноза заболевания и, возможно, оказывать влияние на тактику лечения (см. раздел «Эндомиокардиальная биопсия») [15, 23].

Помимо микробиологического обследования необходимо проводить целенаправленное выявление у больных очагов хронической инфекции (тонзиллит, гайморит, глубокий кариес, периодонтит, аднексит, простатит и др.) как при первичном врачебном осмотре, так и при дополнительном инструментальном обследовании (рентгенография придаточных пазух носа и др.), для чего целесообразно привлекать к осмотру соответствующих специалистов — стоматологов, оториноларингологов, урологов, гинекологов [12].

Учитывая возможность неинфекционной этиологии (гиперсенситивный и токсический миокардит), при сборе анамнеза у больного с подозрением на миокардит необходимо подробно собрать аллергоанамнез, выяснить наличие лекарственной непереносимости, получить информацию о приеме препаратов на постоянной основе, недавно завершенных курсах лечения, не было ли проявлений аллергии в виде зудящих высыпаний, отека Квинке, приступов удушья. Полезно перечислить препараты, наиболее часто вызывающие гиперсенситивный

миокардит (сульфаниламиды, пенициллины, метилдопа, фенитоин, антидепрессанты), токсический миокардит (табл. 1). Кокаин может оказывать на миокард токсический эффект, а также вызывать гиперсенситивный миокардит без периферической эозинофилии. Необходимо выяснить возможное влияние химических и физических факторов (профессиональные вредности, работа с ионизирующим излучением, экспозиция токсинов и др.) [2, 7].

Электрокардиография

Хотя чувствительность ЭКГ в диагностике миокардитов составляет 47% [2], а специфичных для миокардита электрокардиографических признаков не существует, ценность этого метода в диагностике очень велика, так как наличие изменений на ЭКГ указывает на вовлеченность миокарда в патологический процесс и обосновывает выполнение эхокардиографии и применение других методов обследования [24]. Кроме того, на ЭКГ могут выявляться тяжелые осложнения (проявления) миокардита в виде жизнеугрожающих аритмий и нарушений проводимости, которые требуют порой неотложного лечения. В большинстве случаев миокардита на ЭКГ выявляется синусовая тахикардия и неспецифические изменения сегмента ST и зубца T. Иногда отмечается псевдоинфарктная картина ЭКГ (элевация или депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, формирование патологического зубца Q), нередко возникают бради- и тахикардии, удлинение интервала QT, внутрисердечные блокады [1]. Наличие патологического зубца Q или блокады левой ножки пучка Гиса коррелирует с плохим прогнозом (высокий риск смерти или необходимости в трансплантации сердца) [2].

При доброкачественно протекающем миоперикардите рентгенологические и эхокардиографические данные малоинформативны.

Приоритетными в диагностике миоперикардита являются результаты динамического клинико-электрокардиографического исследования. Остановимся на этом вопросе подробнее, так как именно ЭКГ-картина может оказаться решающей для постановки диагноза миоперикардита. Она напоминает таковую при остром фибрином перикардите и характеризуется определенной стадийностью [18]. Присоединение перикардита на ЭКГ проявляется элевацией сегмента ST, воспаление субэпикардиальных отделов миокарда предсердий приводит к депрессии сегмента PQ. Классическая динамика ЭКГ при перикардите описывается сменой четырех стадий: в 1-ю стадию отмечается элевация сегмента ST (во многих отведениях, что свидетельствует о распространенном, диффузном характере процесса; показательными являются конкордантные смещения сегмента ST и зубца T), который во 2-ю стадию возвращается к изолинии, затем появляется инверсия зубца T (стадия 3) с полным разрешением указанных изменений и возвратом ЭКГ к исходному виду в 4-ю стадию [1, 18, 19]. При перикардите патологический зубец Q не формируется. В отличие от инфаркта миокарда, при котором хронология электрокардиографических стадий достаточно закономерна, перикардиту свойственна непредсказуемость динамики ЭКГ: первая стадия может напрямую перейти в четвертую, переход от 1-й к 3-й стадии занимает от нескольких часов до нескольких дней, в то же время, отклонения ЭКГ по сравнению с исходной могут сохраняться неделями. Смещение сегмента PQ является надежным признаком перикардита. По неясным причинам депрессия

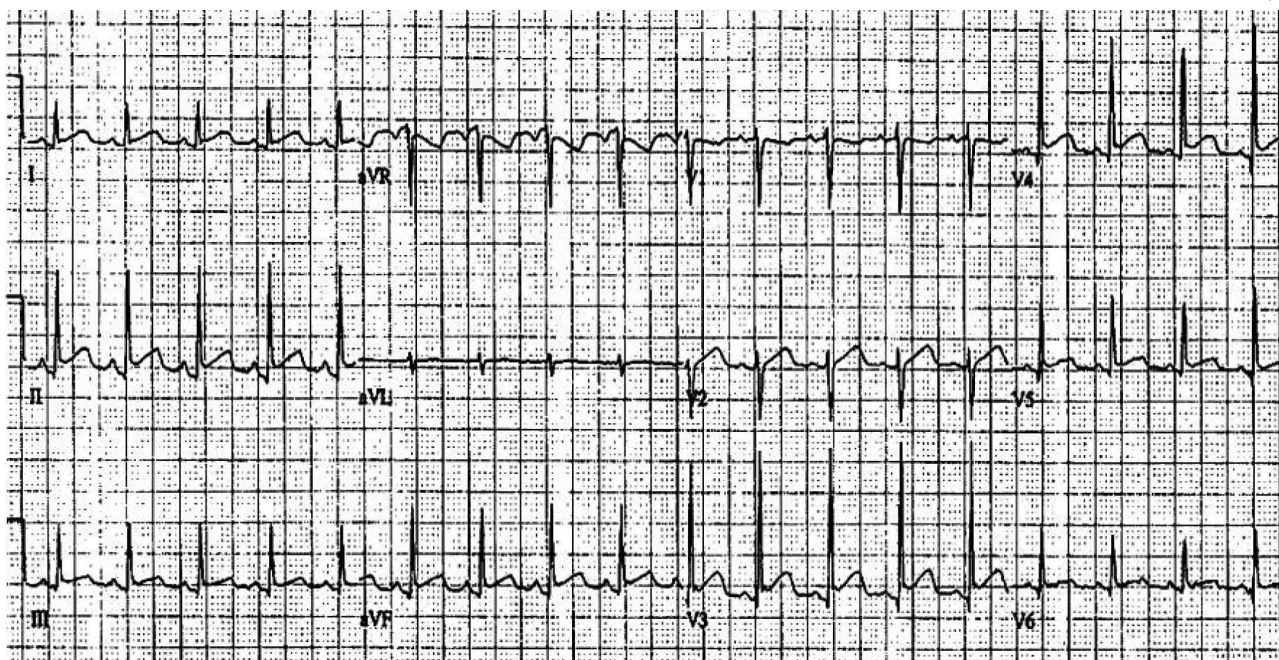


Рис. 2. ЭКГ больного острым миоперикардитом

Примечания: отмечается элевация сегмента ST в отведениях I, II, V₃–V₅, а также изменения сегмента PQ (депрессия отчетливо заметна в отведениях II, III, aVF, V₃, реципрокная элевация – в отведении aVR) [1].

сегмента PQ при перикардите лучше всего выявляется в отведениях II, III, aVF, V₅ и V₆, характерна реципрокная элевация PQ в отведении aVR (рис. 2). Выпот в полость перикарда сопровождается диффузным уменьшением вольтажа ЭКГ, а также электрической альтернативой (чередованием комплексов разной направленности и амплитуды в связи с перемещением экссудата) [1].

Эхокардиография

Выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ) также рекомендуется всем больным с подозрением на миокардит и направлено, в первую очередь, на исключение других причин сердечной недостаточности. Специфических для миокардита эхокардиографических признаков нет. Известно, что миокардит (гистологически подтвержденный) при ЭхоКГ может проявляться картиной как дилатационной, так и гипертрофической, рестриктивной и ишемической кардиомиопатии [2]. Показатели ЭхоКГ при миокардите могут не отличаться от нормы. Pinamonti и соавторы оценили результаты трансторакальной ЭхоКГ у 42 больных с гистологически подтвержденным диагнозом миокардита. Падение глобальной сократимости левого желудочка отмечалось у 69% больных, однако значимого расширения полости обычно не было. Не удивительно, что расширение полости и снижение сократимости левого желудочка отмечались чаще у больных, поступивших с клинической картиной сердечной недостаточности, и не были характерны для больных с преобладающим болевым синдромом или нарушениями проводимости [4]. Вообще при миокардитах (по данным различных исследований) дилатация камер сердца отмечается у 25–40% больных, она может быть аневризматической или равномерной. Аневризматическое расширение левого желудочка при миокардитах связано с развитием крупноочагового миокардитического кардиосклероза [12].

В исследовании Pinamonti и соавторов дисфункция правого желудочка отмечалась в 23% случаев (плохой

прогностический признак). Зоны локального гипокинеза/акинеза выявлялись у 64% пациентов (при миокардите могут ошибочно интерпретироваться как следствие инфаркта миокарда). В 15% случаев зафиксировано обратимое утолщение стенки левого желудочка (воспалительный отек и компенсаторная гипертрофия) [2, 4]. Важным показателем, позволяющим объективно отслеживать увеличение камер сердца при динамическом наблюдении, является индекс сферичности, который рассчитывается по четырехкамерному изображению сердца в диастолу и является отношением продольного размера полости левого желудочка (от верхушки сердца до линии клапанного кольца) к максимальному поперечному размеру в средней трети левого желудочка. В норме индекс сферичности составляет 1,8–1,6. Снижение этого показателя в динамике до 1,5 и ниже свидетельствует о прогрессирующей дилатации левого желудочка [2, 12]. При тяжелом миокардите отмечается дилатация всех полостей сердца, падает фракция выброса левого желудочка. В этих случаях возможно обнаружение пристеночных тромбов. В 10–20% на ЭхоКГ выявляется экссудативный перикардит в виде сепарации листков перикарда. Объем жидкости в полости перикарда редко бывает значительным, чаще регистрируется расхождение листков перикарда в области задней стенки левого желудочка до 1 см [1, 12, 22].

Таким образом, анатомические и функциональные изменения ЭхоКГ (размеры полостей, фракция выброса, нарушения сократимости) не позволяют отличить воспалительную от других видов кардиомиопатий. Определенную помощь может оказать оценка ультразвуковых характеристик ткани миокарда. Прохождение и отражение ультразвукового луча зависит от плотности, эластичности и акустического сопротивления ткани. Изменение одного или нескольких из этих параметров меняет характер ультразвукового изображения. В исследовании Lieback и соавторов с помощью количественного анализа серошкальных изображений показано, что при миокардите и фиброзе увеличиваются яркость,

гетерогенность и контрастность по сравнению со здоровым миокардом (чувствительность 100%, специфичность 90%). Однако оценки ультразвуковых характеристик ткани недостаточно для разграничения активного миокардита и идиопатической дилатационной кардиомиопатии [29]. Более современные методики, такие как тканевой доплер и измерение скорости движения миокарда, точнее отражают изменения характеристик ткани миокарда при остром миокардите и позволяют оценивать их в динамике [4].

Говоря о перспективах эхокардиографической диагностики миокардитов, остановимся на исследованиях Lindner и соавторов. Они показали, что после внутривенного введения микровезикул, состоящих из содержащего газ перфторуглерода в альбуминовой или липидной оболочке, они захватываются активированными лейкоцитами. Конъюгация таких микровезикул с антителами к молекулам межклеточной адгезии, которые экспрессируются на активированных эндотелиальных клетках и лейкоцитах, также обеспечивает их накопление в очаге воспаления. Некоторое время микровезикулы остаются акустически активными, при этом их можно обнаружить с помощью ультразвукового метода. Исследования на людях пока не проводились. Подобное контрастирование может существенно повысить чувствительность и специфичность эхокардиографии в диагностике миокардитов [22, 30, 31].

Рентгенография грудной клетки

При рентгенографии грудной клетки у больных миокардитом может выявляться кардиомегалия, перераспределение легочного кровотока, интерстициальный и альвеолярный отек легких, а также выпот в плевральные полости и полость перикарда. Кардиомегалия не является облигатным признаком, кардиогенный отек легких может развиваться у больных с нормальными размерами сердца. При подозрении на миокардит по клиническим данным отсутствие патологических изменений на рентгенограмме не является основанием для снятия диагноза [1].

Магнитно-резонансная томография

Активно развивающимся и многообещающим методом в диагностике миокардитов является магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда с контрастным усилением. Она предоставляет информацию не только об анатомии миокарда, но также дает подробную характеристику ткани [4]. Метод МРТ позволяет визуализировать участки внеклеточной воды, что характерно для отека в миокарде. Исследование проводится в два этапа. Сначала необходимо выполнить первичную МРТ сердца, затем внутривенно ввести парамагнитный контраст (гадолиний) и через 10–30 минут провести повторное магнитно-резонансное исследование. Контраст избирательно накапливается в участках внеклеточной воды и изменяет резонансные свойства тканей, т.е. по серии изображений миокарда до и после контрастирования можно судить о локализации и протяженности воспалительной инфильтрации в миокарде [12]. Friedrich и соавторы исследовали диагностическую ценность МРТ у больных миокардитами. В ранние сроки (вторые сутки, рис. 3А) отмечалось фокальное усиление сигнала, ставшее через две недели диффузным (рис. 3В).

Roditi и соавторы показали, что фокальное усиление сигнала от миокарда при МРТ в сочетании с нарушениями локальной сократимости (гипокинезия, акинезия или дискинезия) с большой вероятностью подтверждают миокардит [4]. Результаты МРТ могут с успехом использоваться для прицельной биопсии миокарда, при этом существенно повышается диагностическая ценность морфологического исследования [2, 4, 20].

Сцинтиграфия миокарда

В последние годы в широкой клинической практике стали использоваться методы сцинтиграфической визуализации воспалительного поражения сердечной мышцы с помощью радиофармпрепаратов (РФП), тропных к воспалительному процессу [16]. Этот метод позволяет определить наличие лейкоцитарной инфильтрации в мышце сердца и выраженность перфузионных нарушений. Для верификации воспаления используют РФП, которые избирательно накапливаются в зоне воспаления: цитрат галлия-67 (^{67}Ga), аутолейкоциты, меченные технецием-99 или индием-111-оксимом [12].

С точки зрения ядерно-физических, радиационно-гигиенических требований и удобства применения наибольшее распространение в клинической практике получила методика мечения лейкоцитов с помощью ^{99}Tc -гексаметилпропиламинооксида (^{99}Tc -ГМПАО). Планарная сцинтиграфия тела с использованием ^{99}Tc -ГМПАО позволяет визуально определить места скопления меченых лейкоцитов, что расценивается как очаги воспаления и нагноения. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) грудной клетки с ^{99}Tc -ГМПАО-аутолейкоцитами позволяет получать качественные многопроекционные изображения миокарда с толщиной каждого томографического скана до 0,8 см, и в результате по серии срезов можно визуально оценить выраженность и протяженность лейкоцитарной инфильтрации в миокарде. Повторная ОФЭКТ с кардиотропным РФП — ^{99}Tc -тетрафосмином позволяет изучить перфузию миокарда и сделать вывод о наличии и выраженности кардиосклероза. Таким образом, проведение радиоизотопной диагностики в комплексе из двух исследований (определение воспалительной инфильтрации и перфузии миокарда) позволяет визуализировать скрытые экстракардиальные очаги воспаления и нагноения, оценить выраженность воспалительного поражения миокарда и наличие миокардитического кардиосклероза [16].

При повреждении или гибели кардиомиоцитов на их поверхности экспонируется миозин, с которым связываются антимиозиновые антитела (к тяжелым цепям миозина), меченные изотопом индия-111 (^{111}In). В отличие от галлия-67, который позволяет оценить распространенность воспалительной инфильтрации, меченные ^{111}In антитела к миозину отражают выраженность и локализацию некрозов миокарда. После введения таких антител проводится сцинтиграфия. Для миокардита характерно умеренное диффузное распределение радиофармпрепарата по миокарду, для инфаркта миокарда — интенсивное локальное накопление. Согласно результатам биопсии миокарда чувствительность сцинтиграфии с антимиозиновыми антителами (^{111}In) в диагностике миокардита составляет 83%, специфичность — 53%, предсказательная ценность отрицательного результата — 92%. Margari и соавторы показали, что положительные результаты сцинтиграфии с антимиозиновыми антителами в сочетании

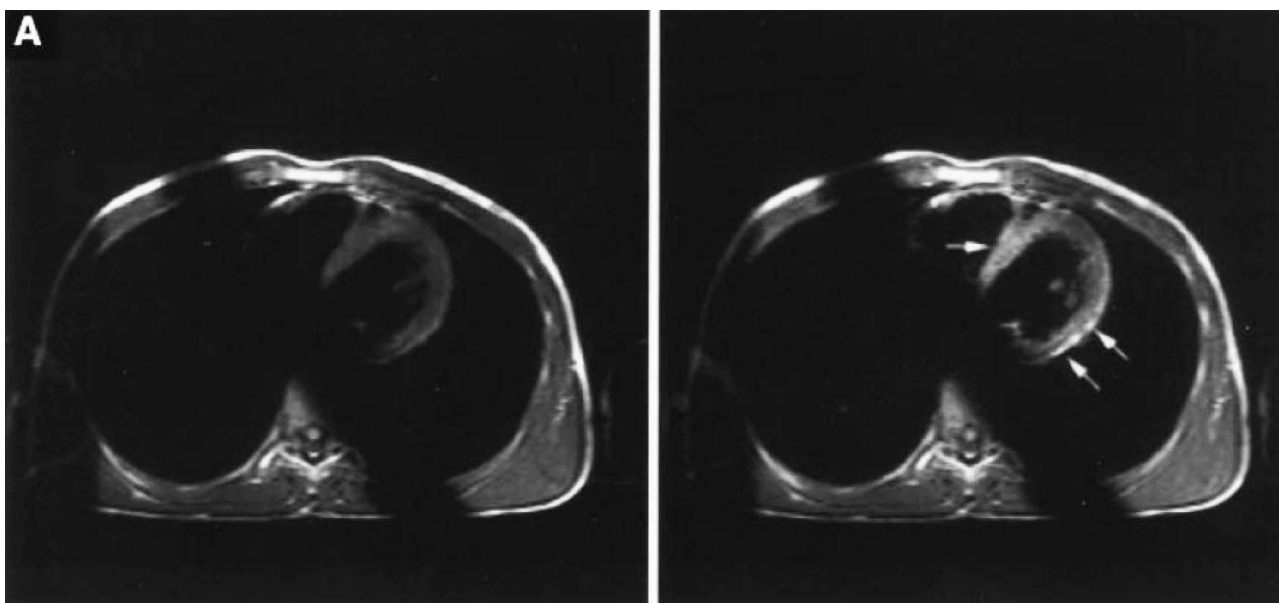


Рис. 3А. МРТ сердца при миокардите, вторые сутки госпитализации

Примечания: слева – T1-взвешенное изображение, отмечаются небольшие очаги усиления сигнала в субэпикардиальных отделах задней стенки и в базальных отделах перегородки. Справа – T1-взвешенное изображение после введения димеглюмина гадопентетата (контрастного препарата), отчетливое локальное усиление сигнала в тех же областях (стрелки). Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1805; ©American Heart Association, 1998 [4].

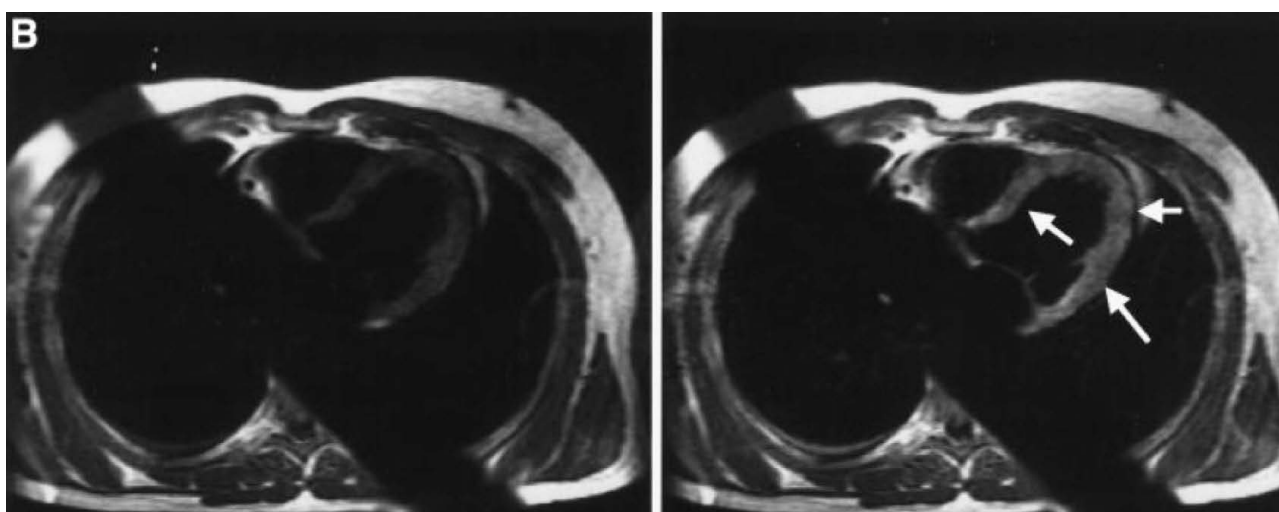


Рис. 3В. МРТ сердца того же больного, что на рис. 3А, через 2 недели

Примечания: T1-взвешенные изображения до (слева) и после контрастирования. По сравнению с картиной при поступлении отмечается более диффузное усиление сигнала. Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1805; ©American Heart Association, 1998 [4].

с отсутствием дилатации левого желудочка (конечно-диастолический размер ≤ 62 мм) ассоциируются с высокой вероятностью выявления миокардита при биопсии [1, 4, 22].

Эндомиокардиальная биопсия

В соответствии с рекомендациями ВОЗ/ВФК диагноз миокардита устанавливается на основании гистологических, иммунологических и иммуногистохимических данных. Таким образом, морфологическое исследование биоптатов миокарда является золотым стандартом диагностики миокардитов [1, 4, 7].

