

МЕДИЦИНА КАТАСТРОФ

Медичне сортування — доктрина медицини катастроф

В.Ю. Кузьмін, Н.І. Іскра 5

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Острые нарушения мезентериального кровообращения

в терапевтической клинике

Т.А. Соломенцева 8

Возможности консервативной терапии

при купировании обострения хронического панкреатита

А.Е. Гриднев 15

Латентная печеночная энцефалопатия: подходы к лечению

Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев, К.Ю. Дубров 19

Досвід застосування препарату «Проксіум™» (пантопразол)

при гострих ерозивно-виразкових ураженнях травного каналу

у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом

Р.М. Смачило 24

Токсические поражения печени: современные взгляды и подходы к терапии

В.М. Чернова 26

Гематологические осложнения цирроза печени

Е.В. Колесникова 32

Оценка варикозного давления при непрерывной

неинвазивной эндоскопической регистрации:

контролируемая плацебо оценка действия терлипрессина и октреотида

F. Nevens, W. Van Steenberghe, S.H. Yap, J. Fevery 38

Еметичний синдром при захворюваннях травного каналу

К.О. Просолєнко 44

Синдром анемии в гастроэнтерологии

И.Э. Кушнир 48

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Регіонарна анестезія операцій на ключиці

С.М. Бишовець 53

Стан етіопатогенетичних питань післяопераційної когнітивної дисфункції

С.С. Дубівська 55

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

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



По вопросам приобретения
дисков обращайтесь:
телефон: (044) 391-31-40
e-mail: pm@health-ua.com

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич

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

Викторов Алексей Павлович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

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

Березняков И.Г.

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

Боброва В.И.

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

Бутылин В.Ю.

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

Верткин А.М.

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

Вершигора А.В.

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

Глумчер Ф.С.

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

Денисюк В.И.

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

Дзяк Г.В.

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

Заболотный Д.И.

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

Иванов Д.Д.

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

Евтушенко С.К.

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

Калужная 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

Рошин 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

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

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

Директор по маркетингу и рекламе
Галина Соломенная
Solomyanaya@id-zu.com

Медицинский редактор
Евгений Нагорный

Литературный редактор/корректор
Леся Трохимец

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки и распространения
Алла Парубец
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 22.04.2011
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) 391-31-40



Медичне сортування — доктрина медицини катастроф

Доктрина медицини катастроф — медичне сортування, яке ґрунтується на необхідності надання екстреної медичної допомоги (ЕМД) в максимально короткий термін якомога більшій кількості постраждалих, що мають шанс на виживання.

Цей принцип суттєво відрізняється від установки на надання ЕМД поодиноким постраждалим, з чим найчастіше і зістічається цивільна медицина (практичні лікарі) у повсякденних умовах. При надзвичайній ситуації (НС) з великою кількістю постраждалих завжди важко прийняти правильне рішення для визначення пріоритетних завдань. Це зумовлено тим, що при НС завжди має місце диспропорція між кількістю постраждалих і тяжкістю отриманих ними пошкоджень та чисельністю медичних сил і засобів. У зв'язку з цим одночасно надати ЕМД всім постраждалим — практично нереально.

Саме тому для підвищення ефективності лікувально-евакуаційних заходів медичному персоналу, що бере участь у ліквідації медико-санітарних наслідків НС, необхідно визначити:

- яким постраждалим слід надати ЕМД негайно (для порятунку життя) і в якому обсязі;
- яких постраждалих потрібно евакуювати у найближчий лікувально-профілактичний заклад (ЛПЗ) та в яку чергу (за умови, що останній не постраждав під час виникнення НС);
- яких постраждалих слід евакуювати у спеціалізований центр для подальшої оцінки тяжкості їх стану та лікування в умовах спеціалізованого стаціонару;
- які постраждалі (на даний час) потребують лише амбулаторно-поліклінічного обслуговування.

При катастрофах з великою кількістю постраждалих подовження життя особам із тяжкою травмою, що загрожує життю, призводить до зайвих втрат медичних сил та ресурсів на шкоду менш потерпілим, які мають шанс на виживання. Безпосередній досвід проведення медичного сортування має лише незначна кількість практичних лікарів, однак в яких би умовах (у зоні НС або у ЛПЗ) воно не застосовувалося, їм повинні вміти користуватися всі лікарі, необхідно також чітко дотримуватися

принципів сортування — інакше серед постраждалих будуть спостерігатися невиправдані беззворотні втрати.

Таким чином, медичне сортування є однією з основних доктрин медицини катастроф.

Сутність та мета медичного сортування

Сутність медичного сортування полягає у розподілі постраждалих на певні групи за принципом потреби в однотипних лікувально-профілактичних та евакуаційних заходах залежно від медичних показань та конкретних обставин, що склалися у зоні НС.

Мета сортування — прискорення та своєчасне надання всім постраждалим ЕМД та забезпечення їх подальшої евакуації.

Медичне сортування проводиться як на догоспітальному (починаючи з моменту надання першої медичної допомоги постраждалим в осередку НС), за межами зони НС (під час евакуації), так і на госпітальному етапі (при надходженні постраждалих у ЛПЗ для одержання медичної допомоги у повному обсязі та лікування до кінцевого результату) надання ЕМД.

Медичне сортування проводиться на підставі встановлення прогнозу для життя постраждалого на кожному конкретному етапі медичної евакуації. Воно є конкретним, безперервним, повторюваним та спадкоємним процесом при наданні постраждалим ЕМД.

Медичне сортування базується на єдиній концепції діагностики та лікування постраждалих при НС. Категорії екстреності (черговості надання ЕМД) при цьому можуть змінюватися швидко та знеацька для медичного персоналу, що бере участь у сортуванні, у зв'язку з можливим різким погіршення стану постраждалих під час проведення евакуації.

Конкретність медичного сортування полягає в тому, що воно проводиться для кожного конкретного постраждалого індивідуально з обов'язковим урахуванням наявної у нього патології (медичне сортування також визначає обсяг та вид медичної допомоги).

Безперервність медичного сортування полягає в тому, що воно проводиться на всіх етапах медичної евакуації,



починаючи з зони НС та закінчуючи спеціалізованими стаціонарами.

Повторюваність медичного сортування полягає у постійній переоцінці тяжкості отриманих постраждалим пошкоджень та тяжкості стану постраждалого на кожному наступному етапі медичної евакуації.

Спадкоємність медичного сортування полягає в тому, що воно проводиться з огляду на обсяг та призначення наступного етапу надання медичної допомоги, будь то відділення в ЛПЗ чи спеціалізований стаціонар.

У зоні НС, як правило, виконуються найпростіші елементи медичного сортування. Однак по мірі прибуття додаткового медичного персоналу (бригад швидкої медичної допомоги тощо) сортування конкретизується та поглиблюється.

Залежно від завдань, які потрібно вирішити у процесі проведення медичного сортування, прийнято виділяти:

- внутрішньо-пунктове медичне сортування, яке передбачає розподіл постраждалих по підрозділах даного етапу медичної евакуації у складі груп (залежно від характеру та тяжкості отриманих постраждалим пошкоджень визначають лікувально-діагностичне призначення та черговість надання ЕМД, тобто — де, в яку чергу та в якому обсязі буде надаватися допомога на даному етапі);
- евакуаційно-транспортне медичне сортування, яке передбачає розподіл за евакуаційним призначенням (залежно від характеру пошкодження, засобів, способів та черговості подальшої евакуації, тобто — в яку чергу, яким видом транспорту, в якому положенні та куди).

Під час проведення медичного сортування зберігають свою дієвість основні сортувальні ознаки, що були запропоновані ще М.І. Пироговим:

- небезпека для оточуючих;
- лікувальна ознака;
- евакуаційна ознака.

Небезпека для оточуючих визначає ступінь потреби постраждалих у проведенні санітарної або спеціальної обробки (деконтамінації) та ізоляції. Залежно від цього постраждалих розподіляють на відповідні групи — осіб, які:

- підлягають санітарній обробці (частковій або повній);
- підлягають спеціальній обробці;
- підлягають тимчасовій ізоляції;
- не підлягають санітарній або спеціальній обробці та ізоляції.

Лікувальна ознака — це ступінь потреби постраждалих в ЕМД, черговості та місці її надання (визначення лікувального підрозділу).

За ступенем потреби в ЕМД виділяють такі групи:

- група постраждалих, які померли або знаходяться у термінальному стані (постраждалі, що агонують) та потребують симптоматичної допомоги;
- група постраждалих, які потребують ЕМД у першу чергу (терміново за життєвими показаннями);
- група постраждалих, які потребують ЕМД у другу чергу (допомога цим постраждалим на певний час може бути відстрочена);

- група постраждалих, які потребують лише амбулаторно-поліклінічної медичної допомоги (постраждалі, яким можна надати мінімально необхідну медичну допомогу, яких можна лікувати пізніше).

Провідні ознаки для встановлення попереднього діагнозу при проведенні медичного сортування:

- ступінь загрози для життя постраждалого на момент проведення медичного сортування;
- строки можливого розвитку у постраждалих ускладнень та несприятливих результатів лікування.

Евакуаційна ознака — це необхідна черговість евакуації, вибір виду транспорту і положення постраждалого під час транспортування та його евакуаційне призначення. За цією ознакою постраждалих розподіляють на такі групи:

- постраждалі, які підлягають евакуації за межі зони НС в інші територіальні або регіональні ЛПЗ, з урахуванням: евакуаційного призначення, черговості, способу евакуації (лежачи або сидячи), виду транспорту (спеціалізований, медичний, попутний) та положення під час транспортування (сидячи, лежачи — на спині або животі);
- постраждалі, які підлягають залишенню в даному ЛПЗ (нетранспортабельні) тимчасово або до кінцевого результату;
- постраждалі, що підлягають поверненню за місцем проживання (розселення) для подальшого амбулаторно-поліклінічного лікування або медичного спостереження на даному етапі медичної евакуації.

Основні евакуаційні принципи медичного сортування:

- «на себе» (етап медичної допомоги, коли всіма можливими ресурсами евакуюють постраждалих за межі зони НС або з перевантаженого ЛПЗ);
- «від себе» (евакуація постраждалих в інші ЛПЗ для звільнення ліжкового фонду лікувального закладу).

Основний вид евакуації:

- евакуація постраждалих за напрямком (застосовується на догоспітальному етапі надання ЕМД);
- евакуація постраждалих за призначенням (застосовується на госпітальному етапі надання ЕМД).

Неможливість одночасного надання необхідного обсягу ЕМД всім постраждалим, які її потребують, через недостатність медичних сил та засобів призводить до створення системи розподілу постраждалих на різні групи (категорії) залежно від тяжкості їх стану.

Видатний російський хірург М.І. Пирогов вперше впровадив у воєнно-польову хірургію та обґрунтував принцип сортування поранених, визначив роботу так званого складового місця — прототипу сучасної сортувальної площадки. При цьому він указав на важливу обставину: «Без розпорядливості та правильної адміністрації немає користі від великої кількості лікарів, а якщо їх до того ж мало — більша частина поранених залишиться зовсім без допомоги». Дуже простий принцип даного сортування застосовується практично в усіх арміях світу та під час подолання медико-санітарних наслідків НС.

Існує всім відомий, запропонований М.І. Пироговим, розподіл постраждалих на чотири сортувальні групи (категорії):

0 група — «Постраждалі, що агонують» (мертві або ті, що помирають). Ця категорія постраждалих під час проведення



медичного сортування маркірується *чорним* кольором (постраждали, що агонують, підлягають евакуації лише після евакуації «критичних» постраждалих, якщо на цей час вони ще мають ознаки життя). При масових втратах серед населення за умов НС або в короткий термін через наявну недостатність медичних сил та засобів надати своєчасно всім постраждалим ЕМД неможливо. М.І. Пирогов писав: «Отут спочатку виділяються розпачливі й безнадійні випадки... і в той же час переходять до поранених, що подають надію на лікування, на яких зосереджують всю увагу».

До даної групи постраждалих відносять постраждалих із вкрай тяжкими, несумісними з життям ушкодженнями, а також тих, що перебувають у термінальному стані (агонуючих) та потребують лише симптоматичної терапії. Прогноз несприятливий для життя. Евакуації підлягають у другу чергу (після «критичних»). До цієї ж групи відносять і померлих. Кількість постраждалих залежно від характеристики вогнища НС може сягати 20%.

I група — «Постраждалі, життя котрих знаходиться в небезпеці, однак яких можна врятувати, якщо надати їм необхідний обсяг ЕМД» («критичні»). Медична допомога даній групі постраждалих надається на місці НС з метою створення для них сприятливих умов для виживання (маркуються *червоним* кольором та підлягають евакуації у першу чергу).

До цієї групи відносяться постраждалі з тяжкими пошкодженнями та отруєннями, що мають загрозу для життя (тобто постраждалі зі швидко наростаючими небезпечними для життя розладами основних життєво важливих функцій організму, для усунення яких необхідна термінова ЕМД). Тимчасово нетранспортабельні. Прогноз може бути сприятливий, якщо їм вчасно буде надана ЕМД. Евакуація проводиться у першу чергу, після надання необхідної ЕМД. Транспорт медичний. Положення — лежачи. Кількість постраждалих залежно від характеристики вогнища НС може сягати 20%.

II група — «Постраждалі, яким допомога може бути відстрочена протягом обмеженого періоду часу, що не призведе до летального результату» («термінові»). Ця категорія постраждалих маркірується *жовтим* кольором.

Для життя даної категорії постраждалих немає безпосередньої загрози, тому ЕМД надають для стабілізації стану постраждалого з метою:

- підготовки до подальшої евакуації;
- виключення погіршення стану під час евакуації;
- полегшення транспортування.

Допомога надається в другу чергу або може бути відстрочена до надходження на наступний етап медичної евакуації. Прогноз сприятливий для життя. Підлягають евакуації після евакуації «постраждалих, що агонують». Транспорт — медичний. Кількість постраждалих залежно від характеристики вогнища НС може сягати 20%.

III група — «Постраждалі, які потребують відстроченої медичної допомоги» («ходячі»). Ця категорія постраждалих маркірується *зеленим* кольором. Надання ЕМД цим постраждалим може бути відстрочено, поки вона надається постраждалим інших категорій. До них відносяться легко уражені (тобто потерпілі з легкими пошкодженнями, яким можна надати мінімально необхідну медичну допомогу, яких можна лікувати потім).

Прогноз сприятливий для життя і працездатності. Евакуюються самостійно або транспортом загального призначення в останню чергу. Кількість постраждалих залежно від характеристики вогнища НС може сягати 40%.

Використання більшої кількості категорій, ймовірно, може збільшити точність при виявленні тих, хто має потребу в найбільш терміновій ЕМД, але водночас це значно ускладнить систему сортування.

У 1994 році Всесвітня медична асоціація запропонувала ще одну категорію постраждалих: «постраждалі, що мають психологічні розлади». Це постраждалі, які отримали психоемоційну травму, про яких, на жаль, неможливо потурбуватися індивідуально, однак яким, можливо, буде потрібна підтримка або садація внаслідок значної психологічної травми. У зв'язку з тим, що психологічні постраждалі можуть самостійно пересуватися, вони теж маркуються *зеленим* кольором та підлягають евакуації в останню чергу. Однак на відміну від «ходячих» постраждалих вони не спрямовуються на сортувальну площадку самостійно, їх повинні супроводжувати (або рятувальник, або «ходячий» постраждалий).

Під час проведення медичного сортування має виділятися необхідна кількість медичного персоналу, з якого створюють сортувальні бригади. До складу сортувальних бригад доцільно включати найбільш досвідчених лікарів-клініцистів відповідних спеціальностей, здатних швидко оцінити стан постраждалого, визначити прогноз, черговість та характер необхідної ЕМД.

Після проведення медичного сортування постраждалих спрямовують на сортувальну площадку, де їм надається необхідний вид медичної допомоги та проводиться підготовка до евакуації згідно з визначеною чергою.

З огляду на наявність при НС паніки, хаосу, плутанини та суєти, задля досягнення найбільшого успіху медичне сортування повинно бути простим та спадкоємним на всіх етапах медичної евакуації; воно має бути тим знаряддям, за допомогою якого ситуація, що спочатку здавалася некерованою та непереборною, зможе адекватно контролюватися; воно має бути динамічним процесом на всіх етапах надання ЕМД.

Висновки

На жаль, на даний час в Україні немає жодного нормативно-правового акту, який би чітко регламентував проведення медичного сортування постраждалих під час надання їм екстреної медичної допомоги за умов надзвичайної ситуації.

Медичні працівники незалежно від фаху повинні знати та вміти проводити медичне сортування постраждалих при надзвичайній ситуації, тому що ці знання дозволять зберегти життя значній кількості постраждалих та попередити розвиток можливих ускладнень під час їх подальшого лікування в стаціонарних умовах.

Вважаємо, що представлений матеріал допоможе практичним лікарям не лише усвідомити важливість даної медичної проблеми, а й додасть впевненості, якщо їм доведеться брати участь у ліквідації медико-санітарних наслідків надзвичайної ситуації.

Список літератури знаходиться в редакції.



Острые нарушения мезентериального кровообращения в терапевтической клинике

В последние время в периодической медицинской печати стало появляться больше публикаций по проблеме острых нарушений мезентериального кровообращения, многие авторы отмечают увеличение количества пациентов с мезентериальной ишемией. С одной стороны, это связано с увеличением заболеваемости, ростом общего количества пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но в большей степени — с улучшением прижизненной диагностики тромбозов и эмболий мезентериальных сосудов.

Как правило, острые нарушения мезентериального кровообращения (ОНМК) требуют немедленного оперативного вмешательства и, на первый взгляд, являются прерогативой хирургии, эту категорию пациентов должны лечить и наблюдать специалисты хирургического профиля.

В этой публикации к проблеме ОНМК хотелось привлечь внимание терапевтов и врачей других специальностей. Такое неотложное состояние может развиваться у пациентов на фоне тяжелых хронических заболеваний, которые длительное время находятся под наблюдением врачей различных специальностей, чаще всего — терапевтического профиля. Врачи именно этих специальностей первыми сталкиваются с самыми ранними симптомами острой мезентериальной ишемии. От качества знаний и возможности врача своевременно диагностировать данное заболевание и оказать квалифицированную помощь больному зависит прогноз, а иногда и жизнь пациента. Поэтому знания проблемы ОНМК необходимы врачам, работающим в терапевтических клиниках.

ОНМК — неотложное состояние, обусловленное резким ухудшением кровообращения в брыжеечных сосудах или в чревном стволе в результате тромбоза, эмболии или выраженного снижения центральной гемодинамики, что приводит к мезентериальной сосудистой недостаточности, ишемии и некрозу тонкой, реже — толстой кишки.

Острые тромбозы и эмболии мезентериальных сосудов — патология, которая трудно диагностируется. С проблемами прижизненной диагностики и недостатками регистрации и учета сосудистых заболеваний

кишечника связано отсутствие данных об истинной распространенности ОНМК. Поэтому показатели частоты встречаемости острых и тем более хронических нарушений мезентериального кровообращения, которые публикуются в периодической медицинской печати, очень разнятся между собой. Большинство авторов сообщают об увеличении частоты пациентов с данной патологией, что свидетельствует, по-видимому, об улучшении диагностики этого тяжелого состояния, а не об истинном повышении заболеваемости. Вот некоторые данные статистики. По результатам популяционных исследований, проведенных в Японии, распространенность венозного мезентериального тромбоза составила от 1,8 до 2,7 на 100 тысяч населения, большинство пациентов были пожилого возраста [2]. Другие авторы сообщают, что острая ишемия брыжеечных сосудов наблюдается в 0,1% всех госпитализаций в хирургические стационары, а тромбоз сосудов составляет 15% случаев острой брыжеечной ишемии [16]; у 1% пациентов с острой болью в животе диагностируется мезентериальный тромбоз кишечника [17].

По данным других публикаций только у 0,006% госпитализированных больных диагностируется ОНМК, а по данным диагностической лапаротомии такой диагноз устанавливается в 0,001% случаев [28].

Причинами ишемии кишки может быть нарушение как артериального, так и венозного кровообращения по брыжеечным сосудам. В большей степени этому заболеванию подвержены лица пожилого и старческого возраста, имеющие хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. Большинство авторов указывают на атеросклероз как основную причину развития абдоминальной ишемии [3]. Однако даже выраженное атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты и самих мезентериальных артерий не приводит к существенному нарушению мезентериального кровообращения. Это связано с тем, что кровоток в кишке длительное время может компенсироваться благодаря развитию коллатерального кровообращения. К декомпенсации кровотока и развитию ишемии кишки чаще всего приводит тромбоз верхней



брыжеечной артерии. Риск артериального тромбоза сосудов кишечника на фоне атеросклероза увеличивается у пациентов с инфарктом миокарда, ревматическими пороками, эндокардитом. Причиной тромбоза мезентериальных артерий могут стать гиповолемические состояния, нарушения центральной гемодинамики, шок кровотечения — как наружного, так и внутреннего.

Тромбоз, вызывающий ОНМК, развивается, как правило, в чревном стволе или в устье верхней брыжеечной артерии. Причиной такой локализации тромбоза являются анатомические особенности этих сосудов. При тромбозе, в отличие от эмболии, наблюдаются более массивные ишемические поражения кишки [20].

Другим пусковым механизмом развития ОНМК является эмболия сосудов брыжейки атеросклеротическими массами или тромбами. Эмболы попадают в мезентериальные артерии из левых полостей сердца, аорты. Образованию тромбов в полостях сердца способствует мерцательная аритмия, эндокардит. Тромбэмболия артерий брыжейки может развиваться у пациентов с аневризмой аорты, особенно у пациентов с расслаивающейся аневризмой. При эмболии размеры ишемизированного участка кишечника зависят от диаметра поврежденной артерии. Эмболия редко приводит к окклюзии крупных артериальных сосудов, как правило, происходит закупорка мелких ветвей верхней или нижней брыжеечной артерии. Для эмболии мезентериальных сосудов характерны ограниченные участки повреждения кишки, нередко в нескольких местах.

Резкое снижение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, шок любого происхождения, нарушения ритма сердца, такие как экстрасистолия и особенно — пароксизмальные формы тахикардии и фибрилляции предсердий дополнительно ухудшают кровоток в мезентериальных сосудах за счет снижения центральной гемодинамики, что еще более усиливает ишемию кишки [3].

У лиц более молодого возраста причиной мезентериальной ишемии могут стать наследственные тромбофилии, дефицит протеинов С и S, антитромбина, истинная полицитемия. Риск развития острого венозного брыжеечного тромбоза увеличивается у пациентов с синдромом гиперкоагуляции, при системных васкулитах, узелковом периартериите, лейкозах, эритремии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии [10]. Возрастает риск брыжеечной ишемии при патологии периферических сосудов — эндартериитах, диабетической ангиопатии, у курильщиков, пациентов с высоким уровнем холестерина, избыточной массой тела [13].