Впервые успешная прижизненная биопсия миокарда через сосудистый доступ описана Sakakibara и Konno в 1962 году. Для диагностики миокардитов результаты морфологического исследования миокарда стали использоваться с 1980 года (Mason и соавт.) [22]. В 1986 году группой ведущих американских морфологов были разработаны так называемые Даллаские критерии

миокардита — первая попытка стандартизации морфологического диагноза. Строгим диагностическим критерием активного миокардита признавалось наличие воспалительной клеточной инфильтрации миокарда с некрозом и/или дегенерацией кардиомиоцитов (рис. 4). Пограничный миокардит определялся как воспалительная инфильтрация при отсутствии признаков повреждения кардиомиоцитов (рис. 5). При повторных биопсиях заключение формулировалось следующим образом: продолжающийся (персистирующий) миокардит, разрешающийся (заживающий) миокардит или разрешившийся (заживший) миокардит. Указывался тип инфильтрации (наиболее частый — лимфоцитарный, эозинофильный, нейтрофильный, гранулематозный, смешано-клеточный), его выраженность (слабая, умеренная, тяжелая инфильтрация), распространенность (инфильтрация очаговая, сливная, диффузная) [4, 7, 9, 13, 15].

При анализе биоптатов, соответствующих Далласким критериям миокардита (112 больных), в 55% случаев

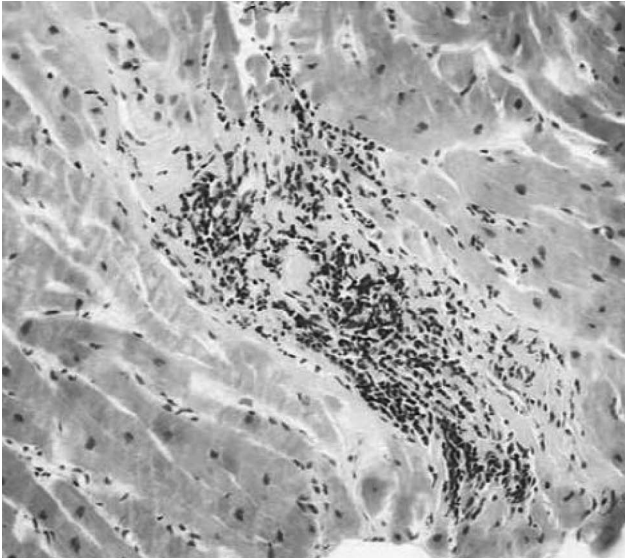


Рис. 4. Микропрепарат миокарда, увеличение x 200, окраска: гематоксин–эозин

Примечания: острый миокардит. Выраженная лимфоноцитарная инфильтрация, сопутствующий миоцитоз (активный миокардит в соответствии с Далласкими критериями) [23]

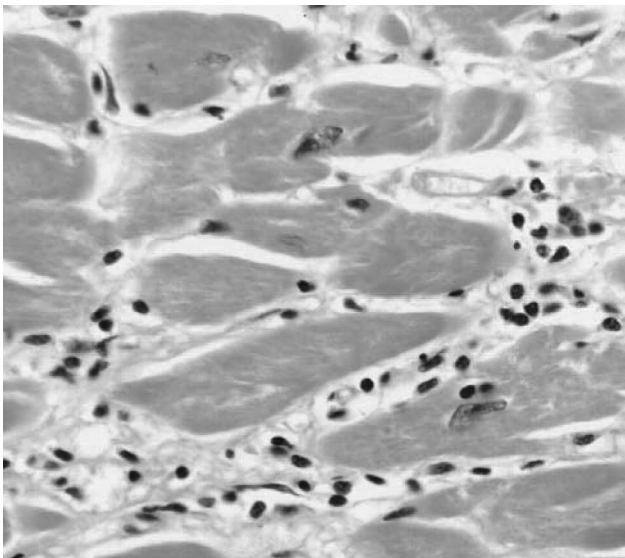


Рис. 5. Микропрепарат миокарда, окраска: гематоксин–эозин, увеличение x 400

Примечания: лимфоцитарный инфильтрат без дегенерации и некроза кардиомиоцитов (пограничный миокардит по Далласким критериям) [4]

определялся активный лимфоцитарный миокардит, пограничный — в 23%, гранулематозный — в 10%, гигантоклеточный (наличие многоядерных гигантских клеток — рис. 6) — в 6% и эозинофильный (при миокардите, связанном с аллергической реакцией или с периферической эозинофилией) — в 6% (Magnani и соавт.) [4].

Однако эндомикардиальная биопсия не дает полной гарантии постановки диагноза, поскольку при очаговом процессе высока вероятность забора неизмененного участка миокарда и получения ложноотрицательного результата. Особенно это вероятно в случаях очагового миокардита или на поздних стадиях течения заболевания. Обычно берется 5 биоптатов, чувствительность метода в диагностике миокардита при этом составляет 43%, увеличение количества биоптатов до 17 повышает чувствительность до 80%. В нескольких исследованиях показано, что чувствительность возрастает также при выполнении

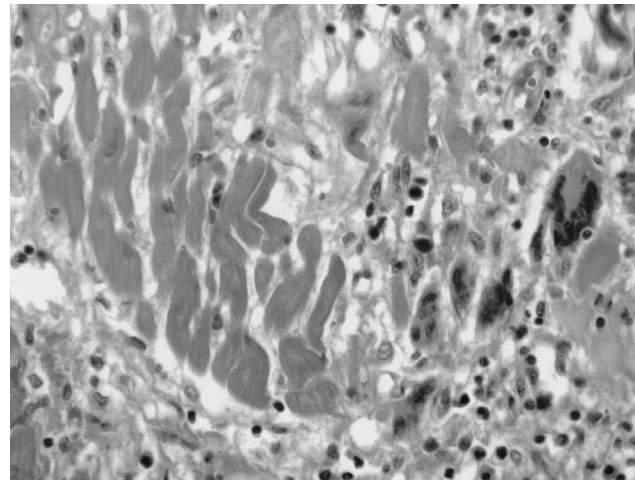


Рис. 6. Микропрепарат миокарда, увеличение x 400, окраска: гематоксин–эозин

Примечания: гигантоклеточный миокардит. Редкое заболевание, морфологически характеризуется наличием смешанного воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и эозинофилов с большим количеством гигантских клеток. В активную фазу заболевания гигантские клетки находятся в тесной близости с некротизированными кардиомиоцитами. Наличие гранул в типичных случаях не характерно. Гигантоклеточный миокардит необходимо отличать от более частых заболеваний, при которых отмечается присутствие в биоптате гигантских клеток — саркоидоза и гиперчувствительного миокардита [4]

эндомикардиальной биопсии из обоих желудочков. Однако в клинической практике как увеличение количества биоптатов, так и осуществление дополнительных доступов повышает риск осложнений, который в подавляющем большинстве случаев не оправдывается возможной пользой для пациента. Кроме того, показано, что оценка биоптатов довольно субъективна, воспроизводимость результатов при исследовании разными морфологами не стопроцентна. В связи с этим многие авторы считают, что использование Далласких критериев в настоящее время неприемлемо [4, 6, 7, 15, 16].

В 1997 году на конференции Всемирной федерации кардиологов в Марбурге был принят Консенсус по определению воспалительной кардиомиопатии (миокардита). Марбургские критерии основаны на синтезе рекомендаций двух международных экспертных групп — по гистопатологии/иммуногистохимии и по молекулярной диагностике инфекционных кардиомиопатий. Миокардит определяется по наличию воспалительной инфильтрации в миокарде. Термин «острый» миокардит соответствует «активному» по Даллаской классификации, «хронический» — «пограничному» и «заживающему» миокардиту. Понятие «воспалительный инфильтрат» необходимо конкретизировать по преобладающему типу клеток: лимфоцитарный, эозинофильный, нейтрофильный, гигантоклеточный, гранулематозный или смешанный. Указывается распространенность воспалительной инфильтрации (очаговая, сливная, диффузная). Для оценки фиброза разработаны критерии: отсутствие фиброза — 0-я степень, начальный фиброз — 1-я степень, умеренный фиброз — 2-я степень, выраженный фиброз — 3-я степень.

Для постановки диагноза миокардита по Марбургским критериям необходимо наличие минимум 14 лейкоцитов на площади 1 мм²: преимущественно Т-лимфоцитов (CD45ro) и до 4 макрофагов. При наличии фокальных скоплений Т-лимфоцитов диагноз миокардита может быть поставлен на основании состава инфильтрата, даже если пороговое количество в 14 лейкоцитов/мм² не достигается.

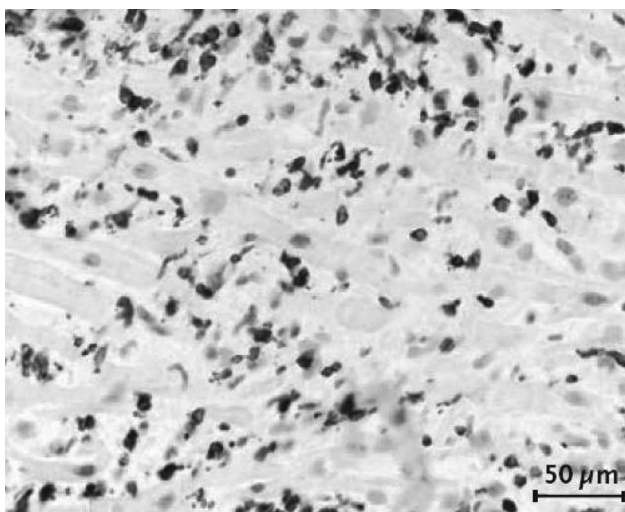


Рис. 7. Микропрепарат миокарда, иммуногистохимическая окраска с anti-CD3 (антитела к общему антигену Т-лимфоцитов CD3). Острый миокардит [2]

Количественно инфильтрат должен быть подсчитан иммуногистохимическим методом. В настоящее время доступен широкий спектр моно- и поликлональных антител к антигенам различных клеток, что позволяет идентифицировать участвующие в воспалении клетки и выяснить активность иммунологических реакций. В исследовании ESETCID иммуногистохимически определяли CD45ro, CD2, CD3, CD4, CD8, CD79a, CD68, также возможно использование anti-CD20, anti-HLA, антител к перфоруину (выявление цитотоксических перфорин-позитивных Т-лимфоцитов), к молекулам межклеточной адгезии (anti-ICAM-1) и др. (рис. 7) [2, 15, 23].

При первичной биопсии по Марбургской классификации можно диагностировать:

1. Острый (активный) миокардит: наличие инфильтрата (диффузного или локального) с определением не менее 14 инфильтрирующих лейкоцитов на площади 1 мм² (предпочтительно — активированных Т-лимфоцитов). Количественно инфильтрат должен быть подсчитан иммуногистохимическим методом. Наличие некроза или дегенеративных изменений кардиомиоцитов обязательно. При обнаружении фиброза указывают степень его выраженности.

2. Хронический миокардит: наличие инфильтрата (диффузного или локального) с определением не менее 14 инфильтрирующих лейкоцитов на площади 1 мм² (предпочтительно — активированных Т-лимфоцитов). Количественно инфильтрат следует подсчитывать иммуногистохимическим методом. Некроз и дегенеративные изменения обычно не выражены, необходимо учитывать фиброз.

3. Отсутствие миокардита: не выявляются инфильтрирующие клетки или менее 14 лейкоцитов на 1 мм².

При повторных биопсиях можно диагностировать:

- продолжающийся (персистирующий) миокардит — соответствует критериям 1 или 2 при первичной биопсии;
- разрешающийся (заживающий) миокардит — критерии 1 или 2, но иммунологический процесс более вялый, чем при первичной биопсии;
- разрешившийся (заживший) миокардит соответствует Далласким критериям. Всем категориям может сопутствовать или не сопутствовать фиброз [2, 12, 13, 15, 23].

При гигантоклеточном или гранулематозном миокардите в мышце сердца выявляют многоядерные гигантские клетки, локализующиеся, главным образом, по краям больших участков некроза и состоящие преимущественно из макрофагов. В очаге некроза выявляется воспалительный инфильтрат, который состоит из эозинофильных гранулоцитов, гистиоцитов и других клеток. Фиброз отсутствует [13]. Гигантоклеточный миокардит характеризуется тяжелым течением (выраженная сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, АВ-блокада высокой степени) и плохим прогнозом (средняя выживаемость без трансплантации сердца — 5,5 месяцев) [28].

Некротизирующий эозинофильный миокардит — редкое заболевание, описано небольшое количество случаев. Отличается плохим прогнозом, диагностируется главным образом при аутопсии. Характерно острое начало с тяжелой сердечной недостаточностью. Гистологически определяется диффузный воспалительный инфильтрат с превалированием эозинофилов, обширный некроз кардиомиоцитов (в отличие от обычного гиперсенситивного миокардита, при котором инфильтрация периваскулярная или интерстициальная, а некрозы кардиомиоцитов не выражены) [28].

На сложности диагностики и лечения миокардитов еще в 1772 году указывал Senac: «Распознать воспаление сердца нелегко, но даже поставив диагноз, сможем ли мы лечить больного лучше?» [22]. При обсуждении показаний к проведению эндомикардиальной биопсии необходимо учитывать все доводы «за» и «против».

В пользу прижизненного морфологического подтверждения диагноза говорят следующие факты.

1. Сведения о клиническом течении заболевания и результаты всех лабораторных и инструментальных методов исследования позволяют лишь предположить наличие миокардита, в то время как достоверно поставить диагноз, подтвердить персистенцию вируса можно только на основании исследования биоптатов. Корреляция между выраженностью воспаления и клинической картиной заболевания чаще всего отсутствует.

2. Обычные серологические методы диагностики вирусной инфекции не приемлемы для установления факта персистенции вируса в миокарде: наличие специфических противовирусных антител не позволяет установить пораженный вирусами орган, к тому же, распространенность кардиотропных вирусов очень высока, и отличить перенесенную инфекцию от текущей зачастую невозможно. Только применение молекулярно-биологических методов (ПЦР, гибридизация *in situ*) позволяет выделить вирусный геном из ткани миокарда, установить вирусную нагрузку, активность инфекции (репликация или латентная фаза).

3. Персистенция вирусов в ткани миокарда или их отсутствие имеет прогностическое значение и может влиять на тактику лечения. В исследовании Why и соавторов (1994) показано, что при доказанной по результатам эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) персистенции энтеровирусов в миокарде при хронической дисфункции левого желудочка смертность значительно выше, чем в вирус-негативных случаях (25% против 4% за период наблюдения). Frustraci и соавторы (2003) показали, что назначение иммунодепрессантов при активном миокардите с персистенцией вирусов существенно повышает летальность. С другой стороны, иммуносупрессия у больных с иммуногистохимически подтвержденной

воспалительной кардиомиопатией (дилатационной кардиомиопатией с морфологическими признаками воспаления) при доказанном отсутствии персистенции вирусов сопровождалась значительным улучшением функции левого желудочка (Wojnicz и соавт., 2001; Frustaci и соавт., 2009). Ухудшение прогноза при персистенции вирусов и улучшение его при их элиминации из ткани миокарда (спонтанной или под действием лечения интерфероном-β) продемонстрировано также в исследованиях Kuhl и соавторов (2003, 2005) [23, 27]. При исследовании биоптатов миокарда предлагается проводить ПЦР для выявления следующих кардиотропных вирусов: энтеровирусов, вируса Эпштейна–Барр, парвовируса В19, аденовирусов, цитомегаловируса, герпесвируса человека 6-го типа, вируса гепатита С, вирусов гриппа А и В [15].

4. Ключевым методом диагностики неинфекционных, порой тяжелых форм миокардита (эозинофильный, гигантоклеточный, миокардит при системных заболеваниях соединительной ткани, саркоидоз), а также альтернативных причин сердечной недостаточности (болезни накопления, идиопатические кардиомиопатии) также является гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов миокарда; без гистологического подтверждения эозинофильного и гигантоклеточного миокардитов невозможно назначение иммунодепрессантов, оказывающих доказанный положительный эффект [23].

Возможность постановки диагноза миокардита без морфологического подтверждения обосновывается следующими положениями.

1. В большинстве случаев острый миокардит завершается полным выздоровлением спонтанно или на фоне проводимого лечения, исход в виде хронической прогрессирующей дисфункции левого желудочка отмечен примерно в 20% случаев. Спрогнозировать течение миокардита по результатам гистологического, иммуногистохимического и вирусологического исследования невозможно (за исключением особых форм миокардита — гигантоклеточного, эозинофильного).

2. На данный момент нет доказательств эффективности дифференцированного подхода к лечению лимфоцитарных миокардитов иммунодепрессантами или иммуномодуляторами в зависимости от гистологической картины. В самом крупном исследовании (American Myocarditis Trial), в котором иммунодепрессанты назначались при наличии гистологических данных за активный или пограничный миокардит в соответствии с Далласскими критериями без определения персистенции вирусов в миокарде, положительных результатов от такого лечения не получено. Эффективность лечения вирусной кардиомиопатии противовирусными препаратами и воспалительной кардиомиопатии при отсутствии вирусной персистенции иммунодепрессантами показана только в небольших одноконтрольных и пилотных исследованиях.

3. Возрастные ограничения для выполнения ЭМБ связаны, с одной стороны, с тем, что четких статистических данных о диагностическом значении биопсии миокарда в пожилом возрасте (>75 лет) нет, с другой стороны — с тем, что для этого возраста характерно большое количество сопутствующих заболеваний, а ожидаемая продолжительность жизни невелика. Таким образом, при решении вопроса о проведении ЭМБ у пожилых пациентов особенно внимательно нужно оценить соотношение риск/польза [23].

В настоящее время выполнение эндомикардиальной биопсии в большинстве случаев при подозрении на миокардит не рекомендовано из-за отсутствия специфических, основанных на этом методе рекомендаций по терапии [13]. В объединенных рекомендациях 2007 года Американской ассоциации сердца (АНА), Американской коллегии кардиологов (ACCF) и Европейского общества кардиологов (ESC) «Роль эндомикардиальной биопсии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний» [28] рассматривается 14 клинических сценариев. При двух из них, соответствующих наиболее типичным проявлениям фульминантного, гигантоклеточного и некротизирующего эозинофильного миокардитов, выполнению ЭМБ присвоен I класс рекомендаций (т.е. целесообразность доказана и/или общепризнана, ЭМБ должна быть выполнена):

- необъяснимая вновь возникшая сердечная недостаточность (СН) продолжительностью менее 2 недель при нормальном или дилатированном левом желудочке (ЛЖ) и нарушениях гемодинамики (может определяться лимфоцитарный миокардит, гигантоклеточный миокардит и некротизирующий эозинофильный миокардит);

- необъяснимая вновь возникшая СН продолжительностью от 2 недель до 3 месяцев при дилатированном ЛЖ и с вновь возникшими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадой 2 (II тип Мобитца) — 3-й степени или недостаточной эффективностью обычной терапии в течение 1–2 недель (может определяться гигантоклеточный миокардит).

Класс рекомендаций IIa (больше доказательств/голосов в пользу выполнения ЭМБ) присвоен следующим клиническим сценариям:

- необъяснимая вновь возникшая СН продолжительностью более 3 месяцев при дилатированном ЛЖ и с вновь возникшими желудочковыми аритмиями, АВ-блокадой 2 (II тип Мобитца) — 3-й степени или недостаточной эффективностью обычной терапии в течение 1–2 недель (может определяться саркоидоз или идиопатический гранулематозный миокардит);

- необъяснимая СН, связанная с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) любой продолжительности, при которой имеется подозрение на аллергическую реакцию с эозинофилией (гиперсенситивный миокардит, некротизирующий эозинофильный миокардит);

- необъяснимая СН при подозрении на антрациклиновую кардиомиопатию;

- СН, ассоциированная с необъяснимой рестриктивной кардиомиопатией;

- подозрение на опухоль сердца (за исключением типичной миксомы);

- необъяснимая кардиомиопатия у детей [2, 4, 28].

Диагностический алгоритм

при подозрении на миокардит

Учитывая разнообразие возможных причин воспалительного поражения сердца, диагностика миокардитов — непростая задача. Способность заподозрить миокардит в определенной клинической ситуации может оказаться наиболее эффективным диагностическим инструментом врача. В диагностический поиск обязательно включают тщательный анализ анамнеза заболевания, уделяя особое внимание связи кардиальных симптомов с предшествующими эпизодами респираторных, вирусных и бактериальных инфекций и неясной лихорадки, всевозможным

Таблица 6. Схема клинической диагностики миокардитов, предложенная NYHA [12, 16]

Критерии диагностики		Характеристика
Связь с перенесенной инфекцией, доказанная клинически и лабораторными данными		Выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, реакции связывания комплемента, реакции гемагглютинации, увеличение СОЭ, появление СРБ
Признаки поражения миокарда	Большие	Патологические изменения на ЭКГ (нарушения реполяризации, нарушения ритма и проводимости)
		Повышение концентрации в крови кардиоселективных ферментов и белков (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропонин Т)
		Увеличение размеров сердца по данным рентгенографии или ЭхоКГ
		Застойная сердечная недостаточность (застойные хрипы в легких, отеки на нижних конечностях)
	Малые	Кардиогенный шок
		Тахикардия (иногда брадикардия)
		Ослабление первого тона
		Ритм галопа

Примечания: диагноз миокардита правомочен при сочетании предшествующей инфекции с одним большим и двумя малыми признаками; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

аллергическим реакциям, контактам с токсичными веществами, пищевыми отравлениями, высыпаниям на коже, облучением, поездками в другие страны. Поскольку многие лекарственные средства кардиотоксичны, следует уделить самое пристальное внимание расспросу обо всех принимаемых препаратах, в том числе наркотических [17].

Достоверный диагноз «миокардит» установить очень трудно, поскольку заболевание может быть совершенно бессимптомным или проявляться различными неспецифическими симптомами. Все инструментальные и лабораторные методы исследования позволяют подтвердить наличие миокардита, однако отрицательные результаты не являются критерием исключения диагноза, даже отрицательные результаты эндомикардиальной биопсии. Миокардит обычно диагностируется как «подозреваемое» воспаление миокарда. Диагностика миокардита основывается на динамике патологических изменений ЭКГ и других методов диагностики, наличии кардиомегалии, остро начавшейся и прогрессирующей застойной сердечной недостаточности [13].

Для установления диагноза «миокардит» общепризнанных критериев не существует.

На начальном этапе диагностики можно пользоваться схемой клинической диагностики миокардитов, предложенной Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA 1964, 1973, 1980) (табл. 6)

Однако следует учесть, что этому диагностическому алгоритму более 30 лет и основывается он на косвенных клинко-инструментальных критериях. В представленном диагностическом алгоритме нет ни одного патогномичного, характерного только для миокардита признака, а диагноз устанавливается на основании комбинации неспецифических критериев [16]. Перечисленные в таблице 6 критерии диагностики миокардита не учитывают ни жалобы больных, ни клинические симптомы заболевания, а главным образом констатируют изменения лабораторных тестов и инструментальных показателей, характеризующих электрическую и систолическую функции сердца в связи с острым инфекционным заболеванием. По этой схеме возможна и целесообразна диагностика острых миокардитов. Выявление же миокардита хронического течения по ней весьма затруднительно. Если при тщательном подходе у больных с подозрением на миокардит хронического течения удастся определить 1–2 больших и 1–2 малых признака, то подтвердить непосредственную связь с инфекцией, обнаружить повышение биохимических маркеров воспаления и кардиоселективных ферментов не всегда возможно [12].