Причиной венозного тромбоза могут стать воспаленные, гнойные процессы в брюшной полости: абсцесс, острый панкреатит, некроз поджелудочной железы, перитонит, сепсис. Часто венозные тромбозы наблюдаются при циррозе печени, портальной гипертензии [27]. Воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит — еще один фактор риска для развития брыжеечного тромбоза [1]. Увеличивается риск развития тромбоза у пациентов с травмами брюшной полости, недавно перенесших оперативные вмешательства, в том числе лапароскопические.

Злокачественные новообразования являются еще одним распространенным фактором риска развития тромбоза. Причиной нарушения мезентериального кровотока у данной группы пациентов может стать гиперкоагуляционный синдром, обезвоживание организма, химиотерапия. Одной из причин нарушения кровообращения в кишке является непосредственное повреждение сосудов метастазами, экстравазальное компрессионное сдавление опухолью [23].

При диагностике и тем более лечении ОНМК нельзя забывать, что некоторые лекарственные средства могут ухудшать мезентериальное кровообращение и приводить к ишемии кишечника. Применение сердечных гликозидов, вазопрессоров, мочегонных препаратов, средств, применяемых для химиотерапии, увеличивает риск венозного тромбоза [6]. Женщины, принимающие пероральные контрацептивы, препараты, содержащие эстрогены, беременные также подвержены высокому риску развития венозного тромбоза [19].

Как правило, в генезе развития ОНМК играет роль несколько механизмов. Несмотря на большое разнообразие этиологических факторов, в некоторых случаях причину мезентериальной ишемии установить не удастся.

С точки зрения патофизиологии изменения в кишечнике, связанные с острым и хроническим нарушением кровообращения, существенно не различаются между собой. Степень выраженности сосудистых изменений обусловлена скоростью нарушения гемодинамики, диаметром поврежденного сосуда, состоянием коллатерального кровообращения, длительностью артериальной ишемии.

В зависимости от тяжести и компенсации кровообращения патологические изменения вначале приводят к ишемии, при более длительном нарушении кровотока — к инфаркту, некрозу кишечника, перитониту. В отличие от эмболических событий, которые встречаются в артериальных ветвях и приводят к острой и полной окклюзии сосуда и ограниченной ишемии кишечника, тромбоз развивается, как правило, постепенно на фоне поврежденных атеросклерозом артерий. Ускорению формирования тромба способствуют многие факторы — состояние гиперкоагуляции, снижение скорости кровотока. Полная закупорка сосуда приводит к декомпенсации кровообращения и развитию ишемии и некроза кишки на обширном участке. Первичная артериальная ишемия кишечника вызывает отек кишки, что затрудняет венозный отток и может способствовать образованию венозного тромбоза. На самых ранних этапах повреждения ишемизации подвергается слизистая оболочка. Это может проявляться клинически появлением крови в кале, нарушениями переваривания и всасывания.

Длительная (более 3 часов) полная ишемия кишки способствует развитию деструктивно-некротических изменений. Они захватывают все стенки кишки, что приводит к ишемическому или геморрагическому инфаркту кишечника. Трансмуральное повреждение кишечной стенки ведет к транслокации бактерий из просвета кишечника в артериальный кровоток, брюшную полость, способствуя развитию сепсиса и перитонита. Другой причиной развития перитонита являются перфорации кишечника в результате инфарктов и некроза кишки.



Венозные тромбозы редко приводят к выраженной ишемии кишечника, развиваются, как правило, медленно, всегда сопровождаются развитием воспаления в кишечной стенке [11].

Диагностика ОНМК представляет собой трудную задачу, тем более в условиях полиморбидности пациента. Сопутствующая патология существенно затрудняет распознавание заболевания и приводит к диагностическим ошибкам. Диагноз ОНМК устанавливается на основании клинической картины, данных инструментальной и лабораторной диагностики. Для подтверждения мезентериальной ишемии должно быть проведено быстрое и полное обследование больного. Важно тщательно проанализировать жалобы пациента, не пренебрегать данными анамнеза, объективного осмотра, что существенно облегчит постановку диагноза и поможет своевременно оказать пациенту необходимую помощь.

Не секрет, что в настоящее время, в век развития различных высокоспециализированных методов инструментальной диагностики врачи часто не придают должного значения расспросу и осмотру пациента. В постановке диагноза ОНМК эти данные трудно переоценить.

Инструментальные методы визуализации применяются скорее с целью идентификации мезентериальной ишемии и подтверждения диагноза. Каждый врач, проводя анализ острой абдоминальной боли, должен иметь в виду возможность развития мезентериальной ишемии, исходя из этиологических факторов, особенно у лиц, находящихся в группах риска. Для терапевтической клиники это больные с тяжелой ишемической болезнью сердца, нарушением ритма, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт, оперативные вмешательства на брюшной полости, пациенты с воспалительными заболеваниями брюшной полости, тяжелыми коагулопатиями.

При первичном осмотре пациента необходимо оценить возможность развития тромбоза или эмболии у данного больного, если пациент относится к группе риска. При высокой вероятности развития ОНМК необходимо быстрое тщательное обследование, так как потеря времени может ухудшить прогноз пациента.

Данные анамнеза играют важную роль в постановке диагноза. ОНМК развиваются на фоне хронических патологических процессов. Необходим тщательный расспрос пациентов о наличии в анамнезе заболеваний, которые приводят к гиперкоагуляции: инсульт, инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, длительный период курения, некомпенсированный сахарный диабет. Наличие наследственной патологии, коагулопатий, оперативных вмешательств, тяжелых травм накануне возникновения абдоминальной боли увеличивают риск развития тромбоза. Очень важны данные о наличии предыдущих эпизодов боли в животе. Больные могут страдать длительное время от постпрандиальной абдоминальной боли, что приводит к выраженному снижению массы тела, периодически у данной группы больных может появляться кровь в кале.

Пациенты с острой мезентериальной ишемией являются обычно бессимптомными до возникновения полной окклюзии сосуда. Чаще всего абдоминальная боль является первым клиническим проявлением заболевания [21]. Для ОНМК патогномонично несоответствие выраженной

клинической симптоматики, быстро нарастающей тяжести состояния больного со скудными физикальными данными, полученными при осмотре пациента.

Начало мезентериальной эмболии или тромбоза проявляется приступом острой нестерпимой боли в животе, которая носит постоянный нарастающий характер, плохо купируется наркотическими анальгетиками. Боль, как правило, диффузного характера, неопределенной локализации, иррадирует во все отделы живота, реже больные могут указать на боль в эпигастрии, околопупочной области.

При детальном расспросе пациента можно выявить характерные симптомы, возникшие незадолго до развития острой ишемии кишки. Для медленно развивающегося тромбоза характерно появление абдоминальной боли через 5–15 минут после каждого приема пищи или физической нагрузки. Боль, как правило, не очень интенсивная, может сочетаться с болью в области сердца, проходит самостоятельно через 40–60 минут после еды или после прекращения нагрузки, легко купируется с помощью нитроглицерина. Поэтому больные (часто это категория пациентов с хронической ишемической болезнью сердца) относят эти болевые ощущения к заболеванию сердца и не сообщают об этом врачу или вообще не придают ей значения и не обращаются за медицинской помощью.

Клиническая симптоматика быстро нарастает, состояние пациента резко ухудшается с течением времени. К болевому синдрому присоединяются тошнота, рвота «кофейной гущей», появляются симптомы интоксикации, перитонита. При развитии инфаркта кишечника появляется кровь в кале по типу «малинового желе» или в виде кровавых сгустков. При развитии паралитической кишечной непроходимости появляется вздутие живота, метеоризм, может возникнуть диарея или наоборот — полное отсутствие стула.

Реже клиническая симптоматика бывает скудная, симптомы стерты и неясные, что особенно характерно для пациентов пожилого и старческого возраста.

При объективном осмотре обращает на себя внимание общее тяжелое состояние больного. Обычно больной принимает вынужденное положение для облегчения боли. Как правило, у пациентов наблюдается сниженная масса тела, влажный кожный покров, сухой язык. В первые часы острого тромбоза температура тела нормальная, при прогрессировании заболевания, присоединении перитонита, некроза кишечника может наблюдаться повышение температуры тела до 38–39°C. Пульс обычно учащен, сердечные тоны слабые.

При абдоминальной пальпации живот почти всегда мягкий, малоболезненный, принимает участие в акте дыхания, что не соответствует жалобам пациентов на сильную абдоминальную боль. При аускультации живота часто наблюдается ослабление кишечных шумов и даже полное отсутствие перистальтики. Иногда выслушивается систолический шум в эпигастриальной области, обусловленный сужением верхней брыжеечной артерии. На более поздних стадиях заболевания появляются вздутие живота, перитониальные симптомы. Особенностью физикальных симптомов при развитии перитонита у пациентов с ОНМК является более позднее появление



симптомов мышечного напряжения и симптома Щеткина—Блюмберга. При пальцевом исследовании прямой кишки на перчатке нередко обнаруживают кровь.

Лабораторные исследования мало специфичны для ОНМК и не оказывают существенной помощи в подтверждении диагноза. Тем не менее, совокупность некоторых лабораторных показателей позволяет предположить мезентериальный тромбоз и развитие ишемии кишки.

В начале заболевания картина крови не изменена. По мере прогрессирования нарастает нейтрофильный лейкоцитоз, который может достигать более $15 \times 10^9/\text{л}$, иногда — до $30 \times 10^9/\text{л}$, с выраженным сдвигом формулы влево.

Биохимический анализ крови может показать метаболический ацидоз, увеличение в сыворотке крови уровня амилазы, лактатдегидрогеназы, активности печеночных ферментов. Вряде случаев отмечается повышение уровней креатинина, азота мочевины в крови.

Высокий нарастающий лейкоцитоз крови и метаболический ацидоз являются наиболее патогномичными лабораторными показателями у больных с мезентериальной ишемией. Недостатком этих исследований является то, что изменяются они на поздних стадиях заболевания [18].

Происходят изменения в системе коагуляционного гемостаза. Наблюдается укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), укорочение времени рекальцификации плазмы до менее 60 секунд. Повышается толерантность плазмы к гепарину, уровень протромбинового индекса.

В специализированных центрах дополнительную информацию о наличии тромбоза можно получить при исследовании D-димера, уровень которого повышается при гиперкоагуляции [9]. Существенно увеличивается риск тромбоза при дефиците белка С, который активирует XIV фактор свертывания и является основным физиологическим антикоагулянтом. Недостаток протеина S — кофактора к белку С — также способствует гиперкоагуляционному синдрому. Снижение уровня антитромбина III является фактором тромбогенного риска. Кроме того, его низкое содержание ведет к неэффективности терапии гепарином, поскольку антитромбин III образует с гепарином активный гипокоагулирующий комплекс [8].

Бактериологическое исследование крови должно проводиться всем больным с ОНМК для исключения сепсиса.

Поскольку клинические симптомы ОНМК являются неопределенными и не вполне специфичны, необходимы инструментальные методы исследования для подтверждения диагноза. Использование передовых методов визуализации дает возможность не только диагностировать тромбоз, но и определить точную локализацию тромба, определить сужение артерий, скорость кровотока в брыжеечных сосудах.

С учетом тяжелого соматического состояния пациентов с ОНМК рекомендуется использовать ступенчатый метод диагностики, начиная с наименее инвазивных, более щадящих инструментальных методик. В диагностике мезентериальной ишемии могут помочь ультразвуковое исследование органов брюшной полости с цветным

доплером, рентгенологические методы диагностики, ангиография, лапароскопия.

Обзорная рентгеноскопия дает определенную информацию только у 20–30% пациентов. Патогномичной рентгеносимптоматики для венозного и артериального тромбоза не существует. Возможно диагностировать только осложнения на стадии кишечной непроходимости, перитонита, перфорации кишки. При рентгенологическом исследовании визуализируются раздутые петли тонкой и правой половины толстой кишки, определяются горизонтальные уровни жидкости в тонкой кишке. При развитии перфорации кишки рентгенологически диагностируется пневмоперитонеум — свободный газ в брюшной полости. Эти симптомы появляются достаточно поздно, их идентификация не способствует ранней диагностике и своевременному лечению. При венозном тромбозе на обзорных рентгенограммах можно визуализировать ригидность и утолщение кишечной стенки, пузырьки газа в портальной венозной системе, в стенке ободочной кишки.

Нецелесообразно проведение исследования пищевого канала с контрастированием, так как оно не предоставляет дополнительной информации и, что более важно для пациентов с ОНМК, задерживает постановку правильного диагноза.

При развитии перитонита, некроза кишечника ультразвуковым методом может определяться утолщение кишечной стенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости.

Для диагностики ранних проявлений ОНМК, визуализации тромбов в сосудах, окклюзии брыжеечной артерии выполняется цветное доплеровское сканирование. Доплеровское ультразвуковое исследование позволяет также определить скорость кровотока, структуру артерий, вен, место их сужения или окклюзии [22].

По данным большинства авторов, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости имеет самую высокую чувствительность в обнаружении патологических изменений, вызванных брыжеечным артериальным и венозным тромбозом. Кроме того, являясь неинвазивной, данная процедура не связана с тяжелой подготовкой пациента к исследованию, поэтому считается методом выбора для диагностики ОНМК.

КТ с контрастным усилением позволяет с высокой точностью визуализировать тромбы, в том числе свежие тромбозы в артериальных, венозных сосудах мезентериальной системы, позволяет выявить сужение просвета артерий. С помощью КТ диагностируется расслоение аневризмы аорты, что может быть причиной артериального тромбоза и эмболии мезентериальных артерий.

Магнитно-резонансная томография позволяет получить трехмерные изображения пораженных сосудов, выявить наличие тромбов, сужение просвета сосудов, степень развития коллатерального кровообращения. Использование данной методики ограничено у пациентов с искусственными водителями ритма, металлическими протезами, послеоперационными танталовыми швами.

Селективная ангиография имеет наибольшую диагностическую ценность, так как позволяет точно определить местоположение тромба в артерии. Достоверным признаком тромбоза брыжеечных артерий является



отсутствие на ангиограммах контрастированного основного артериального ствола или его ветвей, для тромбоза вен характерно отсутствие венозной фазы кровотока. С помощью ангиографии можно не только подтвердить наличие тромбоза, но и оценить степень окклюзионных поражений. Однако проведение брыжеечной ангиографии связано с катетеризацией кровеносных сосудов и введением контрастного вещества, что, по мнению некоторых авторов, ограничивает использование данной методики у отдельных категорий пациентов.

Еще более инвазивной методикой для диагностики ОНМК является лапароскопия. К использованию данной методики прибегают в том случае, когда другими методами установить диагноз не удастся. Лапароскопия позволяет визуально осмотреть кишечник, уточнить тяжесть повреждения кишки, распространенность поражения, стадию заболевания. При мезентериальном тромбозе практически не наблюдается перистальтика кишки, изменяется цвет петель кишечника, в стадии инфаркта стенка кишки становится красной, отечной, через 12 часов от начала заболевания появляется асцит. Лапароскопическая диагностика иногда используется для уточнения возможности и объема оперативного вмешательства. Противопоказанием к проведению лапароскопии считается выраженное вздутие петель кишечника, перенесенные ранее оперативные вмешательства на брюшной полости, крайне тяжелое состояние больных.

Следует помнить, что мезентериальная ишемия — это неотложное состояние, которое требует быстрой постановки диагноза и срочной медицинской помощи. Наилучшей стратегией у пациентов с ОНМК является его ранняя диагностика и немедленное лечение [26]. Даже при видимом удовлетворительном состоянии и миним «улучшении» больного необходимо немедленно направить в хирургический стационар. Отсроченные оперативные вмешательства резко снижают возможность радикального лечения, увеличивают летальность. Как только диагноз острого тромбоза брыжеечных сосудов установлен, больному необходимо проведение срочного оперативного вмешательства из-за высокого риска образования инфаркта кишечника, перфорации, сепсиса.

Неотложные мероприятия должны начинаться немедленно, еще до доставки пациента в хирургическое отделение. Если есть такая возможность, больной должен быть проконсультирован хирургом. Необходимо прекратить введение вазоконстрикторов, сердечных гликозидов, блокаторов β -адренорецепторов. Если позволяет состояние пациента, необходимо проведение назогастральной декомпрессии. Для борьбы с обезвоживанием должна быть назначена инфузионная терапия, целью которой является возмещение внутрисосудистого объема жидкости и улучшение реологических свойств крови. Также необходима коррекция метаболического ацидоза, который часто развивается при прогрессировании ишемии кишки [7].

Важно стабилизировать состояние сердечно-сосудистой системы. Коррекция застойной сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, артериальной гипотензии должна проводиться без применения вазопрессорных препаратов, которые могут усугублять ишемию. Для снижения риска генерализации инфекции,

обусловленной кишечной микрофлорой при транслокации в кровоток, всем пациентам назначаются антибактериальные препараты. С целью уменьшения рефлекторного спазма сосудов в ишемизированной зоне кишки показано применение спазмолитических препаратов. В обязательном порядке назначаются спазмолитики при проведении ангиографии.

Терапия антикоагулянтами должна быть начата немедленно после постановки диагноза ОНМК. Антикоагулянтная терапия, в целом позволяющая улучшить, а на ранних стадиях тромбоза — полностью компенсировать кровоток по мезентериальным сосудам, рекомендуется у пациентов с ОНМК для улучшения выживаемости [4]. Даже в случаях развития тромбоза у больных с онкологической патологией раннее назначение антикоагулянтов улучшает прогноз и качество жизни пациентов [23].

Противосвертывающая терапия проводится прямыми антикоагулянтами. На сегодняшний день гепарин остается препаратом, который широко применяется для лечения ОНМК. Доза препарата подбирается индивидуально и зависит от тяжести состояния больного, массы тела и возраста пациента. При острых окклюзионных поражениях предпочтительно проведение внутривенной непрерывной инфузии, которая обеспечивает более эффективную гипокоагуляцию. В первые сутки тромбоза доза гепарина может составлять от 30 000 до 60 000 Ед, иногда — до 80 000 Ед. Коррекция дозы производится под контролем коагулирующих свойств крови, а именно — АЧТВ, показатели которого должны быть в 1,5–2 раза выше контрольного. Преимуществом низкомолекулярных гепаринов является хорошая биодоступность, удобство в применении (готовый для употребления шприц-тюбик, кратность введения 1–2 раза в сутки), предсказуемость антикоагулянтного действия, отсутствие необходимости в постоянном лабораторном контроле [25].

Относительно новый антитромботический препарат Арикстра представляет собой синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Ха). Свойства препарата продолжают изучаться, поэтому данные о влиянии его на ОНМК ограничены. Для профилактики тромбоза он может применяться в суточной дозе 2,5 мг и вводиться подкожно или внутривенно.

Зигрис (дротрекогин α) — новый антикоагулянт, заявленный как препарат для лечения сепсиса, сопровождающегося острой полиорганной недостаточностью. Препарат представляет собой эндогенный человеческий рекомбинантный активированный протеин С. Осуществляет антитромботическое действие путем ингибирования Va и VIIIa факторов свертывания крови, оказывает также не прямое профибринолитическое действие путем подавления ингибитора активатора плазминогена-1 и ограничения выработки тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза.

Введение антикоагулянтов возможно внутриартериально во время проведения ангиографии. Однако данная процедура не всегда оказывается эффективной. Необходимо с осторожностью применять ее у больных с высоким риском кровотечения, недавно перенесших геморрагический инсульт.

Терапия непрямыми антикоагулянтами может быть начата сразу после диагностирования ОНМК. На сегодняшний день наиболее эффективным и безопасным является



препарат варфарин, лечение которым должно быть продолжено в течение последующих 6 месяцев. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивается по динамике международного нормализованного отношения (МНО) или протромбинового индекса. При приеме варфарина величина МНО должна составлять 2,5–3,5 [14].

Проведение тромболиза на ранних стадиях диагностированного тромбоза, по-видимому, оправдано, однако на сегодняшний день широкое использование данной методики для лечения ОНМК обсуждается. Не проводились многоцентровые исследования для оценки риска и пользы применения тромболиза у пациентов с ОНМК, которым необходимо проведение оперативного лечения.

Главной целью лечения ОНМК является как можно более раннее восстановление кровотока в кишечнике. Поэтому как только диагноз острого тромбоза брыжеечных сосудов подтвержден, пациенту необходимо проведение оперативного лечения из-за высокого риска развития инфаркта кишечника, перфорации, что резко ухудшает прогноз пациентов. Предоперационная подготовка данной группы пациентов должна быть минимальной и сильно сокращена по времени, поскольку задержка с восстановлением мезентериального кровотока утяжеляет состояние пациента, способствует прогрессированию некроза.

На стадии ишемии, при полной уверенности отсутствия некроза кишечника производят тромбэктомию и восстановление мезентериального кровотока кишечника.

С развитием новых технологий и разработкой современной хирургической техники появляются возможности миниинвазивных вмешательств при мезентериальном тромбозе. Быстрыми темпами развивается эндоваскулярная хирургия, позволяющая проводить эффективное радикальное лечение больных с ОНМК и улучшать их прогноз. Быстрый диагноз брыжеечного тромбоза делает привлекательным выбор проведения ранних реконструктивных операций на брыжеечных сосудах с полным восстановлением кровотока. Такие операции в плановом порядке показаны также больным с тяжелыми атеросклеротическими изменениями в аорте, сосудах кишки и высоким риском развития мезентериального тромбоза. Одним из таких миниинвазивных методов лечения ОНМК является баллонная ангиопластика и стентирование. Еще одним современным методом лечения нарушения мезентериального кровообращения является операция шунтирования.

При небольших участках некротизированной кишки реваскуляризацию сосудов сочетают с резекцией пораженного участка в пределах здоровых тканей. В настоящее время радикальным способом лечения признаны лишь оперативные вмешательства на сосудистом русле, устраняющие эмболию, тромб, с резекцией нежизнеспособной части кишечника.

При продвинутой стадии заболевания возможно проведение массивной резекции кишки, оперативное лечение перитонита. Однако поздняя госпитализация (более суток от начала развития тромбоза) резко утяжеляет состояние больных, и в большинстве случаев оперативные вмешательства оказываются неэффективными. При 3-й стадии заболевания летальность составляет 95–100% [15].

Лечение зависит от стадии ОНМК. Попытки неоперативного лечения оправданы при отсутствии перитонеальной симптоматики. После проведения хирургического лечения в ранний послеоперационный период должен проводиться контроль кровяного давления и уровня гемоглобина, чтобы вовремя диагностировать сепсис или острое кишечное кровотечение. Пациент, перенесший острую кишечную ишемию, длительное время должен принимать антикоагулянты [5]. По показаниям назначают статины, спазмолитики, такие как папаверин, но-шпа, баралгин, галидор для купирования боли спазмов, вздутия живота.

Брыжеечный артериальный тромбоз дает самый высокий уровень смертности среди всех причин брыжеечной ишемии. Со времени первого описания не было достигнуто значительного прогресса в его лечении.