К концу XX века были разработаны и внедрены в клиническую практику неинвазивные методы верификации воспалительной инфильтрации и миокардитического кардиосклероза, появились новые данные по этиологии и патогенезу заболевания. В 2004 году был предложен и апробирован алгоритм диагностики, который позволяет доказать наличие воспалительной инфильтрации в миокарде не только косвенными, но и прямыми (морфометрическими) методами, что практически решает задачу дифференциальной диагностики миокардита хронического течения с другими синдромо-сходными заболеваниями (рис. 8).

Данная диагностическая схема представляет собой комплекс лабораторно-инструментальных методов, сгруппированных в четыре диагностических направления.

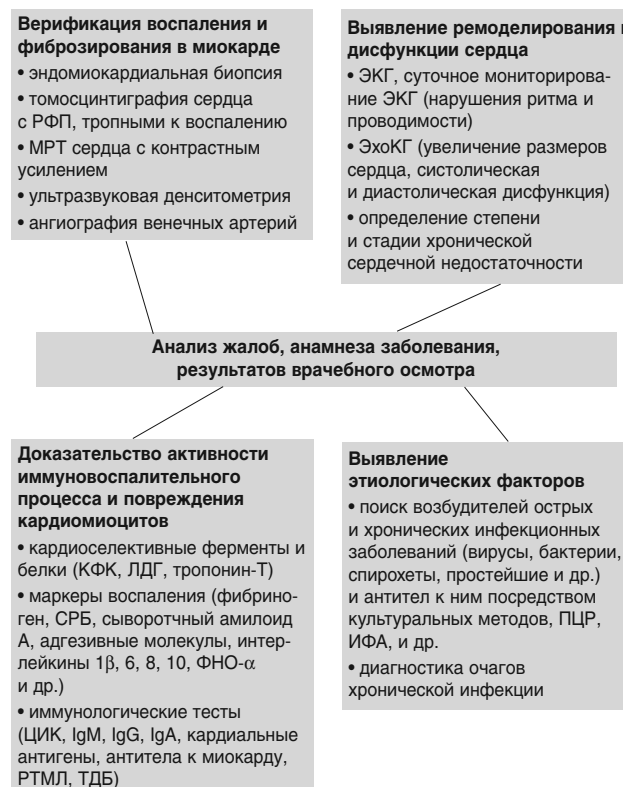


Рис. 8. Диагностический алгоритм миокардита хронического течения [12]

Примечания: РФП – радиофармпрепарат, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, КФК – креатинфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов, ТДБ – тест дегрануляции базофилов, ПЦР – полимеразно-цепная реакция, ИФА – иммуноферментный анализ.

Первое (основное) диагностическое направление включает морфометрические методы, позволяющие получить информацию о наличии или отсутствии воспалительной инфильтрации в миокарде, ее локализации и распространенности, а также о наличии и выраженности фиброза в мышце сердца. Сюда же включены методики, показывающие состояние коронарных артерий (селективная ангиография коронарных артерий или мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием).

Второе диагностическое направление позволяет выявить ремоделирование сердца и нарушение функции миокарда (электрическая и механическая дисфункция). Третье направление дает информацию о повреждении кардиомиоцитов и об активности иммуновоспалительного процесса. Четвертое диагностическое направление показывает этиологические факторы воспалительного поражения миокарда (наличие вирусов, бактерий, спирохет, простейших и антител к ним).

Практическая реализация диагностических методик, входящих в алгоритм, не предполагает строго определенной последовательности, но по каждому диагностическому блоку должна быть получена максимально исчерпывающая информация. Параллельно определяется круг сопутствующих и синдромо-сходных заболеваний. Окончательный диагноз устанавливается на основании всех результатов комплексного обследования. Обобщив данные клинического, лабораторного и инструментального обследования по всем четырем диагностическим направлениям, можно говорить о наличии или отсутствии у больного миокардита хронического течения.

Диагностическая ценность изложенной выше схемы обследования больного для верификации воспалительного поражения миокарда составляет 93–99%. Дублирование и повторение методов оценки выраженности воспаления и фиброза в миокарде повышает достоверность полученных результатов. Исключение из плана обследования иммунологических и особенно морфометрических методик значительно снижает достоверность всего диагностического комплекса до 65–73% [12].

Литература

1. Brady W.J., Ferguson J.D., Ullman E.A., Perron A.D. Myocarditis: emergency department recognition and management // *Emerg. Med. Clin. North Am.* — 2004. — Vol. 22 (4). — P. 865–885.
2. Cooper L.T. Jr. Myocarditis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360 (15). — P. 1526–1538.
3. Heart Failure Society Of America. Myocarditis: Current treatment // *J. Card. Fail.* — 2006. — Vol. 12 (1). — P. e120–122.
4. Magnani J.W., Dec G.W. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113 (6). — P. 876–890.
5. Burian J., Buser P., Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment // *Swiss Med. Wkly.* — 2005. — Vol. 135 (25–26). — P. 359–364.
6. Baughman K.L. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113 (4). — P. 593–595.
7. Dec G.W. Introduction to clinical myocarditis // *Myocarditis: From Bench to Bedside* / Cooper L.T. — Totowa, NJ: Humana Press Inc, 2003. — P. 257–281.
8. Pelliccia A., Corrado D., Bjornstad H.H. et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2006. — Vol. 13 (6). — P. 876–885.
9. Calabrese F., Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 60 (1). — P. 11–25.
10. Mason J.W. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 60 (1). — P. 5–10.
11. Aoyama N., Izumi T., Hiramori K. et al. Japanese Investigators of Fulminant Myocarditis. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee) // *Circ. J.* — 2002. — Vol. 66 (2). — P. 133–144.
12. Бойцов С. А., Дерюгин М. В. Неревматические миокардиты // *Руководство по кардиологии: Уч. пособие в 3 т. / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова.* — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — Т. 2. — С. 116–145.
13. *Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко.* — К.: Морион, 2008. — 1424 с.
14. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. *Практ. руководство / Под ред. В.Н. Коваленко.* — К.: Морион, 2001. — 480 с.
15. Karatolios K., Pankuweit S., Kisselbach C., Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy // *Hellenic. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47 (2). — P. 54–65.
16. Бойцов С.А., Дерюгин М.В. Современные возможности диагностики неревматических миокардитов // *Consilium Medicum.* — 2002. — Т. 4, №3.
17. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Миокардиты в клинической практике: современные представления о старой болезни // *РЖМ.* — 2001. — Т. 9, №10.
18. Гуревич М.А. Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда в клинической практике // *РЖМ.* — 1998. — Т. 6, №24.
19. Мравян С.Р., Гуревич М.А. Особенности клиники, диагностики и лечения миоперикардитов и диффузных миокардитов // *Рос. кардиол. журн.* — 2003. — №5.
20. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T. Jr, Rihal C.S. Diagnosis and treatment of viral myocarditis // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84 (11). — P. 1001–1009.
21. Наумов В.Г., Габрусенко С.А. Миокардиты в клинической практике // *Атмосфера. Новости кардиологии.* — 2002. — №2 (3).
22. Jay W. Mason, Sanjeev Trehan, Dale G. Renlund. Myocarditis // *Cardiovascular Medicine.* — 3rd edition / James T. Willerson, Hein J. J. Wellens, Jay N. Cohn and David R. Holmes Jr. — Springer, 2007. — Vol.1. — P. 1313–1347.
23. Pauschinger M., Noutsias M., Lassner D. et al. Inflammation, ECG changes and pericardial effusion: whom to biopsy in suspected myocarditis? // *Clin. Res. Cardiol.* — 2006. — Vol. 95 (11). — P. 569–583.
24. Celia M. Oakley. Myocarditis // *Education in heart / Series editor Piter Mills.* — BMJ Books, 2001. — Vol. 1. — P. 221–223.
25. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation.* — 1996. — Vol. 93 (5). — P. 841–842.
26. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis // *Eur. Heart J.* — 2008. — Jul 9.
27. Frustaci A., Russo M.A., Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30 (16). — P. 1995–2002.
28. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 3076–3093.
29. Lieback E., Hardouin I., Meyer R. et al. Clinical value of echocardiographic tissue characterization in the diagnosis of myocarditis // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17 (1). — P. 135–142.
30. Lindner J.R., Dayton P.A., Coggins M.P. et al. Noninvasive imaging of inflammation by ultrasound detection of phagocytosed microbubbles // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102 (5). — P. 531–538.
31. Lindner J.R. Contrast ultrasound molecular imaging of inflammation in cardiovascular disease // *Cardiovasc. Res.* — 2009. — Vol. 84 (2). — P. 182–189.



Е.Ю. Фролова-Романюк,
ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

Ушкодження стравоходу

Розриви стравоходу

Під ушкодженням, травмою стравоходу слід розуміти порушення цілісності його стінки внаслідок раптового впливу фізичного фактора (розриви стравоходу, опіки). Травматичні розриви стравоходу нечисленні, але смертельно небезпечні. Згідно з судово-медичними протоколами стравохід ушкоджується при торакальних або торакоабдомінальних травмах у 2,6% випадків [2, 14].

Найчастішим видом внутрішніх травм стравоходу є інструментальні травми, так звані ятрогенні перфорації. Досить рідким і дуже тяжким захворюванням є спонтанний розрив стравоходу [11, 13]. За даними Ch.E. Pore, на 161 випадок перфорації стравоходу різної етіології спонтанний розрив діагностовано у 5 (3,1%) випадках.

У першу чергу ятрогенний прорив стінок стравоходу може відбуватися при езофагогастроскопії, далі у порядку спадання по частоті — при бужуванні, дилатації кардії, інтубації трахеї, зондуваннях, тампонаді варикозних вен [1, 13].

Ятрогенні розриви частіше відбуваються при проведенні лікувальних ендоскопічних маніпуляцій, зокрема під час витягання сторонніх предметів за допомогою твердого ендоскопа і рідше — при проведенні діагностичної фіброскопії та біопсії. Ушкодження шийного відділу спостерігається у 3–5 разів частіше, ніж грудного, причому частіше у цьому відділі розривається задня стінка, а в грудному — бічна, частіше права. Особливо вразливою щодо травмування є зона глотково-стравохідного переходу. Розмір перфоративного «вікна» у ньому зазвичай дорівнює діаметру ендоскопа (до 1–1,5 см), але може бути до 6 см шириною. Утворений тубусом апарата хід має ширину 2–6 см і довжину майже до 20 см. Заповнений геморагічною рідиною і гноем, він швидко призводить до розвитку медіастиніту, плевриту, пневмонії, пневмотораксу та медіастинальної емфіземи. Перфорація стінки стравоходу і введення апарата у клітковину межистіння недосвідченим ендоскопістом відразу не усвідомлюється, і фасціальні тяжі та судини межистіння спочатку приймаються за фіброзні тяжі або перемички у просвіті стравоходу [2, 5, 6].

За даними літератури перфорація стінки стравоходу при стенозі, стриктурі, пухлині, особливо під час сліпого бужування, спостерігається у кожного 10–20-го хворого. Ширина ходів, утворених бужами, зазвичай не перевищує 5–6 см, а довжина може бути від устя стравоходу до діафрагми.

Розриви при дилатаціях кардії виникають у 2–5% випадків. Травма зумовлена не стільки ступенем роздування стравоходу кардіодилататором або зонд-баллоном, скільки швидкістю створення штучної гіпертензії. Найменш травматичним є дилатор Штарка. Розриви глотково-стравохідного переходу спостерігаються при трансларингеальних інтубаціях у 1,7% випадків, а при ендотрахеальних інтубаціях — у 0,03%; однак смертність від цих ускладнень внаслідок запізнилої діагностики сягає 50% [4, 12].

Випадки розриву стравоходу шлунковим зондом рідкі, але зовсім не одиничні. Розрив може відбутися при спробі витягування стороннього предмета, промиванні шлунка хворому у збудженому або несвідомому стані, зондуванні у хворих з патологією шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчно-видільних шляхів, особливо при перегибах або завороті шлунка, відсмоктуванні слизу (частіше у дітей) тощо. Основними причинами розриву стравоходу вважають поспішність введення зонда, атонію та медикаментозну релаксацію стравоходу. Можливо, причиною перфорації зондом буває також тривалий локальний спазм стравоходу. Спонтанний розрив стравоходу зустрічається переважно у чоловіків у віці 35–60 років, однак є окремі повідомлення про це захворювання у дітей.

Під спонтанним розривом стравоходу (синдром Бурха-ве, апоплексія стравоходу) розуміють такий розрив у осіб, в яких раніше не було захворювань цього органа [3, 10].

Розриву стравоходу часто передують сильна блювота, надричний кашель, епілептичний напад, пологи. При цьому в результаті сильних скорочень м'язів живота, діафрагми вміст шлунка спрямовується через кардіальний відділ у стравохід, і якщо в цей момент воротар і глотково-стравохідний сфінктер виявляються зімкнутими, у стравоході різко підвищується тиск, і він розривається у найбільш слабкій частині на відстані 2–7 см від кардії по задньобоківій лівій стінці. Розрив стравоходу частіше відбувається у поздовжньому напрямку протяжністю 1–8 см, поширюючись іноді на шлунок.

Можливість спонтанного розриву стравоходу ніхто не заперечує, однак у деяких хворих виявляються запальні зміни у стінці органа, вроджені сегментарні дефекти м'язової оболонки, кила стравохідного отвору діафрагми, а факторами, що провокують цей розрив, можуть бути переїдання, алкогольне сп'яніння, різке фізичне напруження, прийом великої кількості газованої рідини.

Краї розриву нерівні, просочені кров'ю, інфільтровані лейкоцитами. Через кілька годин після розриву запалення поширюється на межистіння. Розрив стравоходу може бути неповним, супроводжуючись утворенням інтрамуральної гематоми. Основними скаргами пацієнтів є біль і дисфагія. Такі неповні розриви стравоходу нагадують синдром Маллорі–Вейса. Не без підстав деякі автори вважають синдром Бурхаве і синдром Маллорі–Вейса одним і тим самим захворюванням. Проте частина вчених вважає, що розрив слизової оболонки фундального відділу шлунка називається синдромом Маллорі–Вейса, а спонтанний розрив стравоходу вище місця переходу стравоходу в шлунок — синдромом Бурхаве [5, 10].

Розрив стравоходу проявляється сильною кровотечею, що у ряді випадків доводиться зупиняти хірургічним шляхом, а також може супроводжуватися виділенням вмісту стравоходу до межистіння, що призводить до медіастиніту. У випадку ушкодження плеврального листка виникає емпієма плеври.

Клінічна картина

Симптоматика розривів стравоходу досить яскрава. На висоті раптової блювоти з'являється жорстокий біль за грудниною, рідше — у надчеревній ділянці з іррадіацією у спину та ліве плече. Біль супроводжується блідістю шкіри і слизової оболонки, потім — ціанозом. Хворі покриваються холодним потом, виникають задишка, запаморочення, тахікардія, іноді — втрата свідомості, з'являється почуття туги. На фоні алкогольного сп'яніння больовий синдром менш виражений. При великому розриві стравоходу розвиваються шок, пневмо- і гідропневмоторакс, із часом виникає медіастиніт, наростає задишка, підвищується температура тіла.

Одним із важливих симптомів розриву стравоходу є підшкірна емфізема на шії або в паховій ділянці, що з'являється частіше при великих і високих розривах, через кілька годин після появи перших симптомів перфорації. Слідом за емфіземою розвивається клініка гнійного парезофагіту, а при прориві у плевральну порожнину — піопневмоторакс. У таких випадках в ексудаті плевральної порожнини можна виявити шлунковий сік і частки їжі.

При поширенні розриву на кардіальний відділ шлунка іноді виникає масивна шлункова кровотеча. При виникненні болю переважно у надчеревній ділянці, що буває при розриві стравоходу у нижній третині, клінічна картина захворювання нагадує таку при перфорації гастродуоденальної виразки.

Перша — шок — фаза захворювання характеризується прогресивним погіршенням стану хворого, характерною позою є вимушене положення сидячи з нахилом уперед. Через різкий біль подих стає поверхневим і частим. Ця фаза триває від 30 хвилин до 5 годин, потім змінюється фазою уявного благополуччя, що триває 1–2 доби. Біль зменшується, однак посилюється зневоднення та підвищується температура тіла. Слідом за цим розвиваються тяжкі гнійні ускладнення у вигляді медіастиніту, плевриту, сепсису.

Опіки стравоходу

Серед опіків стравоходу виділяють хімічні, термічні й променеві. Частіше зустрічаються хімічні опіки, що призводять до розвитку гострого опікового езофагіту. До 75% опіків стравоходу спостерігається у дітей до 10 років після випадкового прийому їдких речовин, що неправильно

зберігалися. У дорослих опіки зазвичай виникають у результаті суїцидальної спроби або прийому замість алкоголю хімічно агресивних речовин. Часті в минулому отруєння каустичною содою в наш час змінилися отруєннями оцтовою кислотою.

Їдкі речовини (кислоти, луги) найчастіше вражають стравохід у ділянці фізіологічних звужень і слизову оболонку шлунка до ворота. Найнебезпечнішими вважаються опіки стравоходу лужними розчинами, оскільки під час таких уражень не створюється «захисний» струп, тобто скоринки з мертвих тканин, що вкривають поверхню опіку.

Тяжкість опіку залежить від кількості та концентрації хімічної отрути (їдкого лугу, есенції, розчину йоду, фенолу, сулеми тощо). Незважаючи на рефлекторну блювоту, невеликої кількості отрути буває достатньо для виникнення глибокого некрозу і прориву стінки. Концентровані розчини викликають розпад стінок стравоходу та клітковини межистіння, наслідком чого є гнійний медіастиніт, плеврит, абсцес, інтоксикації, що закінчуються смертю хворого, нерідко протягом 2–3 діб.

Розрізняють три ступеня опіків стравоходу:

I ступінь — поверхневий опік, ураження слизової оболонки;

II ступінь — глибокий опік, ураження стравоходу до м'язової оболонки включно;

III ступінь — ранній перфоративний опік, ураження оболонок і параезофагеальної клітковини.

Корозивні езофагіти, що не закінчуються швидким летальним результатом, проходять 4 патологоанатомічні стадії: гіперемія і набряк, некроз і виразка, грануляція, рубцювання. Поверхневі опіки супроводжуються ерозивними виразками та набряком і досить швидко закінчуються епітелізацією ураженої ділянки. Глибокі опіки стравоходу характеризуються відторгненням некротичних тканин, запальною реакцією, нагноєнням, виразкою, грануляцією, рубцюванням і зморщуванням. У таких хворих перебіг опіку відбувається за типом тривалого хронічного корозивного езофагіту або опікової хвороби стравоходу.

Рубцеві деформації і стриктури стравоходу в місцях опіків, частіше в ділянці фізіологічних звужень, формуються протягом 1–2 місяців. Опік I ступеня часто залишає після себе у просвіті стравоходу «перетинчасті стенози» — асиметричні гребені або кільцеподібні складки. Опік II ступеня може закінчитися дифузними, але частіше локальними рубцево-спастичними деформаціями у вигляді трубчастих, кільцеподібних або клапанних стенозів. Трубчасті стенози мають вигляд одного суцільного або ланцюга звитих каналів, що переходять у нормальний просвіт стравоходу. Кільцеподібний стеноз трохи нагадує «перетинчастий», але він більш виражений і має більшу протяжність (діафрагмальний стеноз) [7, 8]. Клапанний стеноз зумовлений втягуванням однієї стінки у просвіт стравоходу та формуванням рубцевої заслінки у вигляді однобічного клапана. Такі стенози ускладнюються розвитком гіпостатичного езофагіту.

Розрізняють три клінічні періоди опіку стравоходу:

- гострий — під час розвитку набряку, гіперемії, некрозу та виразки стінок стравоходу (ковтання у цей період вкрай болісне, викликає страх, хворий відмовляється від прийому їжі);

- підгострий — під час розвитку грануляцій у ділянці опіку (у цей період хворий здатен харчуватися «через

силу», це супроводжується езофагодинією, що поступово вщухає, настає уявна ремісія, яка змінюється дисфагією);

- хронічний — у період формування рубцевих стенозів (дисфагія стає постійною, прогресує, супроводжується блювотою, гіперсаливацією, змушеним голодуванням, схудненням аж до аліментарного виснаження).

Діагностика

При рентгенологічному дослідженні хворих із розривом стравоходу можна виявити емфізему межистіння, шиї, а також рідину в плевральній порожнині, перикарді. У більш пізній стадії може спостерігатися розширення тіні межистіння.

За допомогою рентгенологічного дослідження стравоходу з водорозчинною контрастною речовиною часто вдається встановити локалізацію розриву. У таких випадках рекомендують у горизонтальному положенні хворого ввести у стравохід тонкий зонд до кардії і через нього під невеликим тиском уводити контрастну речовину. По мірі надходження контрастної речовини зонд поступово витягають, а хворого повертають зі спини на правий бік, живіт, лівий бік і знову на спину. Вихід контрастної речовини за межі стравоходу вказує на наявність і місце розриву стравоходу.

Діагностика опіку стравоходу зазвичай не викликає труднощів. Для призначення правильного лікування у більшості випадків необхідне проведення рентгенологічного або ендоскопічного дослідження. Поверхневі опіки супроводжуються ознаками гіперкінезії стравоходу, що виявляються при рентгенологічному дослідженні. Ендоскопічно виявляють набряк і гіперемію слизової оболонки, поверхневі ерозії та наліт.

При глибоких опіках через деякий час на рентгенограми можна бачити деформації стінок, ригідність, незначне супрастенотичне розширення над звуженою ділянкою і ознаки умовно вираженого езофагіту.

Обережне ендоскопічне дослідження дозволяє визначити межі опіку, наявність некротичного струпа, виразки й кровоточивість стінок, рубцювання та грануляції. При розвитку хронічного корозивного езофагіту і формуванні рубцевих стриктур рентгенологічно виявляють трубчасті, кільцеподібні, клапанні стенози стравоходу, рубцеві зморщування, виразки, нориці, тракційні хітальні грижі, рефлюкс-езофагіти, іноді — малігнізацію рубця. Важливою відмінністю ракової стриктури стравоходу від неракових стенозів є симптом Тримано: конічна форма стінок над звуженням свідчить про доброякісний процес, а келихоподібне розширення — про злоякісну природу ураження, у таких випадках обов'язковим є проведення ендоскопії та біопсії [9].

Лікування

Лікування пацієнтів із розривами стравоходу — хірургічне. Вирішальне значення має час, що пройшов з моменту розриву до операції. Хворі, оперовані з приводу спонтанного розриву стравоходу пізніше третьої доби, як правило, гинуть. У ранній термін після розриву показана операція ушивання ушкодженої стінки стравоходу, а в більш пізні (пізніше 24 годин) — дренажування межистіння і плевральної порожнини на боці розриву без втручання на стравоході.