При оперативном вмешательстве, которое производят во 2–3-й стадиях заболевания, послеоперационная летальность составляет 90%. Выжившие пациенты могут иметь осложнения хирургического лечения, такие как синдром короткого кишечника, сепсис, легочную тромбоэмболию, желудочно-кишечное кровотечение. Приблизительно у 14% пациентов, которые переносят резекцию кишки в результате ОНМК, развивается повторный брыжеечный тромбоз в течение 6 недель [12]. У больных с ОНМК с артериальным инфарктом кишечника без хирургического вмешательства смерть наступает в течение двух суток, при венозном тромбозе — в течение 5–6 суток.

Профилактика является важным фактором снижения смертности от развития ОНМК. Она включает в себя изменение образа жизни, соблюдение диеты, полную компенсацию сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, отказ от курения. Всем пациентам, перенесшим ОНМК, показана пожизненная терапия антикоагулянтами под контролем факторов свертывания [24].

Литература

1. Acosta S., Alhadad A., Svensson P., Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95. — P. 1245–1251.
2. Acosta S., Ogren M., Sternby N.H. et al. Mesenteric venous thrombosis with transmural intestinal infarction: a population-based study // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41. — P. 1683–1688.
3. Ageno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 93–102.
4. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139. — P. 19–25.
5. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 165–169.
6. Brisse H., Orbach D., Lassau N., Servois V. et al. Portal vein thrombosis during antineoplastic chemotherapy in children: report of five cases and review of the literature // *Eur. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 40. — P. 2659–2666.
7. Brunaud L., Antunes L., Collinet-Adler S. et al. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 673–679.
8. Castoldi E., Hackeng T.M. Regulation of coagulation by protease S // *Curr. Opin. Hematol.* — 2008. — Vol. 15 (5). — P. 529–536.
9. Cosmi B., Legnani C., Cini M. et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 94. — P. 969–974.
10. De Stefano V., Simioni P., Rossi E. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S // *Haematologica.* — 2006. — Vol. 91. — P. 695–698.



11. Divino C., Park I., Angel L. et al. A retrospective study of diagnosis and management of mesenteric vein thrombosis // *Am. J. Surg.* — 2001. — Vol. 181. — P. 20–23.
12. Eichinger S., Heinze G., Jandeck L. et al. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism: The Vienna Prediction Model // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121 (14). — P. 1630–1636.
13. Eichinger S., Hron G., Bialonczyk C. et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168. — P. 1678–1683.
14. Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 848–853.
15. Flinterman L.E., van Hylckama Vlieg A., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Recurrent thrombosis and survival after a first venous thrombosis of the upper extremity // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118. — P. 1366–1372.
16. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // *Thromb. Haemost.* — 2001. — Vol. 86. — P. 452–463.
17. Kumar S., Kamath P.S. Acute superior mesenteric venous thrombosis: one disease or two? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1299–1304.
18. Kumar S., Sarr M.G., Kamath P.S. Mesenteric venous thrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1683–1688.
19. Laczkovics C., Grafenhofer H., Kaider A. et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women // *Haematologica.* — 2007. — Vol. 92. — P. 1201–1207.
20. Miranda B., Ferro J. M., Canhao P. et al. The ISCVT Investigators Venous Thromboembolic Events After Cerebral Vein Thrombosis // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41 (9). — P. 1901–1906.
21. Morasch M.D., Ebaugh J.L., Chiou A.C. et al. Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity // *J. Vasc. Surg.* — 2001. — Vol. 34. — P. 680–684.
22. Piovella F., Crippa L., Barone M. et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis // *Haematologica.* — 2002. — Vol. 87. — P. 515–522.
23. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 3484–3488.
24. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest.* — 2008. — Vol. 133. — P. 257S–298S.
25. Siragusa S., Malato A., Anastasio R. et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the DACUS study // *Blood.* — 2008. — Vol. 112. — P. 511–515.
26. Sniecinski R.M., Hursting M.J., Paidas M.J., Levy J.H. Review Article: Etiology and Assessment of Hypercoagulability with Lessons from Heparin-Induced Thrombocytopenia // *Anesth. Analg.* — 2011. — Vol. 112 (1). — P. 46–58.
27. Sogaard K.K., Astrup L.B., Vilstrup H., Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment // *BMC Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 34.
28. Tessier F., Deron J., Russell A. Mesenteric Venous Thrombosis. Medicine / Eds. A. Jacocks et al. // *Medscape.* — 2004, 14th Oct.

Національна академія медичних наук України

Міністерство охорони здоров'я України

Асоціація кардіологів України

Національний науковий центр

«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України

АНОНС

**Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції
«Невідкладні стани в кардіології: гостра серцева недостатність»,
яка відбудеться 2–3 червня 2011 року в м. Києві**

Основні науково-практичні напрями конференції:

- епідеміологія, діагностика і лікування гострої серцевої недостатності;
- патофізіологічні механізми на фоні різних клінічних і гемодинамічних станів;
- стратегія і тактика ведення хворого, що впливає на поліпшення прогнозу захворювання;
- впровадження міжнародних стандартів і рекомендацій в практику охорони здоров'я України;
- ведення хворих після стабілізації гострого стану, включаючи фармакотерапію, хірургічне лікування, електрокардіостимуляцію (ресинхронізацію) та імплантацію кардіовертерів-дефібриляторів.

Програмою конференції передбачені лекції, наукові доповіді, круглі столи, дискусії.

Місце проведення:

«Президент Готель» (Конгрес-Хол), вул. Госпітальна, 12
Прізд: метро «Палац Спорту», «Кловська»

Відкриття конференції відбудеться 2 червня о 9:00.

Реєстрація учасників у холі Конгрес-Холу Президент Готелю з 8:30.

Оргкомітет:

ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
тел./факс: (044) 249-70-03, 275-66-22,
e-mail: stragh@bigmir.net

**Президент Асоціації кардіологів України,
академік НАМН України,
професор**

В.М. Коваленко

**Керівник робочої групи
з невідкладної кардіології
Асоціації кардіологів України,
професор**

О.М. Пархоменко

Генеральний спонсор — компанія NYCOMED (Данія,
Норвегія, Австрія, Німеччина)

Головні спонсори: AstraZeneca (Велика Британія),
Корпорація «Оріон» (Фінляндія),
ТОВ «Серв'є Україна» (Франція),
ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний
завод» (Україна)



Возможности консервативной терапии при купировании обострения хронического панкреатита

Хронический панкреатит (ХП) по распространенности, росту заболеваемости и причине инвалидизации является важной проблемой современной медицины. Немаловажными в клиническом и социальном плане являются и такие особенности ХП, как персистенция боли и диспептического синдрома [1, 3, 8, 9].

Интенсивный болевой синдром при обострении ХП характерен для начального периода (до 10 лет) течения заболевания. При этом диспепсический симптомокомплекс, как правило, носит сопутствующий характер, так как все еще сохраняется внешнесекреторная функция поджелудочной железы (ПЖ). Однако при выраженном обострении ХП характерно сочетание болевого синдрома с выраженными диспептическими явлениями — тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения, метеоризмом и интоксикацией [2, 6, 9, 11].

Характер панкреатической боли чрезвычайно разнообразен. Она может быть приступообразной с длительностью атак от нескольких часов до 2–3 суток или постоянной с приступообразным усилением. Боль при обострении ХП бывает разной интенсивности: от умеренной до интенсивной, вплоть до развития боязни приема пищи (из-за приступов боли после еды), болевого шока и часто служит основанием для хирургического вмешательства. Характерно усиление боли через 20–30 минут после приема пищи, особенно жирной, жареной, острой и копченой, а также после приема алкоголя. Локализация боли часто зависит от участка поражения ПЖ: при поражении головки ПЖ боль сосредоточена в правой верхней половине живота; при преимущественном поражении тела ПЖ — в надчревной области; при поражении хвоста ПЖ — в левом подреберье. Опоясывающий характер боли связан с парезом поперечной ободочной кишки, встречается не часто. Боль может иррадиировать в левую ключицу и лопатку, в прекардиальную область [1, 3, 6, 8, 9, 11].

Помимо вышеуказанных основных клинических проявлений обострения ХП возможны также синдром ферментной интоксикации, синдром сдавления соседних органов, ДВС-синдром [6, 9].

При осмотре у большинства пациентов живот вздут, при пальпации в проекции ПЖ определяется болезненность, иногда — неравномерное локальное ее увеличение. Положительные симптомы Мейо–Робсона, Тужилина, Кача, левосторонний френикус симптом, болезненность в зоне Шоффара, в точках Дежардена, Губергрица [3, 9].

Патогенез панкреатической боли многообразен. Возникновение боли при обострении ХП может быть обусловлено: повышением протокового и тканевого давления ПЖ, ее ишемией (как следствие отека, воспалительной инфильтрации и нарушения микроциркуляции), развитием периневрального воспаления и прогрессирующего фиброза ПЖ со сдавлением нервных окончаний, а также развитием псевдокист, стеноза дистального отдела холедоха, дуоденостеноза, изменений со стороны соседних органов (панкреатогенные язвы, тромбоз селезеночной вены, компрессия желудка, двенадцатиперстной кишки) и др. [1–3, 6, 8, 9, 11].

Повышение протокового и тканевого давления в ПЖ возникает в результате нарушения оттока сока ПЖ (стриктура панкреатического протока, стеноз общего желчного протока и/или двенадцатиперстной кишки, функциональные нарушения моторики и тонуса сфинктера Одди). Это ведет к формированию синдрома сдавления с развитием ишемии и, соответственно, болевого синдрома [1–3, 6, 8, 9, 11].

Одним из механизмов протоковой гипертензии при ХП (чаще алкогольной этиологии) является образование «белковых пробок» (вследствие усиления продукции атипичных белков и малого содержания литостатина), которые в дальнейшем могут кальцифицироваться и приводить к нарушению оттока секрета ПЖ [1–3, 6, 8, 9, 11].

При повышении внутрипротокового давления (в том числе при стойком холестазах, забросе содержимого двенадцатиперстной кишки либо желчи) происходит разрыв протоков и ацинусов, преждевременная активизация панкреатических ферментов внутри протоков ПЖ, что вызывает аутолиз клеток железы. При этом немаловажную роль играет периневральный воспалительный процесс, который сопровождается разрывом периневральной оболочки, и



в результате воздействия биологически активных веществ на обнаженные нервы возникает боль [1, 2, 9, 12].

Все вышеперечисленные симптомы значительно нарушают состояние больных, что требует незамедлительно-го их купирования и создания функционального покоя ПЖ для предотвращения последующего развития отеочно-интерстициальной стадии панкреатита во избежание хирургических осложнений, а также для уменьшения интоксикации, приводящей к мультиорганным повреждениям. При необходимости проводят устранение экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ.

Для решения этих задач в арсенале современного врача есть много препаратов, однако несмотря на это, выбор верной лечебной тактики при ведении больных с обострением ХП представляет собой довольно трудную задачу. Это обусловлено обилием схем и подходов, необходимостью индивидуализации используемых мероприятий для конкретного пациента.

Диетические рекомендации при выраженном обострении ограничиваются назначением голода на первые 1–3 дня, по показаниям — парентерального питания. При не очень выраженном обострении назначают частое дробное питание небольшими порциями (стол 5п). В диетических рекомендациях особенно важно снижение потребления жиров до 40–60 г в сутки и полный отказ от алкоголя. При гастро- и дуоденостазе проводится непрерывная аспирация желудочного содержимого с помощью тонкого зонда [2, 3, 8].

Согласно рекомендациям ВОЗ для купирования боли применяют нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак 50–100 мг перорально или внутримышечно [3мл/75мг] каждые 8–12 часов, нимесулид по 100 мг перорально каждые 12 часов и др.). Помимо анальгетического эффекта терапия болевого синдрома препаратами данной группы позволяет проводить патогенетическую терапию асептического воспаления, развивающегося в самой паренхиме ПЖ, а также брюшине и забрюшинном пространстве, и снизить риск развития нежелательных эффектов, прежде всего за счет снижения дозы наркотических анальгетиков или полного отказа от них. Используют также ненаркотические анальгетики (парацетамол до 1,0 г 3–4 раза в сутки и др.) [1, 4]. При отсутствии эффекта в течение 3–5 часов переходят на наркотические анальгетики (трамадол 50–100 мг перорально или внутримышечно 1 мл каждые 6–12 часов; промедол 25% 1–2 мл внутримышечно или внутривенно каждые 4–6 часов и др.), нейролептаналгезию (2,5–5,0 мг дроперидола + 0,05–0,1 мг фентанила) в комбинации с трициклическими антидепрессантами (амитриптилин 25–50 мг в сутки перорально), новокаиновые блокады. При отсутствии эффекта применяют эндоскопическое или хирургическое лечение [2, 8].

Необходимо помнить о недопустимости применения морфина вследствие его спастического действия на сфинктер Одди.

На сегодняшний день важное место в лечении обострений ХП занимают антисекреторные препараты (H_2 -гистаминоблокаторы, ингибиторы протонной помпы — ИПП). За счет подавления активной кислотопродукции происходит угнетение выработки холецистокинина, секретина и гистаминзависимой аденилатциклазы

панкреоцитов, в результате чего ингибируется панкреатическая секреция и снижается синтез панкреатических ферментов. Все это приводит к снижению протокового и тканевого давления, следовательно — уменьшению растяжения капсулы железы, в результате чего существенно уменьшается боль в животе и поддерживается функциональный покой ПЖ. Таким образом, их использование позволяет уменьшить потребность в анальгетиках [1, 3, 7, 8].

Кроме того, по современным данным H_2 -блокаторы подавляют генерацию супероксиданиона в нейтрофилах, блокируют реакции, катализируемые миелопероксидазой, что является очень важным в купировании обострения ХП, поскольку установлено, что важным звеном в развитии обострения ХП независимо от этиологического фактора является окислительный стресс. Выход в системный кровоток панкреатических ферментов приводит к активации системы комплемента и включению в патологический процесс нейтрофилов (основного поставщика активных форм кислорода в организме) с активацией миелопероксидазы, увеличением потребления и окислением глюкозы, ростом поглощения кислорода и генерацией супероксидного анион-радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала и свободного кислорода. Образующиеся активные формы кислорода способствуют дальнейшему разрушению панкреоцитов, запуская тем самым порочный круг панкреатита, а также оказывают разнообразные системные эффекты, поражая не только ПЖ, но и другие органы [1, 3, 7, 8].

Инъекционные ИПП применяются для быстрого и эффективного купирования болевого синдрома при атаках ХП. Даже при выраженном болевом синдроме при лечении ИПП, как правило, нет необходимости в дополнительном применении анальгетиков. Накопленный клинический опыт давно подтвердил тот факт, что ИПП являются одними из наиболее безопасных, эффективных и длительно действующих антисекреторных препаратов.

В настоящее время не потеряли своей значимости и широко используются в лечении ХП антациды. У пациентов с ХП даже на фоне снижения базальной секреции соляной кислоты ИПП или блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов не удастся избежать повышения ацидаци двенадцатиперстной кишки после приема пищи, что требует дополнительного назначения антацидов для эффективного купирования болевого синдрома и создания функционального покоя ПЖ. Нежелательно применять препараты, содержащие кальция карбонат, так как они могут усилить метеоризм и стеаторею [1, 3].

Для лечения обострений ХП широко используются препараты соматостатина и его аналогов. Снижение внутрипротокового давления при применении соматостатина связано с блокадой внешнесекреторной функции ПЖ и опосредованно — с подавлением синтеза соляной кислоты и гастрина. Противовоспалительное действие соматостатина связано со стабилизацией клеточных мембран ПЖ, блокадой цитокиногенеза, Т-некротизирующего фактора и продукции простагландинов. Все это способствует созданию многоуровневого физиологического покоя ПЖ и позволяет достаточно быстро и устойчиво купировать боль, особенно резистентную к анальгетикам. Применение препаратов данной группы наиболее эффективно в ранние



сроки и в дозах, адекватных тяжести заболевания, что позволит значительно снизить риск оперативного вмешательства [1, 4, 6, 7, 9].

Важную роль в купировании боли при ХП отводят таблетированным ферментным препаратам с высоким содержанием липазы. Обезболивающее действие экзогенных ферментов (особенно в сочетании с антисекреторными препаратами) связано с тем, что при попадании в двенадцатиперстную кишку они приводят к разрушению регуляторных белков — рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина, что приводит к прекращению высвобождения соответствующих гормонов, снижает панкреатическую секрецию и соответственно уменьшает давление в протоках и паренхиме ПЖ, купируя болевой синдром [5, 10].

Следует помнить, что при тяжелых атаках ХП может возникать значительная гиперферментемия (при уклонении ферментов ПЖ в кровь). В таких случаях ферментные препараты лучше не назначать, так как их применение может усилить гиперферментемию и, соответственно, интоксикацию и болевой синдром. Кроме того, доказано, что при выраженном «уклонении» ферментов в кровь со значительным снижением их дебит-часа в двенадцатиперстной кишке ферментные препараты, по меньшей мере, неэффективны [2, 8].

В лечении обострения ХП возможно также применение синтетических аналогов энкефалинов (даларгин). Применение препаратов данной группы приводит к снижению желудочной и панкреатической секреции, обладают анальгезирующим и антидепрессивным эффектом.

Внутрипротоковое давление напрямую зависит от возможности нормального оттока желчи и панкреатического секрета. Поэтому одной из первоочередных задач при купировании обострения ХП является обеспечение нормального оттока секрета из желчных ходов и панкреатических протоков. Данные расстройства наиболее часто обусловлены дисфункцией сфинктера Одди и, в первую очередь, его гипертонусом, что требует применение спазмолитических препаратов.

Спазмолитической активностью в отношении сфинктера Одди обладают нейротропные и миотропные спазмолитики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов. Неселективные миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин и др.), блокаторы кальциевых каналов оказывают достаточно слабое спазмолитическое действие на сфинктер Одди при обилии системных эффектов, что ограничивает их применение [1, 9].

Наиболее эффективно использование мебеверина в стандартной дозе 400 мг в сутки. Достоинством препарата является селективность действия, нормализация тонуса сфинктера Одди и кишечника, восстановление нормального градиента давления и пассажа секрета ПЖ при минимальных побочных эффектах. Препарат в 20–40 раз эффективнее папаверина [1, 4].

Нейротропные спазмолитики издавна применялись в терапии ХП. Неселективные препараты данной группы в связи с наличием серьезных побочных эффектов в настоящее время не имеют широкого применения. Среди селективных нейротропных спазмолитиков на сегодняшний день сохраняют свои позиции и широко применяются пиренципин и прифиниума бромид. Данные препараты помимо устранения спазма сфинктера

Одди блокируют желудочную секрецию (и опосредованно панкреатическую секрецию), улучшают микроциркуляцию в гастродуоденальной зоне [6, 7].

Однако обострение ХП может развиваться и при гипотонии сфинктера Одди (особенно при сочетании с повышением давления в двенадцатиперстной кишке): вследствие дуоденобилиопакеатического рефлюкса происходит повышение внутрипротокового давления и внутрипротоковая активация панкреатических ферментов. В этом случае необходимо применение прокинетики: метоклопрамид (10 мг 3–4 раза в сутки перорально или 10 мг внутримышечно), домперидон (10–20 мг 3–4 раза в сутки перорально) [3, 4, 7].

При гиперферментемии для предотвращения ферментной интоксикации ранее широко использовались ингибиторы протеиназ (контрикал, гордокс и др.). На сегодня эти средства практически исключены из широкой практики. Этому способствовало их быстрое выведение из кровяного русла (через 1 час в циркуляции остается только около 10% препарата), отсутствие способности проникать в ткань ПЖ (не ограничивают очаг аутолиза) и высокая частота побочных эффектов [2].

При тяжелых атаках ХП с выраженной ферментемией можно использовать свежемороженную плазму и альбумин, так как они содержат природные ингибиторы протеолитических ферментов, жировые эмульсии, а также глюкозу, никотиновую кислоту, блокаторы β -адренорецепторов (торможение липолиза).

Следует помнить, что коррекция ферментно-ингибиторного дисбаланса в крови не должна проводиться без создания «функционального покоя» ПЖ, поскольку может способствовать уменьшению болевого синдрома, маскируя продолжающийся аутолитический процесс в железе [2, 3, 8].

С целью дезинтоксикации применяют также внутривенное введение реополиглюкина, реосорбилакта, инфузии растворов электролитов и др. [1, 4, 6].

Второй немаловажной задачей после купирования болевого синдрома является коррекция внешнесекреторной панкреатической недостаточности и купирование диспептических симптомов. Основные клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ возникают при дефиците липазы (стеаторея). Это предполагает введение в виде заместительной терапии адекватного количества микротаблированных и микрокапсулированных ферментов в кишечнорастворимой оболочке, обладающих высокой липазной активностью (10 000–25 000 Ед). При добавлении антисекреторных средств (H_2 -блокаторы, ИПП) эффективность ферментных препаратов повышается, поскольку их оптимальное действие обеспечивается при pH в просвете тонкой кишки не менее 5,0. Однако необходимо понимать, что у пациентов с выраженной панкреатической недостаточностью не всегда удастся полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов [5, 9–11].

Нельзя забывать о роли бактериального фактора в прогрессировании ХП. Обострение ХП нередко сопровождается холангитом, перипанкреатитом и другими гнойно-инфекционными осложнениями. Кроме того, существует возможность проникновения бактерий непосредственно в ПЖ восходящим (из двенадцатиперстной кишки или



холедоха), лимфогенным или гематогенным путями. В этих случаях необходима антибактериальная терапия. При лечении ХП не лишним бывает назначение антибактериальной терапии в профилактических целях, особенно при стазе желчи, формировании псевдокисты, разрыве протока ПЖ, некротизирующем панкреатите. При этом необходимо помнить, что не все антибактериальные препараты одинаково проникают в ткань ПЖ и имеют различную панкреатотоксичность. Круг антибиотиков, проникающих в ткань ПЖ, ограничен. Это цефалоспорины IV поколения (хуже проникают в ПЖ цефалоспорины III поколения), современные фторхинолоны, карбапенемы, производные имидазола, линкозамиды, некоторые пенициллины (мезлоциллин), производные триазола. При тяжелом обострении ХП показано преимущественно парентеральное введение антибиотиков, тогда как в более легких случаях можно обойтись приемом внутрь. Следует также знать панкреотоксические антибактериальные средства: рифампицин, амфотерцин, изониазид, тетрациклины, сульфаниламиды, большая часть пенициллинов. Цефтриаксон вызывает образование билиарного сладжа [2, 9, 11].

Учитывая многообразие препаратов для лечения обострения, ниже приведен вариант схемы купирования выраженного обострения ХП, в основе которого лежит острое повреждение ПЖ с повышением давления в протоках:

- при выраженном обострении первые 3 дня рекомендуется голод; парентеральное питание — по показаниям; при купировании боли и тенденции к обратному развитию процесса начинают дробное питание;
- нимесулид по 0,1 г 2 раза в сутки, при сохраняющейся боли — парентерально 2 мл 50% раствора метамизола с 2 мл 2% раствора папаверина или 5 мл баралгина; если после этого в течение 3–4 часов боль не купируется — вводят дроперидол 2,5–5,0 мг + фентанил 0,05–0,1 мг внутривенно;
- препараты соматостатина или его аналогов (доза и продолжительность лечения зависят от активности процесса, времени его стабилизации и темпов обратного развития) или блокаторы желудочной секреции парентерально (квamatел или инъекционные ИПП) в полной дозе до 5 суток;
- селективные миотропные или нейтронные спазмолитики;
- таблетированные и микрокапсулированные полиферментные препараты (в достаточной дозе, обеспечивающей восполнение функции и функциональный покой ПЖ);
- внутривенно — реополиглюкин 400 мл в сутки, 5–10% раствор глюкозы (500 мл) с адекватным количеством инсулина.