При опіках стравоходу потерпілого необхідно терміново госпіталізувати до хірургічного відділення. Невідкладна допомога полягає у нейтралізації кислот 2–3% розчином

соди, а лугів — 1% розчином оцтової кислоти або рослинним маслом. У неясних випадках показане рясне питво. Промивання шлунка через зонд вважається доцільним тільки протягом перших 6 годин після опіку стравоходу.

З перших же днів призначають раціональну антибіотикотерапію, детоксикаційну терапію (реополіглюкін, плазма, гемодез та ін.), протишокові заходи, введення 2,5–5 мг дроперидолу та 0,05–1 мг фентанілу, препаратів фенотіазинової групи, місцеву анестезію рота й глотки (новокаїн тощо), вводять електроліти та вітаміни.

При опіку I ступеня з 3-го дня можна пробувати годування молоком, вершками, сметаною. При опіку II ступеня харчування краще починати з 10-го дня, після стихання гострих запальних явищ. Ніколи не слід забувати про можливість раптової пізньої перфорації стравоходу внаслідок виразки або відторгнення глибокого гангренозного струпа. Сумнівною і ризикованою залишається терапія глюкокортикостероїдами як одночасна профілактика рубцевого стенозу. З метою профілактики стриктур застосовується раннє (з 10-го дня) бужування стравоходу під рентгенологічним контролем. При правильному лікуванні гострої стадії опіку стравоходу сприятливих результатів вдається досягти у 90% хворих.

Література

1. Бобров В. М., Лысенко В. А., Шушков П. В., Быданов В. А. Повреждения пищевода, вызванные инородными телами или инструментами // Вестн. оториноларингологии. — 2005. — №2. — С. 55–57.
2. Белоконов В. И., Замятин В. В., Измайлов Е. П. Диагностика и лечение поврежденных пищевода. — Самара: Перспектива, 1999. — 160 с.
3. Тимебулатов В. М., Нартайлаков М. А., Авзалетдинов А. М., Тимебулатов Ш. В. Спонтанный разрыв пищевода // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2009. — №2. — С. 54–58.
4. Мирошников Б. И., Лабазанов М. М., Ананьев Н. В. Спонтанный разрыв пищевода // Вестн. хирургии. — 1998. — Т. 157, №2. — С. 74–76.
5. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С. Хирургия пищевода. — М.: Медицина, 2000.
6. Boukthir S., Fetni I., Mrad S. M. et al. // Arch. Pediatr. — 2004. — Vol. 11 (1). — P. 13–17.
7. Gorman R. L., Khin-Maung-Gyi M. T., Klein-Schwartz W. et al. Initial symptoms as predictors of esophageal injury in alkaline corrosive ingestions // Am. J. Emerg. Med. — 2002. — Vol. 10. — P. 189–194.
8. Kochhar R., Ray J. D., Sriram P. V. et al. Intralesional steroids augment the effects of endoscopic dilation in corrosive esophageal strictures // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol. 49. — P. 509–513.
9. Spechler S., Taylor M. Caustic ingestions. In: Gastrointestinal emergencies / M. B. Taylor, ed. — Baltimore (MD): Lipincott, Williams & Wilkins, 1997. — P. 19–31.
10. Di Maggio E. M., Preda I., La Fianza A. et al. Spontaneous rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome): computerized tomography diagnosis in atypical clinical presentation // Radiol. Med. (Torino). — 1997. — Vol. 94, №192. — P. 52–57.
11. Grigorovici A., Burcoveanu C., Padureanu S. et al. Spontaneous esophageal rupture in the patients // Chirurgia (Bucur). — 2005. — Vol. 100, №1. — P. 57–62.
12. Hafer G., Haunhorst W. H., Stallkamp B. Atraumatic rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome) // Zentralbl. Chir. — 1990. — Vol. 115, №12. — P. 729–735.
13. Plater J. P., Fuentes P., Giacoia A. Esophageal perforations and ruptures: a plea for conservative treatment // Ann. Chir. — 2001. — Vol. 51, №6. — P. 611–616.
14. Wright C. D., Grillo H. C., Hildenberg A. D. Reinforced primary repair of thoracic esophageal perforation // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 60, №2. — P. 245–249.



Г.Д. Фадеенко, В.С. Кулинич,
ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», г. Харьков

Перфорации пищевода как осложнение инструментального исследования

Повреждения пищевода относятся к жизнеугрожающим состояниям и требуют срочной медицинской помощи.

Этиология

Более чем в 80% случаев перфорации пищевода являются ятрогенными. Возможными их причинами могут быть:

- проведение диагностических и лечебных мероприятий (эзофагоскопия, бужирование, кардиодилатация, назогастральная интубация);
- истончение стенки и перфорация пищевода на фоне склеротерапии (например, проводимой по поводу варикозных вен пищевода), при лекарственном или радиационном эзофагите;
- травма пищевода во время операций на органах грудной клетки, шеи;
- заболевания пищевода и средостения, особенно при опухолях, перипроцессах, язвах, химических ожогах, аневризме аорты;
- инородные тела;
- пулевые, осколочные ранения грудной клетки, шеи;
- спонтанная перфорация (синдром Бурхава).

В настоящее время эндоскопия вышла далеко за рамки «осмотра», понятие «эндоскопия» стало значительно шире. Благодаря возросшим техническим возможностям эндоскопов, а также созданию специального инструментария (щипцов для биопсии, цитологических щеток, захватов, ножниц, трубок-катетеров, кюреток, игл, петель, диатермических электродов и резцов) можно выполнять разнообразные диагностические и лечебные вмешательства. Не удивительно, что гастродуоденоскопия превратилась в рутинный метод обследования. Однако не следует забывать, что это инвазивная процедура, связанная с определенным риском осложнений, среди которых, кроме перфорации пищевода — кровоизлияния, кровотечения, инфицирование (гепатиты В и С, *Helicobacter pylori*), аллергические реакции, нарушения деятельности сердца, легких, печени, почек.

Перфорация пищевода была относительно частым осложнением ригидной эзофагоскопии. При использовании гибкой эндоскопии риск перфорации мал и составляет от 0,02 до 0,1–0,31% при выполнении диагностической эндоскопии и от 2,6 до 4% — при лечебной. По данным английских исследователей, риск

возникновения перфорации зависит от опыта эндоскописта, возраста пациента и патологии пищевода. Чаше (в 69% случаев) стенка пищевода повреждается в нижней его трети.

Существуют технические аспекты выполнения верхней эндоскопии, позволяющие уменьшить риск такого осложнения.

1. Выполнение всей процедуры под контролем зрения — «красное пятно» в окуляре эндоскопа должно удерживать от его дальнейшего проведения вперед. Необходимо визуализировать просвет либо путем инсuffляции воздуха, либо просто «отойти» назад.
2. Исключение преодоления возникшего сопротивления проведению эндоскопа путем чрезмерного применения силы. Кроме того, расположение правой руки на отметке не ближе 20 см от конца аппарата позволяет более безопасно войти в пищевод и уменьшить риск перфорации грушевидных синусов, так как конец эндоскопа будет обладать «пружинящим эффектом».
3. Выполнение пациентам эндоскопии только при адекватной седации. Резкий поворот головы или изменение положения тела пациента может привести к опасным последствиям.

Однако не всегда подобные предосторожности помогают избежать развития перфорации. При ряде заболеваний, приводящих к истончению стенки пищевода, таких как химические ожоги (в особенности некротический эзофагит), тяжелый рефлюкс-эзофагит или лекарственные поражения пищевода с образованием язв, рак, дивертикулы пищевода с дивертикулитом, риск перфорации возрастает. Заболевания, связанные с сужением просвета пищевода — рак, ахалазия кардии, послеожоговые и сформировавшиеся в результате рефлюкса стриктуры, — также связаны с повышенным риском перфорации при попытках насильственного преодоления или дилатации сужения.

Различают полные (перфорация) и неполные повреждения пищевода. Неполное повреждение — это разрыв в пределах одной или нескольких оболочек. Полное повреждение — разрыв всей толщи стенки органа. При локализации повреждения в шейном отделе пищевода развивается около- или запищеводная гнойно-некротическая флегмона шеи; в грудном отделе — медиастенит,

при повреждениях плевры — плеврит, перикарда — перикардит, в брюшном отделе — перитонит.

Клиническая картина

Обычно первым признаком перфорации пищевода является резкая боль по ходу пищевода, имеющая тенденцию к нарастанию, усиливающаяся при кашле, глотании, глубоком вдохе. Характеристика боли зависит также от локализации перфорации: разрыв шейного отдела сопровождается болью и пальпаторной болезненностью в области шеи; для разрыва грудного отдела характерна боль в спине, за грудиной или в животе. Интенсивная боль приводит к развитию шока у 25% пациентов (у седатированных больных она может быть невыраженной). При инструментальной перфорации подкожная эмфизема (над ключицей и на шее) может появиться через несколько часов после проведения процедуры, особенно при небольших размерах повреждения. Другие возможные симптомы: пневмоторакс, пневмомедиастинум, тахикардия, дисфагия, дыхательные нарушения, тошнота, рвота, гиперсаливация, дисфония и рвота кровью. Поздними признаками перфорации пищевода, свидетельствующими о развитии воспалительного процесса в средостении, являются повышение температуры тела, лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нарастание токсемии и шока.

Диагностика

Разрыв пищевода следует подозревать у каждого пациента, испытывающего характерную боль вскоре после инструментального исследования пищевода, продолжительной рвоты или кашля. Диагностика перфорации пищевода не должна вызывать сложностей, однако, по данным Banks и соавторов, у 45% пациентов этот диагноз был поставлен только через 24 часа, а у 23% — на вскрытии.

Инструментальные исследования.

1. Прежде всего, необходимо назначить рентгенологическое исследование грудной клетки: признаками перфорации являются подкожная эмфизема, расширение тени средостения, наличие в средостении полостных образований с уровнями жидкости, пневмомедиастинум и плевральный выпот.
2. Подтвердить диагноз, определить уровень разрыва и в определенной степени — величину перфорации можно при эзофагографии (исследование прохождения контрастного вещества по пищеводу; для исследования необходимо применять водорастворимый контраст). Однако имеются данные о частых ложноотрицательных результатах.
3. Компьютерная томография грудной клетки позволяет выявить абсцессы и воздух в средостении, участки скопления воздуха и жидкости.
4. Перфорационное отверстие не всегда легко визуализируется при эндоскопии, особенно при наличии кровотечения. Поэтому эндоскопия является резервным диагностическим методом.
5. При плевральной пункции может быть получен выпот с высоким содержанием амилазы (если этот выпот имеется).

Лабораторные исследования: в клиническом анализе крови можно выявить лейкоцитоз, увеличенную СОЭ.

Профилактика

Профилактика осложнений при эндоскопии подразумевает решение общих и частных задач. К общим задачам относятся тщательно продуманная организация работы плановой и неотложной эндоскопической службы, достаточное число профессионально подготовленных врачей, специальное обучение врачей-эндоскопистов, хорошая техническая оснащенность эндоскопического кабинета и отделения. Частными задачами профилактики являются строгое соблюдение правил выполнения эндоскопических исследований и операций, знание опасностей, которые могут возникнуть при их проведении, тщательная организационная и техническая подготовка каждого исследования, проведение специальных профилактических мероприятий.

Самопроизвольный разрыв пищевода называют **синдромом Бурхава**. Данный синдром впервые описан в 1724 г. голландским врачом Н. Boerhaave. Предрасполагающим фактором считают изменения в мышечном слое стенки пищевода. Главным этиологическим фактором является резкое повышение внутрипищеводного давления в результате нарушения координации открытия сфинктеров пищевода на фоне возможной неполноценности его стенок. Чаще всего разрыв происходит в нижней трети грудного отдела пищевода. В большинстве случаев разрыву предшествует натужная рвота, после которой появляется боль за грудиной, иррадиирующая в поясницу, левое плечо, при этом больной бледнеет, возникает тахикардия, затруднение дыхания. Рентгенологическая картина соответствует левостороннему пневмотораксу и/или пневмомедиастинуму. Прогноз для данных пациентов плохой — по данным некоторых авторов, смертность достигает 100%.

Лечение

В первую очередь необходимо исключить энтеральное питание. Даже при подозрении на перфорацию пищевода назначают внутривенно антибиотики широкого спектра действия (эффективные в отношении грамположительных, грамотрицательных, анаэробных микроорганизмов). Для лечения шока — инфузионная терапия (изотонический раствор NaCl) и применение вазопрессоров. В большинстве случаев применяется активная хирургическая тактика, заключающаяся либо в наложении первичного шва, либо в широком дренировании или отключении пищевода. Имеются сообщения о консервативном и эндоскопическом лечении перфораций пищевода. Консервативное лечение применяют при незначительном дефекте, его раннем выявлении, отсутствии нарушения проходимости пищевода, проникновения перфорации в плевральную полость и признаков гнойно-септических осложнений. Лечение заключается в полном парентеральном питании и массивной антибиотикотерапии. Ряд авторов указывает на худший прогноз при перфорации грудного отдела пищевода, чем шейного. Существуют сообщения об успешном закрытии небольших дефектов пищевода с помощью эндоскопического клипирования. Необходимо помнить, что эффект лечения перфорации пищевода в большей степени обуславливается устранением патологических процессов, приведших к ее развитию.



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

Острые кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода: фармакологическая коррекция и профилактика

Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) — одно из самых тяжелых осложнений портальной гипертензии, связанной с циррозом печени (ЦП), при развитии которого в первые 6 недель летальность составляет 11–20%. Смертность от первого эпизода кровотечения из ВРВП составляет 50–70%. Частота развития рецидива кровотечения в течение первых двух лет от момента первого эпизода достигает 100% [5, 34].

Вследствие этого первичная профилактика кровотечений из ВРВП считается обязательной для всех больных ЦП, имеющих ВРВП. Как только диагностируются ВРВП, все терапевтические усилия должны быть сконцентрированы на предупреждении развития и предотвращении эпизодов кровотечения и их рецидивов [30].

Кровотечения из ВРВП наблюдаются только тогда, когда имеет место клинически значимая портальная гипертензия, при градиенте давления в печеночной вене >12 мм рт.ст. С патофизиологической точки зрения портальное давление зависит от тока крови и сопротивления в портальной системе. Поэтому, чтобы снизить портальное давление, можно воздействовать на редукцию портального тока крови, используя вазоконстрикторы, и на сопротивление в портальной системе — сосудорасширяющие препараты. Некоторые лекарственные средства (например, вазопрессин и соматостатин) являются быстродействующими, поэтому должны использоваться в условиях острого кровотечения из ВРВП. Другие препараты, например неселективные блокаторы β -адренорецепторов (β -адреноблокаторы), — длительнодействующие, используются с целью первичной и вторичной профилактики [11, 41].

Острые кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода

Фармакологическое лечение острых кровотечений из ВРВП прежде всего должно быть направлено на остановку кровотечения, предотвращение его рецидива и снижение летальности.

В течение последних десятилетий проведены клинические исследования, а также мета-анализы, которые показали высокую терапевтическую эффективность вазоактивных препаратов в остановке кровотечений у пациентов с ЦП [15].

Согласно современным рекомендациям начало фармакологической коррекции вазоактивными лекарствами необходимо проводить как можно быстрее — даже в период транспортировки пациента в стационар — и продолжать их введение в течение не менее 5 дней, так как в этот период больные наиболее уязвимы в отношении развития раннего рецидива кровотечения [8].

Несомненно, с диагностической и, возможно, с терапевтической целью обязательным является проведение эндоскопического исследования, которое должно быть выполнено в максимально ранние сроки госпитализации пациента в стационар. Это позволяет использовать вазоактивные вещества.

Как во всем мире, так и в Украине в последние годы в арсенале врачей имеются доступные лекарственных препараты, необходимые для консервативного лечения острого кровотечения из ВРВП. При этом, принимая решение в ургентном порядке, нужно сделать правильный выбор, руководствуясь не только тем, что все вазоактивные препараты обладают способностью останавливать кровотечения (соматостатин, октреотид, терлипрессин), но также помня о том, что только один из перечисленных препаратов — терлипрессин — влияет на показатели выживаемости. Если же ни одно из этих лекарственных средств не доступно, возможно использование вазопрессина в сочетании с нитроглицерином трансдермально [8].

Вазоактивные лекарственные средства

Вазопрессин — мощный вазоконстриктор, который эффективно снижает портальное давление посредством уменьшения тока портальной крови, вызывающего спланхическую вазоконстрикцию. Этот препарат был первым в лечении кровотечений из ВРВП, но в настоящее время его использование допустимо только тогда, когда применение других лекарственных средств нежелательно из-за тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых патологий (ишемия миокарда, инфаркт миокарда, аритмии, ишемия брыжейки, нарушения мозгового кровообращения, гипонатриемия вследствие антидиуретического эффекта) [40].

По данным исследований [11] такие неблагоприятные реакции встречаются у 32–64% пациентов и возникают вследствие увеличенного периферического сосудистого сопротивления. Возникновение нежелательных эффектов приводит к прекращению терапии в 25% случаев [30].

Введение вазопрессина начинают с 0,4 Ед/мин, титруя, с постепенным увеличением дозы до максимальной — 1,0 Ед/мин в течение 48 часов. Возможно сочетание с трансдермальным нитроглицерином (20 мг в сутки) с целью потенцирования гипотензивного эффекта в портальной системе и нивелирования системных побочных реакций.

Использование вазопрессина дает возможность значительно улучшить контроль кровотечения из ВРВП, хотя и без сокращения показателей летальности.

Терлипессин (триглицид-лизина вазопрессин) — долгодействующее производное вазопрессина, которое медленно преобразовывается в вазопрессин с помощью ферментного распада остатков триглицерида посредством тканевых пептидаз. Предполагается, что медленная трансформация в активное вещество вызывает меньшее количество побочных эффектов в сравнении с вазопрессином. Побочные явления встречаются в 25% случаев применения терлипессина. К числу их относят диарею, брадикардию, артериальную гипертензию, судороги, которые протекают, как правило, без выраженной клинической симптоматики. В то же время, в 2–4% случаев могут отмечаться тяжелые эффекты — аритмии, стенокардия, которые требуют прекращения введения лекарственного вещества [17]. Перед назначением терлипессина обязательным является проведение электрокардиограммы (ЭКГ) и мониторингирование пациентов с высоким кардиоваскулярным риском.

Согласно современным руководствам введение терлипессина рекомендуется в дозе 2 мг в течение 4–6 часов на протяжении первых 2 суток. После этого лечение может быть продолжено до 5 дней в дозе 1 мг в течение 4–6 часов с целью предотвращения раннего рецидива кровотечения [14, 17].

Терлипессин, снижающий портальное давление, сохраняет свое действие в течение 4 часов после прекращения его введения [26]. Наряду с эффектом контроля кровотечения имеются доказательства того, что терлипессин, возможно, предотвращает почечную недостаточность, индуцированную кровотечением. Также в исследованиях на животных было показано, что терлипессин обладает протективным действием на печень в случае развития септического шока [26].

Клинические исследования показали высокую терапевтическую эффективность терлипессина, что подтверждается следующими фактами: в 75–80% случаев в течение первых 48 часов и в 67% — в первые 5 дней была достигнута остановка острых кровотечений из ВРВП без эндоскопического вмешательства [17].

Результаты пяти крупномасштабных исследований продемонстрировали не только эффективность терлипессина в сравнении с вазопрессином и нитроглицерином, но и его безопасность [33].

Сопоставление терлипессина с соматостатином и эндоскопической терапией. В результате анализа литературных данных не было найдено никаких отличий при сравнении вливаний соматостатина и эндоскопической терапии (склеротерапии) при оценке времени кровотечения и профилактики раннего рецидива [10, 17]. Имеется одна публикация по результатам рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), сравнивавшего побочные эффекты терлипессина и склеротерапии. Все негативные эффекты были разделены на минимальные (загрудинная боль, боль в животе, дисфагия, лимфангит, гипонатриемия, лихорадка, тошнота), умеренные (бактериемия, язвы пищевода, дисфагии,

требующие терапии, фибрилляции предсердий, ишемические изменения на ЭКГ, бронхоаспирация) и выраженные (кровотечения из язв пищевода, аспирационная пневмония, эмпиема, тяжелая гипонатриемия) [17]. Отмечено, что частота возникновения побочных эффектов меньше в группе терлипессина (20%) в сравнении с группой, получавшей терлипессин и склеротерапию (30%); $p=0,064$ [29, 43].

Соматостатин. Способность снижать портальное давление и коллатеральный ток крови посредством сдерживания активности спланхнических пептидов с вазодилатирующими свойствами (глюкагон) и при помощи эффектов эндогенных вазоконстрикторных систем явилось основанием для использования соматостатина в лечении острого кровотечения из ВРВП [23, 24]. Дополнительно соматостатин блокирует возникающее после приема пищи (постпрандиальное) увеличение тока портальной крови и портального давления. Рекомендуется назначение соматостатина первоначально болюсно в дозе 250 мкг (вплоть до трехкратного повторного введения). В дальнейшем следует перейти на вливание 250 мкг в час на протяжении 5 дней с целью предотвращения раннего рецидива кровотечения [31]. Снижение величины портального давления достигается менее чем за 5 минут болюсного введения благодаря короткому времени полувыведения соматостатина (1–3 минуты) [8]. Болюсное введение препарата имеет более мощный вазоконстрикторный эффект по сравнению с капельным введением [31]. Двойная доза (500 мкг в час) характеризуется более значимым снижением портального давления. В клинической практике эта доза показала большую эффективность в группе больных с острым кровотечением при проведении urgentной эндоскопии [34].

Побочные эффекты соматостатина обычно минимальны и включают возникновение брадикардии, гипергликемии, диареи и судорог. Дополнительное назначение нитроглицерина к соматостатину может инициировать более неблагоприятные события, чем побочные эффекты вазопрессина, и не повышает эффективность лечебных мероприятий [25].

Несколько РКИ показали, что при сравнении соматостатина с плацебо или «неактивным» лечением соматостатин значительно улучшает процент контроля кровотечения (46% против 63% соответственно), но не имеет никакого влияния на выживаемость пациентов [12].

Превосходство соматостатина над вазопрессином заключается не только в непосредственном ускорении контроля кровотечения, но и в меньшем числе тяжелых побочных эффектов [10].

Следует отметить, что проведены три исследования по сравнению соматостатина и терлипессина. Не было отмечено никаких существенных отличий в скорости остановки кровотечения и его рецидива [41]. Соматостатин продемонстрировал меньшее число побочных эффектов (21% против 29%). Тяжелые эффекты, которые требовали прекращения терапии, при применении обоих препаратов наблюдались в 4% случаев.

Октреотид — синтетический аналог октапептида соматостатина, который имеет более длительный, чем у соматостатина, период полувыведения, что, к сожалению, не приводит к более значимым гемодинамическим эффектам из-за развития тахифилаксии [16]. Его положительное воздействие, возможно, связано с профилактикой возникающего после приема пищи увеличения портального давления [2].

В клинической практике рекомендуется первоначальное болюсное введение препарата в дозе 50 мкг с последующим капельным введением от 25 до 50 мкг в час в течение 5 дней для предотвращения рецидива кровотечения. В сравнении с соматостатином побочные эффекты октреотида несущественны.

В клинических испытаниях октреотид при использовании без эндоскопической терапии имел минимальный эффект или его отсутствие. Результаты четырех РКИ свидетельствуют, что октреотид, возможно, улучшает эффективность эндоскопической терапии, влияя на частоту развития раннего рецидива, и малоэффективен в виде монотерапии, особенно когда используется в качестве инициального препарата, вероятно, из-за возможности развития тахифилаксии [10].

Показано, что октреотид не имеет влияния на частоту рецидивов кровотечения или показатели выживаемости [16].

В исследовании Morles и соавторов у пациентов с циррозом печени внутривенное (в/в) введение октреотида в течение 48 часов совместно со склеротерапией не было более эффективно, чем только склеротерапия [32].

Другие аналоги соматостатина — **вапреотид** и **ланреотид** — также способны снижать портальное давление, а их гемодинамические эффекты остаются предметом дискуссий.

Антибиотикотерапия

Известно, что до 20% пациентов с циррозом печени, госпитализированных по поводу желудочно-кишечных кровотечений, уже имеют бактериальную инфекцию, в 50% остальных случаев инфекция развивается в период госпитализации [8]. Наиболее частыми инфекционными осложнениями у пациентов с ЦП являются спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевого тракта и пневмонии.

Среди микроорганизмов с высокой частотой встречаются грамотрицательные бактерии. В одном из исследований было показано, что желудочно-кишечные кровотечения и низкое содержание альбумина могут выступать в качестве независимых предикторов развития бактериальной инфекции [8].

Бактериальная инфекция при развитии кровотечений из ВРВП повышает показатели летальности и увеличивает частоту возникновения рецидива кровотечения. Вследствие этого назначение антибиотиков с профилактической целью является оправданным [14]. Мета-анализ показал, что антибиотикопрофилактика при кровотечениях из ВРВП значительно улучшает качество жизни пациентов [24].

Современные руководства, базирующиеся на недавних исследованиях, рекомендуют назначение с профилактической целью антибиотиков из группы фторхинолонов (например, норфлоксацин 400 мг 2 раза в сутки) или в/в введение цефалоспоринов в течение 7 дней [18, 36]. Более того, было показано, что в/в введение цефтриаксона более эффективно в сравнении с пероральной формой норфлоксацина в профилактике бактериальных инфекций у пациентов с ЦП и кровотечениями из ВРВП [35]. Назначения аминогликозидов вообще необходимо избегать из-за их нефротоксичности у данной категории пациентов.

Лечение расстройств коагуляции

Больные ЦП часто имеют нарушения коагуляции, которые, возможно, определяют тяжесть развития

кровотечений из ВРВП. Были изучены лекарственные средства, которые влияют на коагуляцию и фибринолиз. Десмопрессин — лекарственный препарат, который значительно снижает время кровотечения при ЦП, не показал никаких клинических преимуществ при кровотечениях из ВРВП [37]. В клинических испытаниях преимущества терапии антифибринолитическими препаратами, используемыми при трансплантации печени, продемонстрированы не были [38]. Результаты анализа многоцентрового исследования показали, что применение активированного рекомбинантного фактора VII (rFVIIa) имеет значительно лучший результат терапии пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (ЦП классов В и С по Чайлд-Пью) [7]. К сожалению, результаты последующего исследования у пациентов с диагностированным ЦП и «верхним» желудочно-кишечным кровотечением не показали никакого эффекта rFVIIa в контроле времени кровотечения и 5-дневной летальности [9].

Первичная и вторичная профилактика

Все пациенты, имеющие ВРВП и высокий риск развития кровотечения, нуждаются в проведении первичной и вторичной профилактики. Независимыми предикторами, отражающими риск развития кровотечения, являются: степень дисфункции печени (ЦП, класс В и С по Чайлд-Пью), размер ВРВП (большие размеры вариксов, II–III степень), наличие красных «знаков» на стенках варикозных узлов, а также злоупотребление алкоголем, наличие тромбоза воротной вены, градиент печеночного венозного давления >12 мм рт.ст. [8].

Первичная профилактика кровотечений из ВРВП представляет собой медикаментозное и/или эндоскопическое вмешательство у пациентов с ВРВП с целью предотвращения первого эпизода кровотечения.

Медикаментозная терапия показана всем пациентам с градиентом печеночного венозного давления (HVPG) выше 12 мм рт.ст. Снижение этого показателя свидетельствует о клинической эффективности терапии. Достижение HVPG уровня 12 мм рт.ст. и ниже или снижение его на 20% от исходного уровня может свидетельствовать о минимальном риске кровотечения из ВРВП, в то время как уменьшение HVPG на 20% и более от исходного значения уменьшает риск кровотечения в ближайшие 2–3 года до 5%. В случаях отсутствия гемодинамически значимого ответа на терапию риск кровотечения достигает 30–40% за тот же период времени [13].

Многочисленные РКИ и три мета-анализа показали, что неселективные β-адреноблокаторы пропранолол и надолол достоверно снижают вероятность первого эпизода кровотечения у пациентов с вариксами больших размеров (диаметр >5 мм) на 20–30% и летальность у этой категории больных — до 20% [1]. Рекомендуемая стартовая доза составляет 20–40 мг пропранолола в сутки в два приема (максимальная — 160 мг в сутки) или 40 мг в сутки надолола однократно. Отмечено, что при использовании надолола отмечается меньшая частота нежелательных явлений, чем при приеме пропранолола. Обязательным является мониторирование частоты сокращений сердца (ЧСС) после начала приема препаратов, так как ее снижение более чем на 25% часто приводит к развитию побочных эффектов. Оптимальной считают дозу β-адреноблокаторов, при которой ЧСС в покое составляет 55 в минуту

или снижается на 25% от исходной. Последний критерий является предпочтительнее, так как имеет более сильную связь со снижением портального давления. Начатая терапия β-адреноблокаторами должна проводиться пожизненно. Отмена препаратов быстро приводит к обратному повышению риска кровотечения [4, 12].

Использование нитратов, таких как изосорбид-5-мононитрата (ИСМН), в виде монотерапии и в комбинации с β-адреноблокаторами не показало эффективность данного метода в целях первичной профилактики [6, 20]. Последние исследования продемонстрировали, что комбинированная терапия сопровождается большей частотой нежелательных явлений. Кроме того, монотерапия нитратами, показавшая сопоставимую с пропранололом эффективность в первичной профилактике кровотечений из ВРВП, сопровождалась большей частотой летальных исходов у больных ЦП с асцитом старше 50 лет. Таким образом, на сегодняшний день не получено доказательств терапевтической эффективности нитратов в первичной профилактике кровотечения из ВРВП [19, 28].

Особую сложность в назначении β-адреноблокаторов представляют наличие противопоказаний к их назначению и развитие толерантности. У 25% пациентов, получающих эти препараты, не наблюдается снижение портального давления, несмотря на адекватное дозирование. В 15% случаев больные, которым показано использование неселективных β-адреноблокаторов, или имеют противопоказания к их назначению (бронхиальная астма, сахарный диабет, атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей и др.), или отмечают побочные явления (слабость, одышка, артериальная гипотензия).

В случае отсутствия успеха при проведении терапевтической первичной профилактики кровотечений из ВРВП (отсутствие достижения целевых показателей НВПГ и/или пульса), а также при высоком риске развития кровотечения из ВРВП независимо от их размеров целесообразно применять эндоскопические методы лечения, среди которых наибольшее распространение в последние годы получило лигирование варикозных узлов [41].

Вторичная профилактика кровотечений из ВРВП должна быть направлена на снижение риска развития повторного кровотечения. По данным литературы риск рецидива кровотечения из ВРВП после первого эпизода без проведения адекватной терапии достигает 50–80% в течение первых двух лет. Наиболее высокая частота повторного кровотечения отмечается в первую неделю после первого эпизода, при этом смертность составляет 30–70% [35].

Среди доступных методов терапевтического воздействия с целью предотвращения повторного кровотечения лидирующие позиции занимают медикаментозная и эндоскопическая терапия — эндоскопическая склеротерапия (ЭСС) и/или эндоскопическое лигирование (ЭСЛ). Возможность проведения хирургических вмешательств, включая TIPS, рассматривается при неэффективности консервативных и эндоскопических методов лечения.

Результаты последних исследований показали, что комбинированная терапия β-адреноблокаторами и нитратами пролонгированного действия (ИСМН) приводит к большему снижению градиента портального давления по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами. Более того, такая комбинация более эффективна в предотвращении рецидива кровотечения по сравнению с монотерапией β-адреноблокаторами и ЭСС. У пациентов

с хорошим ответом на терапию β-адреноблокаторы + ИСМН (снижение градиента портального давления <12 мм рт.ст. или >20% от исходного уровня) отмечено снижение риска кровотечения до 10% и повышение показателя выживаемости. Если пациент имеет адекватный ответ на терапию β-адреноблокаторы + ИСМН, другие методы лечения ему не показаны. К сожалению, адекватного ответа на указанную терапию удается достичь у 40–50% пациентов, в связи с чем продолжают исследоваться другие методы вторичной профилактики кровотечений из ВРВП [21, 36].

Предварительные результаты последнего мультицентрового исследования показывают, что добавление ЭСЛ к комбинированной терапии β-адреноблокаторы + ИСМН может снижать частоту кровотечений по сравнению с изолированной медикаментозной терапией. Указанная комбинация терапевтических вмешательств показана пациентам, у которых сохраняются рецидивирующие кровотечения на фоне изолированной медикаментозной терапии или изолированного ЭСЛ [22, 27].

Высокий процент пациентов, толерантных к терапии β-адреноблокаторы + ИСМН, инициировал поиск новых фармакологических средств, не уступающих по эффективности и повышающих частоту адекватного гемодинамического ответа у больных с ВРВП. Имеются доказательства эффективности неселективного β-адреноблокатора с α-блокирующими свойствами карведилола и комбинированной терапии β-адреноблокаторы + празозин в повышении частоты гемодинамического ответа. По результатам последних исследований отмечено, что путем замены ИСМН в комбинированной схеме β-адреноблокаторы + ИСМН на празозин можно добиться гемодинамического ответа у значительной части толерантных к медикаментозной терапии пациентов. Однако профиль безопасности данной схемы лечения до конца не ясен и требует проведения дальнейших исследований [37].

При сравнении эндоскопических методов вторичной профилактики с учетом эффективности и безопасности преимущество отдается лигированию в сравнении со склеротерапией. Мета-анализ 13 рандомизированных исследований с участием более 1000 пациентов показал, что, несмотря на схожие показатели выживаемости при использовании обоих эндоскопических методов, применение ЭСЛ значительно снижает частоту рецидивов кровотечения, количество процедур, необходимых для достижения полной эрадикации вариксов, и частоту осложнений [3, 42].

Сравнение эффективности терапии β-адреноблокаторы + ИСМН с ЭСЛ представлено в результатах трех мета-анализов, проведенных на сегодняшний день (n=713). Результаты показали, что для комбинированной медикаментозной терапии и ЭСЛ отмечены схожие показатели частоты рецидивов кровотечения. Частота побочных эффектов для обоих методов практически идентична, при этом тяжелые осложнения чаще отмечались при ЭСЛ. Отмечено, что при изолированном использовании ЭСЛ частота повторного кровотечения в ближайшие 2 года достигает 88% [40].

Еще одним существенным аспектом в профилактике ВРВП является выделение в последние годы так называемой допервичной профилактики у пациентов с ЦП без ВРВП, целью которой является превенция развития вариксов. К настоящему времени имеются результаты оценки эффективности в предотвращении развития

Таблица. Препараты, использование которых показано в случае развития острых кровотечений из ВРВП и для их профилактики (адапт. с изм. J. Bosch и соавт., 2008)

Препарат	Способ введения	Доза	Длительность назначения
Вазопрессин + нитроглицерин	Вазопрессин — в/в; нитроглицерин — трансдермально	Вазопрессин — 0,4 МЕ/мин; нитроглицерин — 20 мг	2–5 дней (острого кровотечения)
Терлипрессин	В/в, болюсно	2 мг/ч в течение 24–48 ч, затем 1 мг в 4 часа	2–5 дней (острого кровотечения)
Соматостатин	В/в, болюсно, затем в/в в виде инфузии	250 мкг, затем 250–500 мкг/ч	2–5 дней (острого кровотечения)
Октреотид	В/в, болюсно, затем в/в в виде инфузии	50 мкг, затем 50 мкг/ч	2–5 дней (острого кровотечения)
Вапреотид	В/в, болюсно, затем в/в в виде инфузии	50 мкг, затем 50 мкг/ч	2–5 дней (острого кровотечения)
Пропранолол (неселективный блокатор β-адренорецепторов)	Перорально	Стартовая доза 20 мг, с постепенным увеличением дозы до максимальной 320 мг в сутки	Длительно (первичная и вторичная профилактика)
Надолол (неселективный блокатор β-адренорецепторов)	Перорально	Стартовая доза 40 мг, с постепенным увеличением дозы до максимальной 160 мг в сутки	Длительно (первичная и вторичная профилактика)
Карведилол (неселективный блокатор β-адренорецепторов с α-блокирующими свойствами)	Перорально	Стартовая доза 6,25 мг, с постепенным увеличением дозы до максимальной 50 мг в сутки	Длительно (первичная и вторичная профилактика)
Изосорбид мононитрат	Перорально	Стартовая доза 10–20 мг, с постепенным увеличением дозы до 20–40 мг в сутки	Длительно, только при наличии варикозно-расширенных вен (первичная и вторичная профилактика)

Примечание: в/в — внутривенно.

ВРВП лишь одного терапевтического метода — длительного назначения неселективных β-адреноблокаторов. Проведено два рандомизированных двойных слепых мультицентровых исследования по изучению клинической значимости данного метода, однако ни частота кровотечений, ни общая смертность среди пациентов, получавших неселективные β-адреноблокаторы (пропранолол, тимомолол) не отличались от пациентов, принимавших плацебо [39]. В исследовании Groszmann и соавторов (2008), в котором приняли участие 213 пациентов с ЦП без ВРВП, отмечено, что в течение четырех лет наблюдения тяжелые неблагоприятные события отмечались у 18% пациентов, получавших тимомолол, по сравнению с 6% в группе плацебо [23].

Подводя итог изложенному, следует отметить, что кровотечения из ВРВП действительно являются одним из самых тяжелых осложнений портальной гипертензии, что обусловлено высокими показателями летальности. Поэтому каждому пациенту с ЦП в обязательном порядке должно быть проведено эндоскопическое исследование с целью скрининга ВРВП. К сожалению, для пациентов без ВРВП пока отсутствует лечение, основанное на доказательствах, с целью предотвращения формирования варикозно-расширенных вен. Наличие ВРВП диктует необходимость проведения профилактики, направленной на предотвращение развития кровотечения и его рецидивов. При развитии острого кровотечения из ВРВП должны быть назначены вазоактивные лекарственные средства, снижающие портальное давление, даже перед эндоскопией, оптимальная длительность использования которых составляет 5 дней. Препаратом выбора на сегодняшний день признан терлипрессин. Также могут быть использованы соматостатин и октреотид; если предыдущие средства являются недоступными — вазопрессин + трансдермальный нитроглицерин (таблица). Учитывая высокую частоту встречаемости бактериальной инфекции при развитии кровотечений из ВРВП, назначение антибиотиков является обязательным. Своевременно и грамотно проведенная профилактика позволяет предотвратить развитие столь фатального осложнения портальной гипертензии.

Литература

1. Abecasis R., Kravetz D., Fassio E. et al. Nadolol plus spironeceton in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37. — P. 359–365.
2. Abalde J.G., Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 35. — P. 1305–1312.
3. Banares R., Albillos A., Rincon D. et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 35. — P. 609–615.
4. Banares R., Moitinho E., Matilla A. et al. Randomized comparison of long term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 1367–1373.
5. Bolognesi M., Balducci G., Garcia-Tsao G. et al. Complications of the medical treatment of portal hypertension. In de Franchis R (ed.). *Portal Hypertension III, Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*. — UK, Oxford: Blackwell Science, 2001. — P. 180–203.
6. Borroni G., Salerno F., Cazzaniga M. et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 37 (3). — P. 315–321.
7. Bosch J., Thabut D., Bendtsen F. et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomised, double-blind trial // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127 (4). — P. 1123–1130.
8. Bosch J., Abalde J.G., Groszmann R. Current management of portal hypertension // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 54–58.
9. Bosch J., Thabut D., Albillos A. et al. Recombinant factor VIIa (RFVIIa) for active variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a multi-centre randomized double-blind placebo-controlled trial // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 46 (Suppl. 1). — P. 295.
10. Corley D.A., Cello J.P., Adkisson W. et al. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a metaanalysis // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 946–954.
11. D'Amino G., Garcia-Pagan J.C., Luca A., Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systemic review // *Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 131. — P. 1611–1624.

Полный список литературы, включающий 43 пункта, находится в редакции.



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

Вторичный ацетонемический синдром в практике врача-гастроэнтеролога

В практике врача-гастроэнтеролога особую актуальность имеют заболевания, сопровождающиеся клиникой ацетонемического синдрома. Этиологическая структура заболеваний, в клинической картине которых в определенный период преобладают явления кетонемии и ацетонурии, чрезвычайно разнообразна. В то же время, на догоспитальном этапе идентифицировать причину кетонемии трудно, а нередко — невозможно, так как для установления генеза гиперпродукции кетоновых тел необходимо воспользоваться данными лабораторно-инструментальных методов исследования. В этих условиях необходимо иметь четкое представление о возможных причинах развития вторичного ацетонемического синдрома, методах коррекции этого неотложного состояния и предотвращения развития кетоацидотической комы.

Краткие биохимические сведения

К ацетоновым (кетоновым) телам относят три соединения: ацетоуксусную кислоту (ацетоацетат), β -оксимасляную кислоту (β -оксибутират) и ацетон. Кетоновые тела — это продукты метаболизма ацетилкоэнзима А (КоА), который, в свою очередь, образуется из собственных белков организма, а при условии дефицита пищи — из жиров [6, 10, 11].

В условиях дефицита энергии в организме восстановление энергетических запасов возможно за счет активации глюконеогенеза или синтеза кетоновых тел (кетогенез). Процессы глюконеогенеза протекают только при условии наличия незаменимой аминокислоты аланина, которую в условиях дефицита пищи организм может получить только за счет разрушения собственных белков, в то время как кетогенез не требует распада белков. Таким образом, кетоновые тела играют важную роль в поддержании энергетического баланса организма, а активация кетогенеза является более целесообразной и оптимальной для организма в условиях дефицита энергии [6, 10, 11].

Кетоновые тела образуются преимущественно в ткани печени. В случае чрезмерной активации синтеза кетоновых тел, когда кетогенез увеличивается до такой степени, что процессы кетолитизиса в тканях не в состоянии обеспечить распад образующихся кетоновых тел, последние начинают накапливаться в крови (кетонемия) и фильтроваться в мочу (кетонурия). Накапливаясь в крови, кетокислоты подавляют секрецию и активность глюкокортикоидов, препятствуя тем самым разрушению

структурных белков организма (протеолизу) [6, 10, 11]. Кетоновые тела не только сохраняют структурные белки организма, угнетая секрецию и действие глюкагона — мощного стимулятора глюконеогенеза, но и по механизму обратной связи регулируют и ограничивают интенсивность кетогенеза.

Однако несмотря на компенсаторно-приспособительный характер кетогенеза, существует множество клинических ситуаций, которые могут сопровождаться развитием кетоза и кетоацидоза. Длительная стимуляция кетогенеза или нарушение процессов кетолитизиса приводят к изменению буферной емкости крови, а при содержании в чрезмерно высоких концентрациях кетоновых тел — к снижению рН крови и возникновению кетоацидоза [4–6, 8, 10, 11]. Первоначально компенсация кетоацидоза осуществляется за счет гипервентиляции, что ведет к гипокапнии и вазоконстрикции, в том числе сосудов головного мозга. Избыток кетоновых тел оказывает наркотическое действие на центральную нервную систему, что клинически проявляется вялостью, заторможенностью, вплоть до потери сознания и развития кетоацидотической комы.

Патогенетические особенности вторичных кетозов

Наиболее частой причиной развития кетоза, а впоследствии — и кетонурии, является сахарный диабет. При сахарном диабете 1-го типа, с одной стороны, имеет место дефицит инсулина, с другой — избыток контринсулярных гормонов (глюкагона, катехоламинов, кортизола). В условиях недостатка инсулина активируются процессы гликолиза, гликогенолиза, липолиза. Массивный липолиз приводит к быстрому увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови, из которых в печени под действием глюкагона синтезируются кетоновые кислоты. Торможение всех анаболических процессов в условиях дефицита инсулина приводит к замедлению процессов кетолитизиса и развитию кетоацидоза [6, 8, 11]. При сахарном диабете 2-го типа имеет место относительная инсулиновая недостаточность, поэтому в случае декомпенсации этого заболевания наблюдается рост гликемии, а интенсивность процессов липолиза и кетогенеза значительно не изменяется [6, 8].

Интенсивное образование кетокислот происходит также при приеме с пищей так называемых кетогенных аминокислот (лейцина, тирозина, фенилаланина, изолейцина), некоторых белков и большого количества

жиров. Щелочные соли также проявляют кетогенный эффект, который обусловлен нарушением функционирования цикла трикарбоновых кислот [6, 8, 11].

При поддержании кетогенной диеты происходят определенные метаболические изменения, провоцирующие синтез кетонных тел: на 1–2-й день голодания активируются процессы гликогенолиза в печени и мышцах, на 3–4-й день продукция кетокилотов значительно возрастает и достигает максимума к окончанию 2-й недели, на 1-й неделе усиливаются процессы глюконеогенеза, а со 2-й недели активность глюконеогенеза снижается и увеличивается использование кетонов головным мозгом. Таким образом, за счет преимущественного использования жиров в качестве источника энергии сохраняются жизненно важные запасы белка [6, 8, 11].

Голодание, лихорадка, тяжелая мышечная работа приводят к быстрому расходованию углеводов, сокращению запаса гликогена в печени. При дефиците углеводов тормозится использование КоА в цикле трикарбоновых кислот, что приводит к развитию кетоза.