Предложенный вариант лечения обострения ХП может быть дополнен или изменен в соответствии с конкретной клинической формой заболевания (например, при аутоиммунном панкреатите к терапии необходимо добавить кортикостероиды и т.д.).

В развитии консервативного лечения обострения ХП перспективными направлениями, которые сейчас подвергаются клинической оценке, являются: подавление

активности макрофагов, блокада рецепторов ряда провоспалительных цитокинов и использование антител к провоспалительным цитокинам, использование противовоспалительных цитокинов; использование блокаторов рецепторов холецистокинина-панкреозимина на ацинарных клетках ПЖ (локсиглюмид и др.), противовирусных препаратов, антител к факторам роста и их ингибиторов для торможения фиброобразования ПЖ, генной инженерии (молекулярная модификация генов, отвечающих за синтез панкреатических ферментов, с помощью вирусных переносчиков) и др.

Несмотря на огромный арсенал терапевтических средств для купирования обострения ХП, часто требуется эндоскопическое или хирургическое лечение. Такие манипуляции проводятся в случае, если консервативная терапия не дает должного эффекта, у больных с обострением ХП при симптомокомплексе «острого живота» (при сопутствующем остром холецистите, панкреонекрозе; у больных с осложнениями ХП — псевдокисты, свищи ПЖ, «панкреатический» асцит и плеврит, гнойные осложнения). Однако хирургическое лечение может быть и первичным (когда оно будет этиотропным) — при вторичных панкреатитах (при желчнокаменной болезни, холедохолитиазе, папиллостенозе, гиперпаратиреозе и др.).

Таким образом, купирование обострения ХП является сложной задачей и варьирует от медикаментозной терапии до хирургических вмешательств.

Литература

1. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, №6. — С. 79–86.
2. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000.
3. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Мирзоева Л.А. и др. Хронический панкреатит. — Харьков, 2004. — 112 с.
4. Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Пастухов А.И. и др. Особенности комплексного лечения больных с болевой формой хронического панкреатита // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, №4. — С. 54–58.
5. Ковалева К.А. Ферментные препараты в гастроэнтерологической практике // Росс. мед. журн. — 2008. — Т. 10, №2, приложение «Болезни органов пищеварения». — С. 76–79.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: в 2-х тт. — М.: Медицина, 2008. — Т. 2. — 558 с.
7. Серебров С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению // Росс. мед. журн. — 2008. — Т. 10, №1, приложение «Болезни органов пищеварения». — С. 30–35.
8. Ткач С.М. Современные подходы к лечению боли при хронических панкреатитах // Новости медицины и фармации. — 2008. — С. 13–14 (249–250).
9. Хронический панкреатит. Рекомендации практикующему врачу / Под ред. И.В. Маева. — К., 2007. — 86 с.
10. Шифрин О.С. Ферментные препараты в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита и умеренными нарушениями внешнесекреторной функции поджелудочной железы // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — С. 55–59.
11. Convell D., Banks P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24 (5). — P. 586–590.
12. Czako L. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, H. Hegyi, J.Z. Rakonczay et al. // Pancreatol. — 2009. — Vol. 9 (4). — P. 351–359.



Латентная печеночная энцефалопатия: подходы к лечению

Согласно современным представлениям об осложнениях цирроза печени (ЦП) печеночная энцефалопатия (ПЭ) характеризуется как одно из его наиболее распространенных и трудно корригируемых состояний. Ежегодно более 20% больных ЦП впервые отмечают манифестацию ПЭ, которая в 35–40% случаев характеризуется развернутой клинической симптоматикой [4], нередко с фатальным исходом. Выживаемость больных в течение первого года после манифестации клинически выраженной ПЭ достигает лишь 42%, прогрессивно уменьшаясь в течение трех последующих лет до 21% [2]. Подтверждением значимости ПЭ является и тот факт, что она включена в критерии балльной шкалы Чайлд–Пью, которую используют для уточнения прогноза относительно трансплантации печени при ЦП в рамках ближайших 1–2 лет [8]. Другими словами, ПЭ следует рассматривать как серьезное жизнеугрожающее состояние, требующее немедленной коррекции.

На сегодняшний день врач располагает широким арсеналом медикаментозных средств для коррекции ПЭ, основной эффект которых направлен на снижение концентрации аммиака в крови. В зависимости от механизма действия их подразделяют на группы (рис. 1):

- препараты, уменьшающие образование аммиака в кишечнике (лактозула, лактитол, антибиотики, пробиотики);
- препараты, связывающие аммиак в крови (натрия бензоат, натрия фенилацетат);
- препараты, усиливающие обеззараживание аммиака в печени (L-орнитин-L-аспартат, орнитин-кетоглутарат);
- препараты с различным механизмом действия (флумазенил, цинк, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, гидроксизин, бромкриптин).

Каждая из указанных лекарственных групп нашла свою нишу в терапии ПЭ, что подтверждено целым рядом клинических исследований различного рода и качества, однако результаты длительного наблюдения за больными зачастую выявляли присутствие значимых побочных явлений либо неэффективность самой терапии относительно

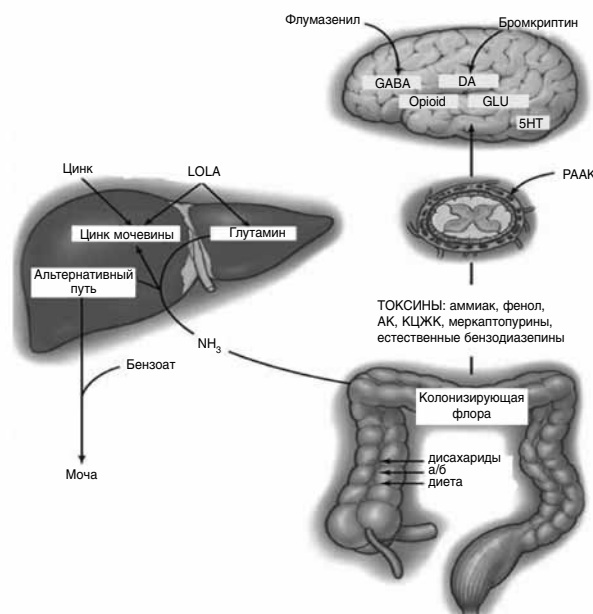


Рис. 1. Точки приложения патогенетически обоснованной терапии при печеночной энцефалопатии (L. Semin, 2003)

Примечания: РААК — циклические аминокислоты с разветвленной цепью; АК — циклические аминокислоты; КЦЖК — короткоцепочные жирные кислоты; GABA — система ГАМК; DA — дофамин; GLU — глутамин; 5HT — серотонин; Opioid — опиоиды; LOLA — L-орнитин-L-аспартат.

клинических проявлений ПЭ. Так, относительно неабсорбируемых дисахаридов существует убедительная доказательная база их эффективности в терапии клинических проявлений ПЭ, однако данная терапия сопряжена с низким комплаенсом у больных, антибиотикотерапия способна вызывать явления нейротоксичности (метранидазол, неомицин) [25]. Для препаратов с разным механизмом действия показана их клиническая эффективность в терапии ПЭ, которая, между тем, по мнению авторов, требует проведения более масштабных исследований [25]. В связи с этим, активно изучается возможность наиболее ранней диагностики и своевременной терапии ранних стадий ПЭ, что даст возможность избежать развития фатальных осложнений.



Как известно, существует три типа ПЭ — А, В и С. Латентная (в зарубежной литературе субклиническая, минимальная) печеночная энцефалопатия (ЛПЭ) — это начальная стадия ПЭ типа С, характерная для больных ЦП [8]. Термин ЛПЭ подразумевает отсутствие у больного ЦП клинических проявлений когнитивных нарушений, которые фиксируются большей частью при нейрофизиологических исследованиях [8, 19], при отсутствии других объективных причин ее развития [6].

Распространенность ЛПЭ среди больных ЦП достоверно неизвестна. По одним данным показатели ее распространенности невелики, достигая в среднем 20–22%. В ряде более поздних исследований показано, что она колеблется в пределах 40–60%, достигая максимума — 81%. Это, вероятно, обусловлено совершенствованием методов ее диагностики, а именно — внедрением в практику психометрической шкалы ПЭ, пороговой частоты мерцания зрительных потенциалов и др. [3, 10, 11, 14, 20–23]. Использование наиболее ранних методов верификации ЛПЭ, таких как тест связывания чисел и т.п., в качестве единственного метода верификации ЛПЭ на сегодняшний день признано неэффективным. Согласно наиболее доступному и воспроизводимому методу (пороговая частота мерцания зрительных потенциалов, CFF — в англоязычной литературе) ее распространенность приближается к 41% [27].

Столь высокая распространенность ЛПЭ послужила поводом для изучения ряда социальных и фармакоэкономических аспектов, показавших следующее:

- смертность среди больных с ЛПЭ превышает таковую у лиц без ЛПЭ почти в 2 раза (39,2% против 22,9%) [7];
- каждый десятый пациент, страдающий ЦП, осложненной ЛПЭ, умирает в течение трех лет [30];
- более половины больных ЦП с ЛПЭ не имеют постоянной работы (50% в отличие от 15% без ЛПЭ) [9];
- ЛПЭ одна из ведущих причин несчастных случаев на дороге среди водителей, страдающих ЦП [32];
- доказано ее влияние на частоту несчастных случаев у лиц, чья работа сопряжена с повышенным вниманием [4].

А изучение «природного» течения ЛПЭ у пациентов с ЦП в течение 12–84 месяцев выявило наглядную клиническую значимость данного феномена (табл. 1).

Другими словами, несмотря на столь мягкое название «латентная, минимальная, субклиническая», она

представляет собой достаточно весомую проблему, решение которой до сих пор не найдено.

Практически во всех вышеупомянутых исследованиях (табл. 1) было показано, что частота развития клинически значимых стадий ПЭ и ее прогрессирование непосредственно связаны со степенью нарушения детоксикационной (билирубин), белково-синтетической (альбумин, протромбин) функций печени и количеством баллов по шкале Чайлд–Пью (более 6). При этом этиология ЦП существенным образом не влияла на частоту ЛПЭ, что подтверждает высказывание о лидирующей позиции патогенетической терапии в коррекции данного осложнения.

На сегодняшний день существует ряд медикаментозных средств, чья способность влиять на динамику ЛПЭ при ЦП доказана в ряде клинических исследований. Это неабсорбируемые дисахариды, пробиотики, препараты L-орнитина-L-аспартата (LOLA). Значительную доказательную базу в рамках ЛПЭ в настоящее время имеют неабсорбируемые дисахариды. Так, в исследованиях Nie, Kale, Dhiman была показана эффективность данных лекарств в коррекции ЛПЭ в среднем у 50–60% больных ЦП в сравнении с нелечеными пациентами (плацебо) [12, 16, 18], тогда как назначение син- и пробиотиков достигало купирования проявлений ЛПЭ более чем в 70% случаев [5, 17], о чем свидетельствовали показатели психометрических тестов. Однако стоит отметить, что количество пациентов в исследованиях зачастую не превышало 15–20 человек, а длительность терапии составляла в среднем 3 месяца. Относительно неабсорбируемых дисахаридов, с целью получения требуемого эффекта необходимо соблюдать режим их приема для достижения 2–4-кратного стула, что существенно уменьшает комплаенс данной терапии; достижение требуемой кратности стула наблюдалось на фоне приема 40–60 мл препарата, что зачастую сопровождается явлениями метеоризма, абдоминального дискомфорта, особенно у лиц старших возрастных групп. В дополнение следует отметить, что предикторами их неэффективности являются низкие концентрации в крови натрия и высокие — аммиака, что характерно для отечно-асцитического синдрома (классы В, С по Чайлд–Пью) и ограничивает их применение у данных больных [24].