Подобный механизм гиперпродукции кетонных тел отмечается на фоне эмоционального стресса, при котором вследствие активации симпатической нервной системы истощаются углеводные резервы организма и развивается кетоз. Кроме того, при стрессе в результате повышения продукции глюкокортикоидов идет усиленный распад белков и происходит образование кетонных тел из кетогенных аминокислот [6, 8, 11].

Еще одной причиной гиперпродукции кетокилотов является хроническая алкогольная интоксикация. Метаболизм этанола в печени под воздействием фермента алкогольдегидрогеназы сопровождается стимуляцией синтеза кетокилотов, а также торможением глюконеогенеза и развитием гипогликемии, которая, в свою очередь, стимулирует процессы липолиза, следовательно — и кетогенеза [9].

Стимуляция кетогенеза при дефиците пищи, голодании, длительной рвоте является компенсаторным процессом, в ходе которого восполняется энергетический дефицит за счет кетокилотов.

При токсикозе беременных, при неукротимой рвоте возникает тяжелая дегидратация, которая нарушает естественный процесс саморегуляции синтеза кетокилотов, что приводит к развитию кетонемии и кетоацидоза [8].

Патогенетические особенности кетогенеза при тиреотоксикозе, избытке глюкокортикоидов, дефиците ферментов глюконеогенеза аналогичны рассмотренным выше механизмам гиперпродукции кетокилотов.

Клиника

Клиническая картина вторичного ацетонемического синдрома включает в себя непосредственно явления кетоза, признаки основного заболевания, на фоне которого развился кетоз, а также проявления того состояния, которое запустило патологический процесс (стресс, чрезмерная физическая нагрузка, инфекция и т.д.). Ярким клиническим проявлением ацетонемии является картина ацетонемического криза, который может возникнуть внезапно или после появления его предвестников — анорексии, вялости или возбуждения, головной боли по типу мигрени. Клинически кетоз проявляется многократной или неукротимой рвотой, возобновляющейся при попытке принять пищу или жидкость, появлением в выдыхаемом воздухе, рвотных массах, моче запаха ацетона (от едва уловимого до чрезвычайно интенсивного). Во время ацетонемического криза возмож-

но повышение температуры тела пациента до 37,5–38,5°C, появление схваткообразной боли в животе. Длительная рвота, потеря значительного количества жидкости и электролитов приводят к развитию дегидратации и интоксикации: при объективном осмотре отмечается сухость кожи, тахипноэ, тахикардия, мышечная гипотония, выраженная слабость. При проведении рутинного лабораторного обследования диагностируются явления относительного лейкоцитоза со сдвигом формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов, гиперхолестеринемия, гипокалиемия, повышение гематокрита.

Диагностика

Содержание кетонных тел в сыворотке крови здорового человека варьирует от 34,4 до 430,5 мкмоль/л в пересчете на ацетон, в моче — 20–54 мг в течение суток. Такие концентрации кетонных тел не определяются при помощи рутинных методов в клинической практике, поэтому принято считать, что в норме кетонные тела в крови и в моче отсутствуют [5, 12]. Подавляющее большинство лабораторных тестов, диагностирующих кетонурию, основаны на реакциях с ацетоацетатом и ацетоном, они не реагируют с β-гидроксипропаном. Так как уровень ацетона в моче по сравнению с уровнем ацетоацетата является незначительным, можно считать, что обычные лабораторные тесты определяют практически только ацетоуксусную кислоту.

В клинической практике для обнаружения кетонных тел используют преимущественно качественные и полуквантитативные пробы, которые позволяют быстро определить патологическое увеличение концентрации кетонных тел в моче. В соответствии с этими методиками наличие ацетоацетата в клиническом анализе мочи может измеряться от «одного плюса» (+) до «четырех плюсов» (++++). Определение кетонных тел в моче — это косвенный показатель кетонемии, так как выраженность ацетонурии в «++++» соответствует повышению уровня кетонных тел в крови в 400 раз, а «++++» — в 600 раз [5, 12]. Кроме того, полученный результат отражает уровень кетонов в организме за 2–4 часа до проведения исследования, т.е. на момент поступления результатов из лаборатории истинная выраженность кетоза может превышать установленные значения. Метод определения ацетоацетата в моче имеет еще один недостаток: результат исследования зависит от количества жидкости, принятой пациентом (прием большого количества жидкости дает ложноотрицательный результат, малого количества — ложноположительный).

Для определения уровня кетонных тел в моче в амбулаторных условиях существуют специальные диагностические тесты, проведение которых не требует предварительной подготовки и специальных медицинских знаний — появление фиолетового окрашивания «тест-полоски» свидетельствует о наличии ацетонемии [4, 5, 12]. Более точным методом определения кетонных тел является индикация β-кетонных в крови. Этот вариант исследования является более усовершенствованной технологией, так как представляет точные количественные данные об уровне кетонов, показывает уровень β-кетонных в крови на момент исследования, а результат анализа не зависит от питьевого режима. Нормативному содержанию кетонных тел в крови соответствует уровень β-кетонных менее 0,5 ммоль/л, повышенному — 0,5–1,0 ммоль/л, кетоацидоз диагностируют при концентрации β-кетонных выше 3 ммоль/л [5, 12].

Дифференциальная диагностика

Выявление у больного явлений кетоза требует проведения всесторонней дифференциальной диагностики для уточнения причины, обусловившей его появление. Вторичный ацетонемический синдром может осложнять течение многих заболеваний, среди которых — сахарный диабет, инсулинома (гиперинсулинизм), хронический алкоголизм, болезнь и синдром Иценко—Кушинга, тиреотоксикоз, опухоли мозга в области турецкого седла, гепатиты, токсикоз беременных, болезнь Аддисона, лейкопения, гемолитическая анемия, миотоническая дистрофия, хорей Гентингтона, черепно-мозговая травма, гликогеноз I типа, голодание, лихорадочные состояния, некоторые инфекционные заболевания, тяжелые интоксикации, а также употребление пищи, богатой жирами (так называемая кетогенная диета) [6–11].

Сахарный диабет. Положительный кетоновый тест в большинстве случаев диагностируется при декомпенсации сахарного диабета 1-го типа, в редких случаях — у больных сахарным диабетом 2-го типа, склонных к кетозу. Характерной чертой вторичного ацетонемического синдрома на фоне сахарного диабета является наличие глюкозурии, высокий уровень гликемии. Такие особенности, как острое, внезапное начало болезни у молодых лиц с превалированием в клинической картине заболевания полидипсии, полиурии, позволяют заподозрить правильный диагноз на догоспитальном этапе.

Беременность. Появление рвоты, слюнотечения, запаха ацетона изо рта, непереносимость пищевых продуктов у женщин детородного возраста является показанием к проведению диагностических тестов для установления токсикоза беременности раннего срока. С этой целью в амбулаторных условиях может быть использован экспресс-тест для определения хорионического гонадотропина в моче, а в специализированных медицинских учреждениях — гинекологический осмотр, иммуноферментный анализ для установления концентрации хорионического гонадотропина в крови, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Синдром тиреотоксикоза. Стойкое повышение уровня тиреоидных гормонов и обусловленная этим чрезвычайная активность процессов кетогенеза может привести к развитию кетоза и появлению клиники ацетонемического синдрома. Явления тиреотоксикоза, как правило, доминируют в клинике таких заболеваний, как диффузный токсический зоб, токсическая аденома щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит. Более редкими причинами тиреотоксикоза могут быть неопластические образования: опухоль гипофиза, секретирующая тиреотропный гормон, гормонально-активная опухоль, синтезирующая T_3 , T_4 (тератома яичников, метастазы фолликулярного рака щитовидной железы) или хорионический гонадотропин (хорионэпителиома, пузырный занос). Необходимо учесть, что признаки тиреотоксикоза могут возникнуть на фоне передозировки йодосодержащих лекарственных средств, биодобавок, йодированной соли, тиреоидных препаратов. Неконтролируемый прием тироксина с целью снижения массы тела также может явиться причиной развития тиреотоксикоза. На первом этапе диагностики вторичного ацетонемического синдрома проводится скрининговое определение сыровоточных концентраций тиреотропного гормона, T_3 , T_4 , ультразвуковое исследование щитовидной железы. Дальнейшее исследование осуществляется

при наличии показаний с применением специфических методов исследования — иммуноферментного анализа (хорионический гонадотропин), рентгенографии, компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Гепатиты. Печень является основным и практически единственным органом, где образуются кетоновые (ацетоновые) тела из жирных кислот. Практически любой патологический процесс, поражающий паренхиму печени, приводит к нарушению жирового обмена, интенсификации процессов кетогенеза и увеличению концентрации кетоновых тел в крови. Развитие ацетонемического синдрома может сопровождать как острое поражение ткани печени, так и хроническое течение гепатита. Клиническая картина заболевания в момент выявления признаков кетоза варьирует от малосимптомной, латентной до наличия явных, развернутых проявлений (гепато- и спленомегалия, признаки холестатического, отечно-асцитического синдромов, белково-синтетической недостаточности и др.). Обнаружение измененных лабораторных показателей (уровней аминотрансфераз, билирубина, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, белковых фракций, тимоловой пробы) и инструментальных данных (ультразвуковое исследование органов брюшной полости) дает основание предположить диагноз острого или хронического гепатита. Дальнейший диагностический поиск, направленный на верификацию причины поражения ткани печени, позволит установить генез гепатита и быстро купировать явления кетонемии.

Инсулинома. Стимуляция кетогенеза в условиях гиперинсулинизма обусловлена активацией процессов липолиза на фоне длительной гипогликемии. Особенности клинической картины заболевания (возникновение приступа гипогликемии в утренние часы, при пропуске очередного приема пищи, физическом или психическом напряжении), положительная голодовая проба (развитие приступа гипогликемии с резким снижением уровня глюкозы в крови), высокий уровень инсулина, изменение коэффициента соотношения инсулин/глюкоза (более 1), выявление новообразования в ткани поджелудочной железы при проведении КТ свидетельствуют в пользу инсулиномы, что подтверждает вторичный генез ацетонемического синдрома.

Болезнь и синдром Иценко—Кушинга. Вторичный ацетонемический синдром может быть первым клиническим проявлением гиперкортицизма, когда явные «кушингоидные» признаки заболевания еще не сформировались. В таком случае обязательным является определение гиперпродукции глюкокортикоидов: повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), увеличение концентрации кортизола в крови или его метаболитов в моче (17-оксикортикостероидов в моче или нейтральных 17-кетостероидов — дегидроэпиандростерона в крови). Необходимо отметить, что определение дегидроэпиандростерона в крови заменяет определение 17-кетостероидов в суточной моче. При этом исключаются погрешности, связанным с неполным сбором образца мочи, нарушением работы почек, исключается интерференция многих лекарств с 17-кетостероидами. Рентгенологическое исследование головы в большинстве случаев бывает неинформативным по причине наличия микроаденом гипофиза. МРТ головы и КТ органов брюшной полости в большинстве случаев позволяют верифицировать диагноз болезни/синдрома Иценко—Кушинга.

Аденома гипофиза. Клиническая картина аденомы гипофиза полиморфна и представлена разными группами симптомов. Опухоли с ярко выраженными эндокринными симптомами могут встречаться при болезни Иценко—Кушинга, акромегалии, тиреотоксикозе, которые чаще диагностируют на стадии микроаденом или небольших эндоселлярных опухолей. Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза также могут быть причиной развития вторичного ацетонемического синдрома. Клинически пролактиномы на «эндокринной» стадии развития у женщин проявляются нарушениями менструального цикла, лактореей, бесплодием, у мужчин имеет место снижение либидо и потенции, гинекомастия. МРТ головного мозга занимает лидирующие позиции в диагностике аденом гипофиза, также могут быть использованы КТ и рентгенография черепа, информативность которых ниже, чем у указанного «золотого» стандарта диагностики новообразований в области турецкого седла.

Болезнь Аддисона. В некоторых случаях манифестация заболевания может совпадать с развитием острой надпочечниковой недостаточности (надпочечниковый криз), клиника которой включает в себя проявления вторичного ацетонемического синдрома: боль в животе, понос, тошнота, рвота, запах ацетона изо рта, ацетонурия, в редких случаях на фоне выраженного обезвоживания — возникновение клонических судорог и появление менингеальных симптомов. Гиперпигментация кожи, длительная депрессия в анамнезе могут натолкнуть врача на проведение диагностического поиска в правильном направлении. В диагностике болезни Аддисона основополагающим является определение уровня АКТГ (повышение концентрации, иногда в 7–8 раз), кортизола и его метаболитов — 17-кетостероидов, 17-оксикетостероидов (снижение показателей). Данные дополнительных биохимических и инструментальных исследований (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия, изменение размеров надпочечников) являются неотъемлемыми критериями в диагностике заболевания. Диагностика недостаточности коры надпочечников требует дальнейшей дифференциации диагноза и исключения двустороннего кровоизлияния в надпочечники, эмболии надпочечниковых артерий или тромбоза надпочечниковых вен (при проведении рентгеноконтрастных исследований), туберкулезного поражения коры надпочечников, саркоидоза, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Хронический алкоголизм. Алкогольная этиология вторичного ацетонемического синдрома может быть установлена на основании сбора анамнеза в отношении количества, вида и длительности употребления алкогольных напитков, наличия маркеров (стигм) хронического алкоголизма: характерный внешний облик (одутловатое багрово-синюшное лицо с сетью расширенных капилляров в области крыльев носа, щек, ушных раковин, венозное полнокровие глазных яблок), тремор пальцев рук, изменение поведения и эмоционального статуса (развязность, фамильярность, депрессия, эмоциональная неустойчивость), контрактура Дюпоитрена, признаки гипогонадизма. Выявление спутников хронического алкоголизма — сопутствующих заболеваний внутренних органов и нервной системы, а также характерные лабораторные данные (выраженная активность трансаминаз, β -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы) могут подтвердить правильность установления диагноза хронического алкоголизма и объяснить причину гиперпродукции кетоновых тел.

Черепно-мозговая травма. Механическое повреждение целостности черепа и внутричерепных образований (головного мозга, сосудов, мозговых оболочек) может сопровождаться внезапным усилением кетогенеза и появлением кетоновых тел в моче. Наличие в анамнезе болезни сведений о дорожно-транспортном происшествии, падении, производственной, спортивной или бытовой травме, характерные изменения неврологического статуса, нарушение целостности костных структур головного мозга, наличие менингеальных симптомов, изменение уровня сознания дают возможность быстро установить генез кетоза.

Кетогенная диета (диета Аткинса). Желание иметь идеальную массу тела заставляет многих пациентов следовать различным диетам, исключая из суточного рациона углеводы и дополнительно насыщая его жирами. Отсутствие информации о побочных эффектах выбранной диеты приводит к появлению клинических проявлений кетоза. Накопление кетоновых тел способствует снижению чувства голода и жажды, содействует усилению экскреции кальция и фосфора, накоплению мочевой кислоты. Таким образом, появление признаков ацетонемии на фоне быстрого снижения массы тела при отсутствии каких-либо иных патологических изменений может быть обусловлено преобладанием жиров в суточном рационе пациента. Правильно собранный анамнез, установление факта соблюдения кетогенной диеты не исключают необходимости проведения детального лабораторно-инструментального обследования с целью диагностики возможной сопутствующей патологии, провоцирующей интенсивность кетогенеза.

Хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия. Течение этих наследственных нейродегенеративных заболеваний может сопровождаться деструкцией β -клеток поджелудочной железы и развитием вторичной кетонемии, ацетонурии. Преобладание в клинической картине нарушений мышечного тонуса, гиперкинезов, психопатоподобных расстройств является показанием к проведению консультации невропатолога для исключения возможной генетической причины патологии нервной системы.

Гликогеноз 1-го типа (болезнь Гирке). Как правило, болезнь Гирке диагностируют в раннем детском возрасте. Однако при легком течении гликогеноза состояние пациентов несколько стабилизируется в пубертатный период, и при дальнейшем прогрессировании заболевания может развиваться вторичный ацетонемический синдром. Наличие гипогликемии, гиперлактатцидемии, гиперлипемии, явлений кетоза на фоне гепатомегалии и нефромегалии может свидетельствовать в пользу наследственной патологии, обусловленной нехваткой ферментов, участвующих в обмене гликогена. Проведение биопсии печени, мышц с последующим гистохимическим определением гликогена в тканях и определением активности фермента глюкозо-6-фосфатазы является основополагающим методом в подтверждении диагноза болезни Гирке.

Наследственные нарушения метаболизма. Клинические проявления вторичного ацетонемического синдрома могут наблюдаться при наследственных нарушениях метаболизма — патологии митохондрий, органических аминокислотурии. Хроническая интермиттирующая форма органических ацидурий может манифестировать в любом возрасте в виде приступов «кетотических гипогликемий», протекающих с выраженными в разной степени преходящими

неврологическими расстройствами. Аминоацидопатии диагностируются путем анализа концентрации аминокислот в сыворотке крови или в моче при помощи газовой хроматографии и масс-спектрометрии. Во время метаболического криза, спровоцированного приемом «банкетной еды» или инфекционным началом, при обследовании пациента могут быть обнаружены кетонемия, кетонурия, гипогликемия, возможно наличие гиперглициемии, гиперлактатемии, гипертриглицеридемии, умеренного повышения уровня аммиака в крови. В некоторых случаях течение глютенной энтеропатии также может осложняться вторичный ацетонемический синдром.

Лечение

Максимально эффективная коррекция вторичного ацетонемического синдрома возможна только при проведении комбинированной терапии, направленной на нивелирование проявлений основного заболевания, приведшего к гиперпродукции кетонных тел, и симптоматического лечения кетоза. Однако проведение этиологической терапии в большинстве случаев отсрочено по причине проведения лабораторно-инструментального обследования больного, поэтому неотложная терапия ацетонемического синдрома начинается с симптоматического лечения (немедикаментозного и фармакологического).

Необходимым условием лечения ацетонемического синдрома является коррекция пищевого рациона в соответствии с принципом ацетогенности (отсутствие жиров, пуриновых оснований, экстрактивных веществ). Пациенты должны употреблять значительное количество жидкости с превалированием щелочных напитков (негазированная слабоминерализованная щелочная вода, лимонные напитки, зеленый чай, неконцентрированный компот из сухофруктов) [4]. Диетологи советуют исключить из рациона концентрированные мясные, костные, рыбные и грибные бульоны, мясо молодых животных и птиц, жирные сорта мяса, субпродукты, сметану и ряженку, помидоры, баклажаны, цветную капусту в вареном виде, бобовые, шоколад, апельсины, напитки, содержащие кофеин, холодные и газированные напитки, а также модифицированные продукты (сублимированные и трансгенные). В рационе больного с кетозом должны преобладать гречневая, геркулесовая, манная каши, сваренные на воде, овощной (крупяной) суп, картофельное пюре, печеные яблоки, галетное печенье, молоко и молочные продукты [4].

Медикаментозная терапия направлена на торможение кетогенеза и ускорение выведения кетонных тел.

Восполнение патологических потерь жидкости проводят с использованием пероральной регидратации растворами электролитов (регидрон, оралит), а также — инфузионной терапии. С целью быстрого восстановления дефицита жидкости, восполнения объема циркулирующей крови, улучшения микроциркуляции рекомендуется использовать реосорбилакт из расчета 10 мл/кг массы тела [3]. Входящий в состав препарата сорбитол быстро включается в метаболизм, утилизируется в печени и накапливается в гепатоцитах в виде гликогена. Возобновление запаса гликогена в печени тормозит процессы кетогенеза и способствует уменьшению выраженности кетонемии. Еще один компонент реосорбилакта — натрия лактат — способствует коррекции метаболического ацидоза путем восполнения бикарбонатного буфера и увеличения щелочного резерва крови.

Антикетогенными свойствами обладает 5–10% раствор глюкозы, введение которого необходимо совмещать с добавлением необходимого количества инсулина, исходя из показателей гликемического профиля, а также раствор Рингера.

Относительно новым препаратом, обладающим наиболее выраженными антикетогенными свойствами по сравнению с другими углеводами (глюкозой, сахароспиртами), является препарат ксилат [2], двумя основными составляющими которого являются пятиатомный спирт ксилитол и натрия ацетат. Метаболизм ксилитола не зависит от уровня инсулина и активности фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы. Ксилитол тормозит процессы кетогенеза благодаря быстрому усвоению его в печени и восстановлению запасов гликогена, энергии. Коррекция метаболического ацидоза за счет наличия в препарате натрия ацетата происходит медленнее по сравнению с растворами натрия гидрокарбоната и не сопровождается резкими колебаниями pH крови. В литературе встречаются различные рекомендации относительно дозировки ксилата: от 10 до 20 мл/кг массы тела в сутки [1, 2].

В качестве abortивной терапии вторичного ацетонемического криза и для торможения рвотного центра могут быть использованы антагонисты 5-HT₃-рецепторов и агонисты 5-HT_{1D}-рецепторов. С этой целью используется внутривенное введение гранисетрона из расчета 10 мг/кг или ондасетрона в дозе 0,3–0,4 мг/кг каждые 4–6 часов, а также суматриптана до 20 мг в сутки.

С целью нормализации работы печени и косвенного торможения кетогенеза рекомендуется применение гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, комбинация аргинина и бетаина) в стандартных дозировках.

Многие авторы рекомендуют применять панкреатические ферменты, кофакторы углеводного обмена (кокарбоксылаза, тиамин, пиридоксин) для повышения толерантности к энтеральному питанию и нормализации всасывания питательных веществ.

Из возможных методов детоксикации, основанных на естественных физиологических процессах, для коррекции вторичного ацетонемического синдрома в клинической практике может применяться промывание желудка и кишечника. Использование растворов натрия бикарбоната в целях детоксикации у больных с ацетонемическим синдромом ограничено из-за отсутствия влияния этого препарата на интенсивность кетогенеза, а также высокой вероятности развития метаболического алкалоза и гипернатриемии.

Проведение экстракорпоральных методов дезинтоксикации может быть показано при уточнении генеза вторичного ацетонемического синдрома, а именно — при абстинентном синдроме, хроническом гепатите и циррозе печени, патологии щитовидной железы, миастенических синдромах, токсикозах беременных, декомпенсированном течении сахарного диабета.

Понимание механизмов развития вторичного ацетонемического синдрома, выделение наиболее вероятных причин формирования кетоза позволит определить генез заболевания, предотвратить развитие ацетонемического криза и кетоацидотической комы, нормализовать состояние больного и предупредить рецидив гиперпродукции кетонных тел.

Список литературы находится в редакции.

В.М. Короткий, Р.А. Сидоренко, В.В. Пушкар'юв,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Стрип-тест у діагностиці гострого та хронічного панкреатиту

Резюме. В ході дослідження використовували розроблений фірмою «Medix Biochemica» (Фінляндія) метод якісного визначення трипсиногену-2 у сечі. У 20 хворих на гострий панкреатит (у 8 з них спостерігалися набрякові форми, у 12 — панкреонекроз) результати тесту виявилися позитивними у всіх випадках. Стрип-тест actim Pancreatitis на виявлення трипсиногену-2 — простий та швидкий метод діагностики гострого та підгострого запалення підшлункової залози. Негативні результати тесту виключають гострий панкреатит з високим ступенем вірогідності. Завдяки високій чутливості та специфічності, а також простоті виконання стрип-тест є важливим компонентом діагностики гострого панкреатиту та загострень хронічної його форми.

Ключові слова: стрип-тест, гострий панкреатит.

Пошкодження ацинарних клітин підшлункової залози при гострому панкреатиті та загостренні хронічного панкреатиту характеризуються наявністю ферментів підшлункової залози, у тому числі трипсину та його попередника трипсиногену, у крові та сечі, де можливо визначити підвищення їх концентрації. Трипсиноген-1 та трипсиноген-2 є основними ізоформами трипсиногену. За літературними даними концентрація трипсиногену-2 при запаленні підшлункової залози підвищується у сечі значно більше, ніж трипсиногену-1 [2].

Матеріали та методи дослідження

Фірма «Medix Biochemica» (Фінляндія) розробила метод якісного визначення трипсиногену-2 у сечі. Тест actim Pancreatitis, розроблений при використанні двох груп моноклональних антитіл до людського трипсиногену-2, виділених шляхом імунізації людським трипсиногеном-2, належить до імунохроматографічних методів.

Тест являє собою індикаторну смужку, що містить дві групи антитіл. Перша група моноклональних антитрипсиноген-2 антитіл пов'язана з індикаторними часточками (мітками). Друга група — іммобілізована на напівпроникній мембрані та призначена для захоплення мічених комплексів антитілотрипсиноген-2 та індикації позитивного результату.

Тест простий у використанні і не потребує додаткових засобів. Порядок проведення дослідження такий: у зразок сечі занурюємо індикаторну смужку до вказаного

на ній рівня і чекаємо до появи просування рідини, після чого тест встановлюють у горизонтальне положення. Оцінка результату можлива вже через 3–5 хвилин. У разі позитивного результату з'являються дві блакитні риси на індикаторному полі. Якщо з'являється тільки одна риска — це свідчить про негативний результат та є контролем правильності виконання дослідження. Індикація позитивного результату відбувається, якщо концентрація трипсиногену-2 у сечі вище порогового для тесту рівня, що становить 50 мкг/л. У випадках, коли у зразках сечі вміст трипсиногену-2 вище за пороговий, відбувається з'єднання антитіл з мітками. Зв'язані комплекси переносяться рідиною і захоплюються другою групою антитіл, що відповідає позитивному результату тесту.

За даними літератури хибнопозитивні результати тесту при абдомінальній патології можуть спостерігатися у хворих з абсцесами черевної порожнини, інтраабдомінальними пухлинами, холангітом, при гострому апендициті, інфекційних хворобах, гастритах у незначному відсотку випадків. Хибнопозитивні результати в деяких випадках можуть відображати пухлинне походження трипсиногену-2 (трипсиноген-2 може розглядатися як пухлинний маркер гастроінтестинального та оваріального раку). Крім цього, трипсиноген-2 виробляється біліарним епітелієм, що пояснює підвищення його рівня у хворих на холангіт [1].

Хибнонегативні результати у деяких випадках зумовлені низьким вмістом трипсиногену-2 у сечі (нижче 50 мкг/л) або нездатністю тесту виявити дуже високу концентрацію трипсиногену-2 (402 000 мкг/л), що пов'язано з «ефектом рикошету», коли надлишок антигену блокує антитіла [1].

За результатами досліджень Е.А. Kemppainen та співавторів, чутливість стрип-тесту у діагностиці гострого запалення підшлункової залози становить 94%, специфічність — 95%. Результати кількісного визначення трипсиногену-2 у сечі та результати стрип-тесту є висококорельованими показниками.

Нами проведено визначення трипсиногену-2 у сечі 29 хворих з абдомінальною патологією. Діагнози у всіх хворих були верифіковані за допомогою клінічного обстеження, результатів ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), лабораторних досліджень, у деяких пацієнтів — інтраопераційно.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

actim™

actim™ PANCREATITIS

надійний скринінг гострого панкреатиту



- Рання і точна діагностика гострого панкреатиту
- Прогностична значимість негативного результату – 99%
- Точність до 100 % (більш висока ніж у тестів на амілазу і ліпазу)
- Маркер визначення: **трипсиноген-2 у сечі**
- Результат протягом **5 хвилин**
- Не потребує лабораторного обладнання
- Індивідуальний вбудований контроль якості
- Міжнародний сертифікат якості ISO
- Виробник: Medix Biochemica (Фінляндія)

Лабораторна діагностика гострого панкреатиту¹.

Маркер	Середа	Чутливість	Специфічність
трипсиноген-2 (сеча)	сеча	94%	95%
α-амілаза	кров	85%	91%
ліпаза	кров	79%	88%

¹ From Kytänpää-Bäck et al. Hepato-Gastroenterology 2002.

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для визначення
кардіомаркерів

тести
для визначення
онкомаркерів

тести
для визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітичні системи
Turbox plus та
HemoCue

Регістраційне свідоцтво



Регістраційне свідоцтво МОЗ України № 8851/2009 від 11.08.09

ТОВ "ФАРМАСКО"
тел.: (+38 044) 537 08 04
e-mail: contact@pharmasco.com
www.pharmasco.com

Результати та їх обговорення

У 20 хворих на гострий панкреатит (у 8 з цих пацієнтів спостерігалися набрякові форми, у 12 — панкреонекроз) результати тесту виявилися позитивними у всіх випадках. Із 6 хворих на хронічний панкреатит позитивні результати зафіксовано у двох випадках при хронічному рецидивуючому панкреатиті у стадії загострення. У хворих на хронічний панкреатит за відсутності симптомів загострення результати стрип-тесту виявилися негативними. Хибнопозитивні результати мали місце у 3 хворих. В одного пацієнта виявлено рак підшлункової залози IV стадії IV клінічної групи. В одного хворого діагностовано лімфому Беркета з компресією холедоха збільшеними лімфовузлами, механічною жовтяницею. Також в одного пацієнта виявлено токсичний гепатит з жовтяницею та уремією. Хибнонегативні результати не спостерігалися.

Висновки

Таким чином, стрип-тест actim Pancreatitis («Medix Biochemica», Фінляндія) на виявлення трипсиногену-2 — простий та швидкий метод діагностики гострого та підгострого запалення підшлункової залози. Негативні результати тесту виключають гострий панкреатит з високим ступенем вірогідності. Цінною особливістю методу є його здатність ідентифікувати практично всі випадки тяжкого панкреатиту, що підтверджується нашими дослідженнями. Завдяки високій чутливості, специфічності та простоті виконання стрип-тест є важливим компонентом діагностики гострого панкреатиту та загострень хронічного панкреатиту.

Література

1. Kempainen E.A., Hedstrom J.I., Puolakkainen P.A., Sainio V.S. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 1788–1793.
2. Itkonen O., Koivunen E., Hurme M. Time-resolved immunofluorometric assays for trypsinogen — 1 and 2 in serum reveal preferential activation of trypsinogen-2 in pancreatitis // J. Lab. Clin. Med. — 1990. — Vol. 115. — P. 712–718.

Стрип-тест в диагностике острого и хронического панкреатита

В.Н. Короткий, Р.А. Сидоренко, В.В. Пушкарёв

Резюме. В ходе исследования использовали разработанный фирмой «Medix Biochemica» (Финляндия) метод качественного определения трипсиногена-2 в моче. У 20 больных с острым панкреатитом (у 8 из них была отечная форма, у 12 — панкреонекроз) результаты теста оказались положительными во всех случаях. Стрип-тест для определения трипсиногена-2 — простой и быстрый метод диагностики острого и подострого воспаления поджелудочной железы. Отрицательные результаты теста исключают острый панкреатит с высокой степенью достоверности. Благодаря высокой чувствительности и специфичности, а также простоте выполнения стрип-тест является важным компонентом диагностики острого панкреатита и обострений хронической его формы.

Ключевые слова: стрип-тест, острый панкреатит.

Strip-test for diagnosis of acute and chronic pancreatitis

V. Korotky, R. Sydorenko, V. Pushkarev

Summary. The article describes the results of strip-test using for qualitative quantification of trypsinogen-2 rising levels in urine of 29 patients with abdominal pathology for diagnosis of acute and chronic pancreatitis.

The test is simple and fast for use. An evaluation of results shows high informative of the test in diagnosis pancreatitis in stage of manifestation.

Sensitivity and specification of test in acute pancreatitis is more then 95%.

Key words: the strip-test, acute pancreatitis.

Принципы нутритивной поддержки больных с тяжелым течением воспалительных заболеваний кишечника

Современные представления о терапии тяжелых форм хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), к которым относят неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, основываются на необходимости проведения направленной противовоспалительной базисной терапии, а также коррекции метаболических расстройств и адекватного обеспечения энергопластических потребностей организма.

Синдром недостаточного питания у больных ХВЗК связан, прежде всего, с повышенной экссудацией кишечником плазменных белков, ферментативной недостаточностью, развивающейся на фоне воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки кишечника, нарушением моторики, избыточным бактериальным ростом, повышенной проницаемостью кишечного барьера [5].

Известно, что в результате заболевания, сопровождающегося системной воспалительной реакцией любой степени, благодаря целому ряду механизмов происходит так называемый метаболический стресс, или единый синдром гиперметаболизма, в результате которого значительно возрастают белково-энергетические потребности организма [9].

Общие энергетические затраты пациента, находящегося в стационаре, зависят от многих факторов, в том числе от массы тела, роста, пола, возраста больного, тяжести заболевания, сохранности функции внешнего дыхания. Существуют различные методы количественной оценки энергетических потребностей. Например, уравнение Харриса-Бенедикта, которое используется для определения энергетических потребностей здоровых людей и учитывает пол, возраст, рост и массу тела, может быть экстраполировано на больных с учетом тяжести патологического процесса [6]:

мужчины: $66 + (13,7 \times W) + (5 \times H) - (6,8 \times A)$,
женщины: $665 + (9,6 \times W) + (1,8 \times H) - (4,7 \times A)$, где
 W — масса тела (кг), H — рост (см), A — возраст (годы).

Klein и соавторы предложили простой метод расчета точных энергетических потребностей для госпитализированных пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Согласно этому методу энергетические потребности больных на 1 кг массы тела обратно пропорциональны ИМТ (табл. 1) [8].

Таблица 1. Энергетические потребности стационарного больного

Индекс массы тела	Энергетические потребности, ккал/кг в день
> 15	35–40
15–19	30–35
20–29	20–25
30	15–20

Удобной и простой является также формула для расчета энергетических потребностей взрослых пациентов с учетом степени метаболического стресса:

20–25 ккал/МТ в день — при легком течении заболевания;
25–30 ккал/МТ в день — при заболевании средней степени тяжести;
30–35 ккал/МТ в день — при тяжелом течении заболевания.

Однако при использовании этих формул необходимо делать поправку на состояние питания пациента. У истощенных больных и у больных с избыточной массой тела расчет производится для идеальной массы тела.

Выбор метода нутритивной поддержки пациента зависит от его нутритивного статуса, состояния пищевого канала, тяжести течения заболевания (рисунок).

Пероральное или парентеральное питание является наиболее физиологичным подходом и, если органы пищевого канала функционируют, именно оно должно быть методом выбора. Пациенты с ХВЗК часто истощены и могут испытывать страх перед едой. Для пополнения депо организма применяется высокоэнергетическая и высокобелковая диета (40–50 ккал/кг). Требуется адекватное потребление витаминов и минералов с учетом того, что мальабсорбция часто вызывает потерю организмом кальция, магния, цинка. Количество жира рекомендуется ограничить, поскольку высокое его содержание провоцирует стеаторею. При обострении заболевания больных переводят на низкобаластную диету для обеспечения минимальной нагрузки на кишечник.

При высокой активности заболевания, недостаточной массе тела, клинических признаках стенозирования кишечника, свищевой форме болезни Крона естественный путь восполнения прогрессирующих дефицитов основных питательных веществ исключен или предельно ограничен. В этот период особое значение в комплексе лечебных мероприятий приобретает искусственное лечебное

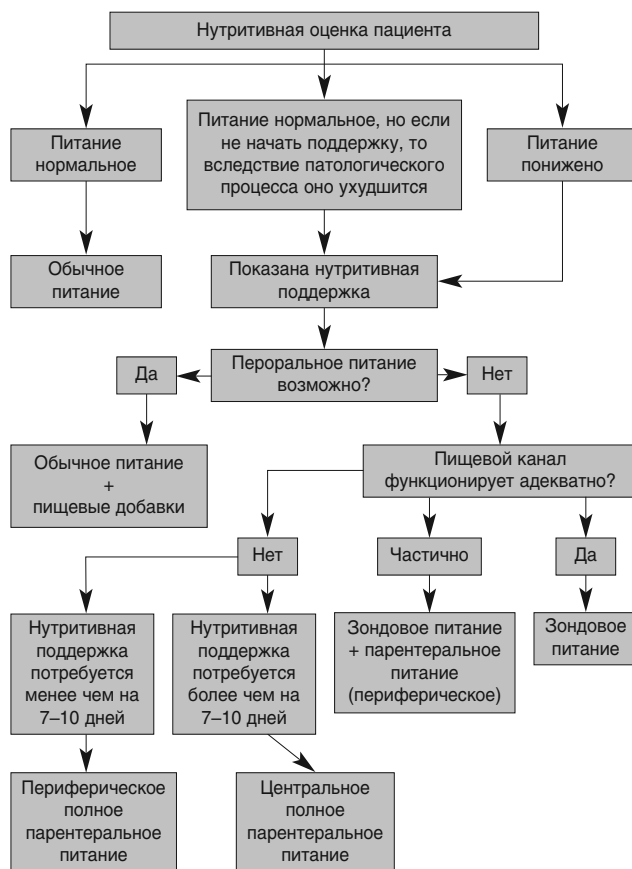


Рисунок. Алгоритм выбора метода нутритивной поддержки (ИЛП). С этих позиций ИЛП можно рассматривать как фармакотерапию метаболических нарушений и единственный путь обеспечения энергопластических потребностей организма [1, 3].

В большинстве случаев пациенты с тяжелым обострением неспецифического язвенного колита и болезни Крона нуждаются в частичной парентеральной нутритивной поддержке, прогнозируемая продолжительность которой составляет от нескольких дней до двух недель.

Эффективность ИЛП зависит от своевременного начала, оптимальных сроков проведения, сбалансированности по составу нутриентов. ИЛП у больных ХВЗК осуществляется путем парентерального питания (ПП), а также использования специальных смесей для парентерального введения.

Парентерального питания, как и обычное пероральное, должно быть сбалансировано по количеству и качеству ингредиентов, а также содержать электролиты, витамины, азотсодержащие и энергетические вещества.

Факторами, влияющими на индивидуальную потребность организма в белках, являются: общие энергетические потребности; количество калорий, обеспеченных небелковыми поступлениями; качество белка; нутритивный статус пациента.

Белки человеческого тела представлены двадцатью различными аминокислотами. Часть из них (гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин и, возможно, аргинин) являются незаменимыми, так как их углеродный скелет не может быть синтезирован в организме. Другие аминокислоты (глицин, аланин, серин, цистеин, цистин, тирозин, глутамин, глутаминовая кислота, аспарагин и аспарагиновая кислота) не являются эссенциальными, они могут образовываться из эндогенных предшественников или незаменимых аминокислот. При некоторых патологических

состояниях некоторые неэссенциальные аминокислоты становятся эссенциальными вследствие нарушения их образования в печени.

В теле мужчины с массой 75 кг содержится около 12 кг белка и до 2 кг азота. В отличие от жиров и углеводов, в организме нет депо для хранения протеина, поэтому избыточное поступление катаболизируется и выводится в виде азотистых продуктов. Если для здорового человека необходимое количество белка составляет 0,75 г/кгИМТ в день, то в условиях метаболического стресса эта величина возрастает до 1,0–1,6 г/кгИМТ в день [8]. Абсолютная потребность в белках при патологических состояниях увеличивается за счет увеличения катаболизма и интенсивности обмена веществ, эта потребность пропорциональна тяжести течения заболевания. Тяжелое состояние, интоксикация, нарушение функции пищеварительного канала, прямая потеря белка в результате кровавой диареи способствуют формированию отрицательного азотистого баланса у больных ХВЗК. Необходимо помнить, что при патологических состояниях большая часть энергетического субстрата обеспечивается за счет белков (15–25% от общего калоража), в то время как для здорового взрослого человека необходимая доля белка в общем количестве нутриентов составляет 10%.

Внутривенное введение аминокислот является более эффективным для поддержания азотистого баланса, чем пероральный прием белков даже в виде тех же аминокислотных смесей.

Адекватность аминокислотных смесей (биологическую ценность) оценивают по наличию и соотношению в их составе заменимых и незаменимых аминокислот. При этом оптимальными считают те синтетические аминокислотные смеси, которые содержат незаменимые и заменимые L-аминокислоты в тех же пропорциях, в каких они находятся в яичном белке. Значение биологической ценности выражается в процентах относительно состава цельного яичного белка (100%), что позволяет точно дифференцировать биологическую ценность аминокислотных смесей. Включение всех 20 аминокислот (8 незаменимых и 12 заменимых) обеспечивает поддержание аминокислотного гомеостаза в крови уже во время введения препарата, снимает дополнительную нагрузку на организм при синтезе заменимых аминокислот в условиях стресса, исключает снижение скорости синтеза белка из-за недостатка той или иной аминокислоты.

К стандартным растворам аминокислот для парентерального питания относятся инфезол 40 («Берлин-Хеми», Германия), аминосол («Юрия-Фарм», Украина), аминосол, аминосол НЕО и аминосол НЕО Е («Хемофарм»), аминокислотный раствор СЕ («Б. Браун», Германия) и др. (табл. 2).

Для введения в периферические вены используются растворы с низкой осмолярностью (инфезол, аминосол); высококонцентрированные гиперосмолярные смеси рекомендуется вводить в центральные вены.

Аминосол НЕО обеспечивает цитопротективный и иммуномодулирующий эффекты благодаря входящему в его состав таурину, обладающему антиоксидантными, цитопротективными, мембраностабилизирующими, стимулирующими фагоцитарную активность нейтрофилов свойствами. Однако при использовании аминокислотной смеси Аминосол НЕО возможен дефицит фолатов в организме, вследствие чего при терапии данным препаратом необходим ежедневный прием фолиевой кислоты. Препарат рекомендуется вводить очень медленно (20–25 капель в 1 мин) через одну из центральных вен.

Таблица 2. Стандартные аминокислотные смеси

Препарат	Количество аминокислот	Аминокислоты, г/л	Углеводы, г/л	Дополнительные ингредиенты	Энергетическая ценность, ккал/л	Осмолярность, мОсм/л
Аминол	13	80	Д-сорбит, 50	—	320	891
Аминосол 10%, 15%	14	100/150	Сорбитол, 100	Электролиты Витамины	400/600	1250/1695
Аминосол НЕО 10%, 15%	16	100/150	—	Л-яблочная кислота	400/600	990/1505
Аминосол НЕО Е 10%	14	100	—	Электролиты Л-яблочная кислота	440	1137
Инфезол 40	14	40	Ксилит, 50	—	370	801,8
Инфезол 100	19	100	—	Электролиты	400	1145
Аминоплазмаль Е 10%	20	100	—	Электролиты	400	1030

Многочисленные исследования метаболизма при стрессе, обусловленном тяжелым воспалением и другими факторами агрессии, выявили ключевые позиции глутамин в коррекции метаболических нарушений. В соответствии со сложившимися представлениями глутамин занимает центральное место в азотистом обмене, регулирует синтез и распад белка, стимулирует функцию лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, обеспечивает образование почти такого же количества аденозинтрифосфата (АТФ), как глюкоза, когда полностью метаболизируется, и предпочтителен по сравнению с глюкозой для таких тканей, как слизистая оболочка кишечника. Глутамин обеспечивает целостность слизистой оболочки кишечника и предупреждает ее атрофию, в результате чего повышается барьерная функция кишечника, образование слизи и защита кишечника от самопереваривания. Потребление глутамин при стрессе превышает его синтез. При этом снижение концентрации глутамин в пуле аминокислот как плазмы, так и тканей, в условиях отсутствия его экзогенного поступления, определяет состояние дефицита и позволяет считать глутамин незаменимой аминокислотой [3]. Несмотря на то, что в норме глутамин поступает в клетки слизистой оболочки через пищевой канал, он может также потребляться слизистой оболочкой при внутривенном введении. С этих позиций для парентерального питания больных с тяжелыми обострениями ХВЗК преимущественно имеют Инфезол и аминоплазмаль как препараты, в состав которых входит глутаминовая кислота.

Катионы и анионы, дополняющие состав некоторых препаратов, обеспечивают гиперосмолярность растворов, являясь элементами для поддержания гомеостаза.

Глюкоза является основным источником углеводов и наиболее традиционным донатором энергии в практике ПП. Доля глюкозы в ПП составляет 50%. Обеспечение организма углеводами заметно снижает азотистые потери, а введение до 100 г глюкозы в сутки предупреждает развитие кетоза.

В состав некоторых препаратов для парентерального введения входит сорбитол, который фосфорилируется в печени во фруктозо-6-фосфат. В усвоении сорбитола и фруктозы инсулин не принимает участие, что делает их инсулиннезависимыми источниками энергии — при их применении не возникает гипергликемический ацидоз, который может встречаться при использовании для парентерального питания препаратов, содержащих глюкозу. Кроме того, сорбитол является лучшим растворителем аминокислот, чем глюкоза, поскольку не содержит альдегидных и кетонных групп, не взаимодействует с аминокислотами и не снижает усвояемость аминокислот.

Использование жировых эмульсий в ПП обусловлено их высокой энергетической ценностью, а также возможностью обеспечивать организм незаменимыми жирными кислотами

в малом объеме жидкости. Незаменимые жирные кислоты (линолевая и линоленовая) являются структурными компонентами всех клеточных мембран и способствуют восстановлению их структур, проницаемости и осмотической резистентности. Кроме того, ненасыщенные жирные кислоты как предшественники простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов играют важную роль в метаболических процессах, обеспечивают транспорт жирорастворимых витаминов, являются модуляторами иммунных процессов.

В клинической практике применяют 10 и 20% растворы жировых эмульсий с калорийностью 1 и 2 ккал/мл: липофундин МСТ/LCT («Б. Браун», Германия), интралипид («Фрезениус-Каби», Германия) и др.

При подсчете общего калоража необходимо помнить, что 4 ккал энергии соответствует 1 г белка и 1 г безводных углеводов. Глюкоза, вводимая внутривенно, поставляется в гидратированной форме (1 молекула воды на 1 молекулу глюкозы), которая обеспечивает поступление 3,5 ккал энергии на 1 г. Жиры являются более энергоемкими и обеспечивают 9 ккал энергии на 1 г.

Обязательными условиями начала проведения ПП и усвоения питательных веществ, вводимых парентерально, являются: предварительное устранение гемодинамических расстройств; восполнение дефицита глобулярного объема, объема плазмы и объема циркулирующей крови; ликвидация грубых расстройств кислотно-основного состояния; улучшение реологических свойств крови; улучшение макро- и микроциркуляции. С этой целью у больных с тяжелым, токсико-септическим вариантом течения ХВЗК целесообразно использовать препарат лактопротеин с сорбитолом («Биофарма»), действующими веществами которого являются: альбумин — 50 г, сорбитол — 60 г, раствор натрия лактата 60% — 35 г (в пересчете на натрий лактат — 21 г), натрия хлорид — 8 г, кальция хлорид в пересчете на сухое вещество — 0,1 г, калия хлорид — 0,075 г, натрия гидрокарбонат — 0,1 г. Лактопротеин с сорбитолом быстро повышают артериальное давление и содействуют удержанию тканевой жидкости в кровяном русле. Препарат имеет противошоковое и дезинтоксикационное действие, оказывает содействие нейтрализации метаболического ацидоза. При повторных переливаниях приводит к нормализации белкового обмена. Альбумин имеет высокую онкотическую активность, поддерживает осмотическое давление в циркулирующей крови, что предопределяет его гемодинамическое действие. Способность связывать различные вещества определяет транспортную функцию альбумина — перенос лекарственных веществ, продуктов метаболизма и тому подобное. При недостаточности азотистого питания альбумин может служить для питания тканей и органов. Часть сорбитола, входящего в состав препарата, используется для срочных энергетических потребностей, другая часть откладывается как запас в виде гликогена. Изотонический

раствор сорбитола имеет дезагрегантное действие и, таким образом, улучшает микроциркуляцию и перфузию тканей. Максимальная скорость утилизации сорбитола составляет 0,25 г на 1 кг массы тела в час. Натрия лактат относится к ощелачивающим средствам замедленного действия. В отличие от раствора бикарбоната натрия, коррекция метаболического ацидоза с помощью натрия лактата происходит медленнее по мере включения его в обмен веществ, не вызывая резких колебаний pH. Активной считается только половина введенного натрия лактата (изомер L), а вторая половина (изомер D) не метаболизируется и выводится с мочой. Действие натрия лактата проявляется через 20–30 мин после введения.

В отделении заболеваний кишечника ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины» было проведено изучение эффективности препарата лактопротеин с сорбитолом ОАО «Биофарма» у больных с тяжелыми формами неспецифического язвенного колита и болезни Крона в стадии обострения. Под наблюдением находились 15 больных с токсико-септическим вариантом течения заболевания. Основными клиническими проявлениями заболевания были тяжелая диарея более 10 раз в день, выделение крови, слизи, гноя из кишечника, интоксикация, снижение массы тела, гемодинамические нарушения. Препарат вводился по 100 мл внутривенно капельно 2–3-кратно ежедневно или через день на фоне базисной противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии, частичного или полного парентерального питания. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов зарегистрировано не было. На фоне лечения у больных отмечалось улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты дефекаций, нормализация артериального давления, повышение содержания общего белка в сыворотке крови, уменьшение воспалительных изменений в общем анализе крови.

Результаты наблюдений показали, что использование препарата лактопротеин с сорбитолом, а также смесей для ПП у больных язвенным колитом и болезнью Крона позволяет устранить дефицит массы тела, улучшить трофологический статус пациента, уменьшить активность воспалительного процесса в кишечнике.

Попытки излечения болезни путем создания максимального «отдыха» для кишечника и перевода больных на полное парентеральное питание на продолжительный период времени не имели успеха, что показано в контролируемых исследованиях. Существует мнение, что длительное полное парентеральное питание является вредным для колоноцитов, так как короткоцепочные жирные кислоты жизненно необходимы для их метаболизма и обновления. Короткие же периоды полного парентерального питания — эффективный путь лечения тяжелых вспышек болезни [5].

Обладая высокой степенью метаболической активности, кишечник сам требует адекватного обеспечения нутриентами для сохранения эндокринной, иммунной, метаболической и барьерной функций.

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что адекватное парентеральное питание предупреждает атрофию слизистой оболочки и атрофию так называемой ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue — GALT). Это пейеровы бляшки, мезентериальные лимфоузлы, лимфоциты эпителия и базальной мембраны. GALT играет ключевую роль в защите от проникновения микроорганизмов

кишечника в системный кровоток. Кроме того, здесь происходит образование лимфоцитов, продуцирующих секреторный иммуноглобулин А, отвечающий за защиту слизистой оболочки всего организма. Доказано, что поддержка нормального питания через кишечник способствует поддержанию нормальных иммунных реакций организма [7].

В связи с этим наряду с медикаментозными средствами для нутритивной поддержки больных язвенным колитом и болезнью Крона используют специально созданные смеси для парентерального питания, сбалансированные по химическому составу, содержащие частично гидролизированный белок, среднецепочные и короткоцепочные триглицериды и углеводы без лактозы и балластных веществ. Эти смеси могут применяться как единственный источник питания или служить дополнительным питанием.

Компания Nestle разработала специальную питательную смесь для больных с болезнью Крона — модулен. Особенностью модулена, в отличие от других питательных смесей, является: специальная технология обработки белка (100% казеина), позволяющая сохранить трансформирующий фактор роста (TGF- β_2) — противовоспалительный цитокин, в норме содержащийся в грудном и коровьем молоке. TGF- β_2 подавляет продукцию γ -интерферона и регулирует воспалительный ответ кишечника. Низкая осмолярность (270 мОсм/л) обеспечивает отличную переносимость смеси. Приятный вкус улучшает восприятие. Возможно как пероральное, так и зондовое применение.

Эффективность применения модулена при болезни Крона показана в нескольких клинических исследованиях, в том числе у детей и подростков [2, 4].

Пептамен — смесь на основе пептидов, полученная при гидролизе сывороточного белка. Жировой компонент представлен среднецепочными триглицеридами, соевым маслом и соевым лецитином. Среднецепочные триглицериды — быстрый и легкодоступный источник энергии для больных с нарушением функции пищеварительного канала, составляют 70% жирового компонента смеси, улучшают усвоение эссенциальных желчных кислот и жирорастворимых витаминов. Углеводный компонент, представленный мальтодекстрином, не содержит лактозы и глютена. Разные пропорции при разведении пептамена позволяют получить питательную смесь нужной калорийности (16% энергии обеспечивается белком, 33% — жировым компонентом и 51% — углеводами). Благодаря осмолярности пептамена (315 мОсм/л) снижается риск развития осмотической диареи. 1500 мл продукта обеспечивают суточную потребность в витаминах и минеральных веществах.

Использование специальных питательных смесей в комплексном лечении больных ХВЗК способствует наступлению клинической и эндоскопической ремиссии. Смеси могут применяться как единственный сбалансированный источник питания в период обострения заболевания, а также как дополнительное питание в период ремиссии.

Таким образом, адекватная нутритивная поддержка больных воспалительными заболеваниями кишечника является неотъемлемым компонентом комплексного лечения, от которого зависит прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.



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

Острая диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*

Диарейный синдром, особенно острая диарея, которая не проходит самостоятельно, является трудно-курируемой патологией, требующей скорой помощи пациенту, так как влечет за собой нарушение электролитного баланса и трофологическую недостаточность. При острой диарее быстро развивается значительно выраженная дегидратация организма. Иногда она приобретает катастрофическое значение и может угрожать жизни пациента. Возникновение острой диареи требует проведения неотложных мероприятий для правильной постановки диагноза и назначения адекватной терапии.

В зависимости от причины возникновения диареи и ведущего механизма развития необходим дифференцированный подход к лечению. Поэтому важным этапом является установление причины острой диареи для назначения своевременного и успешного лечения, от которого зависит прогноз больного.

Диарея (понос) — это учащение дефекаций и одновременно изменение консистенции кала (кал становится жидким и кашицеобразным). Диагностическим критерием диареи является повышение содержания жидкости в фекалиях с 60–75 до 85–90% или увеличение их массы более 200 г в сутки. Острой диареей считается, если ее продолжительность не превышает 2–3 недель, хронической — если жидкий стул продолжается более 3 недель [1].

Причинами развития острой диареи чаще всего являются прием лекарственных препаратов, инфекционные возбудители или их токсины, воспалительные или ишемические заболевания кишечника, воспаление в органах малого таза.

Инфекционная диарея является наиболее угрожающей для жизни пациента и наиболее сложной для выбора тактики лечения. Часто этиологический фактор поноса, обусловленного инфекционными агентами, установить не удастся. Очень важным в этой связи является выделение из спектра инфекционной диареи колита, обусловленного инфекцией *Clostridium difficile* (*C. difficile*), так как данная патология требует особого подхода к тактике ведения пациентов. Предполагать наличие *C. difficile* как этиологического фактора диареи необходимо у любого больного, прошедшего курс антибиотикотерапии в течение предшествующих 4–8 недель. Симптомы могут возникать в первые дни приема антибиотиков и до 2 месяцев после прекращения лечения.

Антибиотикоассоциированный колит — воспалительное заболевание толстой кишки, ассоциированное с антибиотикотерапией, чаще всего вызванное инфекцией

C. difficile и варьирующее от кратковременной диареи до тяжелого псевдомембранозного колита с образованием фибриновых бляшек на слизистой оболочке толстой кишки. Иногда используется также неофициальное название — *C. difficile*-колит.

Актуальность проблемы антибиотикоассоциированных диарей связана с неконтролируемым применением антибиотиков, что обуславливает усиление побочных эффектов антибиотикотерапии. Частым осложнением антибиотикотерапии является диарея, которая регистрируется в 3–25% от всех случаев применения антибиотиков. Виновником острой диареи у половины пациентов, принимающих антибиотики или другие антибактериальные агенты, является *C. difficile*.

Инфекция *C. difficile* — наиболее частая причина госпитальной диареи. В лечебных учреждениях и домах престарелых *C. difficile* выделяется у 30% больных с бессимптомным течением заболевания и в настоящее время признана основной причиной госпитальной диареи. При внутрибольничных вспышках наблюдается наиболее тяжелое течение данной инфекции [1]. Распространенность антибиотикоассоциированной диареи у амбулаторных больных также высока и составляет 22 случая на 100 тысяч населения [3].

Фактором риска развития колита, обусловленного *C. difficile*, служит прием антибиотиков и некоторых других лекарственных средств, обладающих антибактериальными свойствами. Прием практически любого антибиотика может быть связан с риском возникновения антибиотикоассоциированной диареи, но чаще всего тяжелое воспаление в кишечнике вызывают антибиотики широкого спектра действия. К наиболее опасным в этом отношении относятся клиндамицин, цефалоспорины (цефазолин, цефалексин и др.), производные пенициллина, клавулановая кислота. Клиндамицин — один из антибиотиков, который вызывает классические нарушения в кишечнике, характерные для псевдомембранозного колита. Совместное применение антибиотиков и лекарственных препаратов с антихолинергическими эффектами увеличивает риск развития псевдомембранозного колита в несколько раз. Препараты данной группы замедляют кишечный транзит и увеличивают время контакта бактерий со слизистой оболочкой кишки, задерживают токсины, усиливают эффекты антибиотиков широкого спектра действия.

Лица старше 60 лет более подвержены этому заболеванию. Пациенты, имеющие сопутствующую патологию, особенно сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, цирроз печени, также попадают в группу риска развития псевдомембранозного колита. У больных, получающих иммуносупрессивную терапию, рост *C. difficile* наблюдается в 2 раза чаще, чем в общей популяции. К другим факторам риска относят последствия оперативного вмешательства и инвазивные процедуры на органах брюшной полости. Следует отметить, что сам факт госпитализации в стационар увеличивает риск развития псевдомембранозного колита.

В некоторых опубликованных источниках имеются единичные сведения о том, что длительный прием ингибиторов протонной помпы может усиливать размножение *C. difficile* в кишечнике и провоцировать развитие псевдомембранозного колита [2]. На сегодняшний день этот вопрос остается недостаточно изученным. Для более убедительного подтверждения данного предположения необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований. Данные недавно проведенного многоцентрового контролируемого исследования показали, что ингибиторы протонной помпы не являются факторами риска развития псевдомембранозного колита. [4]

Реакция микрофлоры кишки на прием антибиотиков связана с нарушением нормального функционирования кишечной микробиоты. Под воздействием антибиотиков широкого спектра действия уменьшается количество анаэробов нормальной кишечной микрофлоры, нарушаются переваривание и всасывание углеводов и клетчатки, что обуславливает возникновение осмотической диареи. Неабсорбированные углеводы в просвете кишки создают избыточное осмотическое давление, способствуя повышенной секреции воды в просвет кишечника. Нарушение нормальной бактериальной флоры кишечника вызывает снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот и также приводит к нарушению адсорбции воды и электролитов, что усиливает диарейный синдром.

Важным механизмом развития диареи при приеме антибиотиков является снижение защитной функции кишки за счет снижения колонизационной резистентности, способности нормальной кишечной микрофлоры эффективно подавлять рост и размножение патогенных микроорганизмов. В результате этого снижаются местный иммунитет, синтез иммуноглобулина А, лизоцима. В условиях снижения конкуренции за жизненное пространство и питательные вещества появляется возможность для гораздо более бурного роста патогенных бактерий, в частности *C. difficile* [3]. *C. difficile* — это грамположительный спорообразующий анаэроб, являющийся представителем условно-патогенной кишечной микрофлоры. Повреждающее воздействие на кишечную стенку наносится посредством выработки токсинов А и В, которые действуют синергически и потенцируют друг друга. [3].

Спектр заболеваний, связанных с размножением в толстой кишке *C. difficile*, варьирует от легкой диареи до тяжелых форм псевдомембранозного колита, который при нераспознанных случаях может осложняться токсическим мегаколоном и перфорацией толстой кишки. Необходимо помнить, что симптомы заболевания могут возникать как в первые дни приема антибиотиков, так и в течение 2 месяцев после прекращения лечения.

Псевдомембранозный колит характеризуется поносом до 7–10 раз в сутки, в тяжелых случаях — до 15–20 раз в сутки,

абдоминальной болью и лихорадкой. Обычно понос не сопровождается выделением крови, хотя кровь может появляться, если больной принимает антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты либо имеет сопутствующее заболевание кишечника, например геморрой. Боль в животе почти всегда присутствует, носит схваткообразный характер и может быть достаточно интенсивной. Иногда наблюдаются перитонеальные симптомы, положительный симптом раздражения брюшины при пальпации живота. В легких случаях температура тела субфебрильная, однако у некоторых пациентов может повышаться до 38–40°C. Конституциональные симптомы типа лихорадки, дегидратации, потери аппетита также выражены в развернутой фазе заболевания. Общая астенизация очень характерна для пациентов с колитом, ассоциированным с патологическим ростом *C. difficile*. Фактически один из основных способов заподозрить псевдомембранозный колит у лиц с диареей, вызванной антибиотиками, — это правильная оценка астенического состояния. Пациенты часто выглядят обессиленными, сонливыми и вообще нездоровыми, имеют «больной» внешний вид. Однако подобная клиническая картина может наблюдаться при любой острой инфекционной диарее, тяжелых формах воспалительных заболеваний кишечника. Отсутствие четких типичных клинических симптомов может затруднить диагностику и отсрочить начало этиотропной терапии.

Диагностика псевдомембранозного колита строится на классических принципах. Для постановки правильного диагноза существенно важны данные анамнеза заболевания. Тщательный сбор анамнеза является ключом к выбору дальнейшей тактики обследования и лечения пациентов с острой диареей. В большинстве случаев пациент, заболевший псевдомембранозным колитом, недавно принимал антибиотики. Любое применение пациентом антибактериальных средств в течение последних месяцев должно привлечь внимание врача. Болезнь может развиться уже после одного или двух месяцев использования антибиотиков. Хотя есть некоторая зависимость между дозой и продолжительностью приема антибиотика и вероятностью развития псевдомембранозного колита, заболевание может возникнуть даже после однократного приема антибиотика. Профилактическое назначение антибиотика перед оперативным вмешательством у пациентов с хирургической патологией также может быть причиной развития псевдомембранозного колита в послеоперационный период.

Тщательный осмотр больного и правильная интерпретация клинических симптомов позволяют предположить наличие у пациента псевдомембранозного колита.

Результаты лабораторных исследований могут лишь незначительно дополнить информацию, полученную при сборе анамнеза и объективном осмотре. При оценке результатов лабораторных исследований в крови выявляют анемию, лейкоцитоз со сдвигом формулы крови влево, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), низкий сыровороточный альбумин. Лейкоцитоз иногда может достигать высоких значений. Копрологическое исследование показывает наличие лейкоцитоза, обильной йодофильной микрофлоры, иногда — небольшого количества эритроцитов.

Стандартом диагностики служит исследование кала на наличие токсинов А и В *C. difficile* методом иммуноферментного анализа, результаты которого можно получить в течение нескольких часов, а чувствительность и специфичность метода приближаются к 100%. В редких случаях определить

наличие токсинов не удается; это связано с тем, что часть штаммов *C. difficile* вырабатывает другие токсины. В стандартные панели для диагностики входит исследование только двух токсинов — А и В.

В таких случаях диагностика должна базироваться на данных колоноскопии и микробиологического исследования кала.

Диагностика заболевания при помощи получения культуры стула ограничивается временными интервалами, а также микробиологическими особенностями *C. difficile*. Выделить культуру из фекалий пациента и получить рост колоний *C. difficile* удается приблизительно в 20% случаев антибиотикоассоциированной диареи. Поэтому иммуноферментный метод диагностики является более информативным.

Колоноскопия и сигмоскопия используются для проведения дифференциальной диагностики с воспалительными заболеваниями толстой кишки, опухолями. Чаше воспалительные изменения при псевдомембранозном колите локализуются преимущественно в дистальных отделах ободочной кишки, в некоторых случаях могут поражаться и правые отделы толстого кишечника. При эндоскопическом исследовании при колите, ассоциированном с *C. difficile*, определяется выраженный отек, гиперемия слизистой оболочки, контактная кровоточивость. Характерными являются патологические образования на стенках ободочной или прямой кишки, в виде желтых фибриновых пленок (псевдомембран) на слизистой оболочке. До появления результатов иммуноферментного и бактериологического исследований стула диагноз устанавливается на основании характерной картины эндоскопии.

Осложнениями псевдомембранозного колита являются электролитные нарушения, дегидратация, снижение артериального давления, перфорация толстой кишки. Угрожающее жизни осложнение — развитие токсического мегаколона. Дилатация кишки более 6 см и рефрактерное течение проводимой терапии являются показанием к срочной тотальной колэктомии.

Выбор лечения во многом зависит от тяжести состояния пациента, сопутствующей патологии, наличия осложнений. Препаратами этиотропной терапии являются метронидазол и ванкомицин.

Обычно при легких и среднетяжелых формах колита лечение начинают с метронидазола, который назначается перорально по 250 мг 4 раза в сутки в течение 7–10 дней. В качестве альтернативного препарата может применяться ванкомицин перорально по 125 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. При тяжелых формах псевдомембранозного колита, угрозе развития осложнений дозы антибиотиков повышаются. Так, метронидазол назначается по 500 мг внутривенно каждые 6 часов, доза ванкомицина также может быть увеличена до 2 г в сутки, разделенная на четыре приема внутрь. Внутривенное введение ванкомицина неэффективно, так как при таком способе не достигается необходимая концентрация препарата в полости толстой кишки. При необходимости можно вводить препарат через назогастральный зонд.

Ванкомицин для лечения данной патологии является препаратом резерва. Ограничение применения ванкомицина связано с его высокой стоимостью и высоким риском развития устойчивого к нему энтерококка. Поэтому круг назначения ванкомицина ограничивается группой пациентов, нечувствительных к метронидазолу, или с известной непереносимостью препарата. Также ванкомицин

назначается в качестве терапии первой линии беременным женщинам, лицам, употребляющим алкоголь во время лечения, пациентам с рецидивом псевдомембранозного колита после курса метронидазола.

Применение пробиотиков в качестве этиотропного лечебного средства не привело к желаемым результатам. Рандомизированное контролируемое исследование, в котором применялся пробиотический напиток, содержащий *Lactobacillus casei*, *L. bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, показало невысокую эффективность данной терапии по сравнению с традиционными методами лечения [6].

Более удовлетворительные результаты были получены при использовании грибов *Saccharomyces boulardii* для лечения 124 пациентов с рецидивом псевдомембранозного колита [5].

В качестве альтернативы традиционного лечения была предложена фекальная бактериотерапия — процедура, связанная со введением бактериальной флоры, полученной от здорового донора, в толстую кишку больного. Данный метод лечения основан на ликвидации бактериального дисбаланса, который наблюдается у пациентов с рецидивированием инфекции *C. difficile*. Высокая вероятность успеха — почти 95% — делает ее эффективным методом резервной терапии для антибиотикоустойчивых и рецидивирующих форм *C. difficile*-инфекции.

Сопутствующая терапия может включать холестирамин, сорбенты, способные связывать токсины *C. difficile*.

Регидратационная терапия показана всем пациентам с наличием электролитных нарушений.

Несмотря на проводимую терапию, нерешенной проблемой антибиотикоассоциированной диареи является рецидив инфекции *C. difficile*. Она становится причиной рецидивирующей диареи у 12–20% пациентов. Причиной рецидива может быть как сохранение в споровой форме первичного штамма, так и повторное заражение другим штаммом. Рецидивы возникают обычно через 28 недель после окончания специфической терапии, направленной на уничтожение *C. difficile*.

Острая диарея, вызванная ростом *C. difficile*, является достаточно распространенным заболеванием, которое отягощает течение основного заболевания, особенно у лиц с наличием сочетанной патологии. Поэтому дифференцированное назначения антибиотиков по строгим показаниям позволит уменьшить риск развития *C. difficile* и будет способствовать профилактике возникновения антибиотикоассоциированной диареи.

Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология. — М.: Триада Х, 2002. — 724 с.
2. Dial S., Delaney C., Schneider V., Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy // CMAJ. — 2006. — Vol. 175 (7). — P. 745–748.
3. Pepin J., Saheb N., Coulombe M. et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41. — P. 1254–1260.
4. Lowe D.O., Mamdani M.M., Kopp A. et al. Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 43 (10). — P. 1272–1276.
5. McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease // JAMA. — 1994. — Vol. 271 (24). — P. 1913–1918.
6. Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial // BMJ. — 2007. — Vol. 335 (7610). — P. 80.