Как было сказано ранее, LOLA входит в группу препаратов, ускоряющих нейтрализацию аммиака в печени. Механизм действия заключается в усилении метаболизма

Таблица 1. Динамика развития печеночной энцефалопатии у лиц с циррозом печени на стадии латентной печеночной энцефалопатии и без нее

Автор, год	Количество больных	Продолжительность наблюдения	Результаты
Amodio и соавт., 1999 [1]	—	426 дней	Применение анализа Капплана–Мейера показало существенное превышение показателя смертности в группе латентной печеночной энцефалопатии (ПЭ)
Hartmann и соавт., 2000 [10]	25/91	—	У 40% против 6% развилась клиника ПЭ
Saxena и соавт., 2001 [23]	28/51	16 месяцев	У 42% против 4% развилась клиника ПЭ
Romero-Gomez и соавт., 2001 [21]	34/29	7 лет	У 47% против 10% развилась клиника ПЭ
Das и соавт., 2001 [27]	40/32	До 6 месяцев	У 22,6% против 5,6% развилась клиника ПЭ
Saxena и соавт., 2002 [22]	29/35	6–24 месяца	У 58,6% против 5,7% развилась клиника ПЭ
Romero-Gomez и соавт., 2007 [20]	35/79	10 месяцев	У 43,6% против 17,3% развилась клиника ПЭ, выживаемость — соответственно 27% и 10%

- циррозах
- гепатитах
- жировой дистрофии
- токсических

поражениях печени



ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ



Alpen Pharma GmbH



Производитель:
"Мерц Фарма Гмбх и Ко. КГАА"
D-60318 Франкфурт-на-Майне



Гепат-Мерц®

L-орнитин-L-аспартат



аммиака в печени и головном мозге посредством орнитина, который активирует карбамоилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамоилтрансферазу и таким образом стимулирует образование мочевины и глутамина. Аспарат активирует синтез глутамина. Данные механизмы способствуют развитию гипоаммонийного эффекта, что оказывает протективное действие на центральную нервную систему (ЦНС). Подтверждением этому послужило исследование Stauch, впервые доказавшее положительное влияние LOLA на течение ЛПЭ у больных ЦП [28]. В 2009 году в слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивалось влияние LOLA, неабсорбируемых дисахаридов, пробиотиков и плацебо на течение ЛПЭ, где было показано положительное влияние всех исследуемых препаратов на течение ЛПЭ, за исключением плацебо [15]. Дальнейшее изучение роли LOLA в лечении ЛПЭ инициировало проведение мета-анализа, в которое вошли три рандомизированных клинических исследования (n=216), где изучалось влияние LOLA «Гепа-Мерц» компании «Merz» (Германия) на клинические проявления ПЭ. Выводы исследователей были следующими: LOLA достоверно улучшает течение ПЭ в сравнении с плацебо [31]. Данные исследования датированы 1997–1998 гг. и включали методы диагностики ЛПЭ с низкой чувствительностью.

В связи с этим, целью данного исследования стало уточнение положительного влияния оригинального препарата LOLA «Гепа-Мерц» компании «Merz» (Германия) на регресс ЛПЭ у больных ЦП под контролем нового современного психометрического теста — определения пороговой частоты мерцания зрительных потенциалов.

Материалы и методы исследования

Нерандомизированное несравнительное исследование проводилось на базе поликлиники и стационара гастроэнтерологического отделения Института терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины. С 30.08.2010 по 30.11.2010 было скринировано 126 пациентов, страдающих ЦП.

Критерии включения в исследование:

- ранее диагностированный ЦП класса А, В по шкале Чайлд–Пью;
- стадия компенсации ЦП;
- отсутствие данных о злоупотреблении алкоголем в течение последнего года;
- показатели пороговой частоты мерцания зрительных потенциалов менее 39 Гц;
- письменное информированное согласие пациента.

В исследование не включали пациентов:

- в стадии суб- и декомпенсации ЦП с явной клиникой ПЭ;
- с тяжелой соматической сопутствующей патологией, сопровождающейся признаками дисциркуляторной, токсической и т.п. энцефалопатии;
- с выраженными нарушениями остроты зрения и цветоощущения;
- с указанием в анамнезе на злоупотребление алкоголем и психотропными веществами в течение последнего года;
- с показателями пороговой частоты мерцания зрительных потенциалов более 39 Гц;
- старше 65 лет.

Нейропсихометрическая оценка осложнений ЦП проводилась путем определения пороговой частоты мерцания зрительных потенциалов (CFF) при помощи анализатора Нератонорм (Германия). Последний является наиболее объективным методом определения ЛПЭ, обладающим 85% чувствительностью, 91% специфичностью и 80% точностью в диагностике ЛПЭ и оценки динамики ее развития [26, 27]. Применение метода не зависит от возраста больного и его грамотности, что позволяет совмещать как новые, так и старые методики с целью повышения результативности исследования [26].

На протяжении 14 дней указанная группа пациентов принимала препарат Гепа-Мерц производства компании «Merz» (Германия) в суточной дозе 15 г в 3 приема *per os*. Нейропсихометрическая оценка проводилась вначале исследования и через 14 дней от начала терапии.

Результаты и их обсуждение

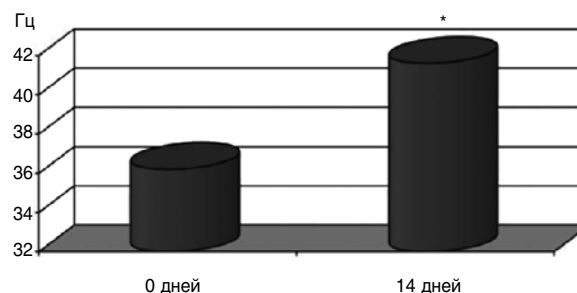
Из 126 скринированных пациентов, страдающих ЦП, в исследуемую группу вошли 76 человек. В таблице 2 отражены основные клинические, возрастные и гендерные характеристики данной группы больных с ЛПЭ.

Согласно полученным результатам встречаемость ЛПЭ среди обследуемых больных ЦП достигла 60%, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований зарубежных авторов. В отношении динамики CFF показано повышение ее значений у больных ЦП спустя 14 дней приема препарата Гепа-Мерц (рис. 2), что свидетельствовало о регрессе ЛПЭ (норма — более 39 Гц).

Таким образом, авторы подтвердили положительное влияние оригинального препарата LOLA (Гепа-Мерц) на течение ЛПЭ путем проведения в динамике

Таблица 2. Клинические особенности больных

Критерий	Количество больных (n=76)
Соотношение мужчины/женщины	59/17
Средний возраст, лет	42,3±4,8
Этиология цирроза печени, %	
Алкогольный (токсический)	49
Вирусный С	30
Вирусный В	12
Криптогенный	9
Шкала Чайлд–Пью	
Среднее количество баллов	4,1±0,8
Распределение по классам А/В	60/16



*P<0,01

Рис. 2. Динамика CFF у пациентов с латентной печеночной энцефалопатией на фоне приема оригинального препарата LOLA (Гепа-Мерц)



нейропсихометрических тестов (пороговая частота мерцания зрительных потенциалов). За все время наблюдения авторами не выявлено каких-либо побочных явлений. Более того, большинство больных отмечали его приятные органолептические свойства, что существенно повышало комплаенс проводимой терапии.

Выводы

1. Распространенность ЛПЭ среди исследуемой группы больных достигает 60% и коррелирует со степенью ЦП по шкале Чайлд–Пью, при этом не коррелирует с этиологией заболевания.

2. Пороговая частота мерцания зрительных потенциалов является высокочувствительным легковоспроизводимым и точным методом в диагностике и мониторинговании ЛПЭ.

3. Оригинальный препарат LOLA (Гепа-Мерц) положительно влияет на течение ЛПЭ у больных ЦП, что подтверждается результатами психометрических тестов.

В заключение хотелось бы напомнить врачу практического здравоохранения, что целью данного сообщения явилась проблема ПЭ, в особенности ее начальные стадии (ЛПЭ). Отсутствие явной клиники, «мягкое» развитие осложнений формируют в сознании неправильное представление о ЛПЭ как факторе, непосредственно влияющем на прогноз и качество жизни пациента. В связи с этим, своевременная диагностика и быстрая коррекция ЛПЭ приобретают первостепенное значение. Информированность врачей о положительном влиянии препаратов LOLA (Гепа-Мерц) на течение ЛПЭ с позиций доказательной медицины, его преимуществах перед лекарственными средствами других групп позволит избежать ошибок, способных привести к непредвиденным результатам в клинической практике.

Литература

1. Amodio P., Piccolo F.D., Marchetti P. et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29. – P. 1662–1667.
2. Bustamante J., Rimola A., Ventura P.J. et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 890–895.
3. Bajaj J.S., Saeian K., Verber M.D. Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 754–760.
4. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 31 (5). – P. 537–547.
5. Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K.M. et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 1707–1715.
6. Centre for evidence-based medicine. Levels of evidence. Cited 2 March. – 2008. Available from URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047>.
7. Dhiman R.K. Diagnosis and Prognostic Significance of Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis of Liver // *Digestive diseases and sciences*. – 2010. – Vol. 55. – P. 2381–2390.
8. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35 (3). – P. 716–721.
9. Goeneweg M., Moerland W., Quero J.C. Screening of subclinical hepatic encephalopathy // *J. Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 748–753.

10. Hartmann I.J., Groeneweg M., Quero J.C. et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 2029–2034.
11. Hilsabeck R., Kato A. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 629–635.
12. Kale R.A., Gupta R.K., Saraswat V.A. et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 698–706.
13. Kircheis G. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis.* – 2002. – Vol. 17 (4). – P. 453–462.
14. Li Y.Y., Nie Y.Q., Sha W.H. et al. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 15 (1). – P. 2397–2401.
15. Mittal V.V., Sharma P., Sharma B.C. et al. Treatment of minimal hepatic encephalopathy: A randomised controlled trial comparing lactulose, probiotics and L-ornithine L-aspartate with placebo // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50 (Suppl.). – P. 471A.
16. Malaguarnera M., Greco F., Barone G. et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52. – P. 3259–3265.
17. Nie Y.Q., Zeng Z., Li Y.Y. et al. Long-term efficacy of lactulose in patients with subclinical hepatic encephalopathy. – 2003. – Vol. 42 (4). – P. 261–263.
18. Prasad S., Dhiman R.K., Duseja A. et al. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 549–559.
19. Randolph C., Hilsabeck R., Kato A. et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 629–635.
20. Romero-Gomez M., Cordoba J., Jover R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 879–885.
21. Romero-Gomez M., Boza F., Garcia-Valdecasas M.S. et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2718–2723.
22. Saxena N., Bhatia M., Joshi Y.K. et al. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy // *Liver*. – 2002. – Vol. 22. – P. 190–197.
23. Saxena N., Bhatia M., Joshi Y.K. et al. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 322–327.
24. Sharma P., Sharma B.C., Sarin S.K. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29 (9). – P. 1365–1371.
25. Sibae A.I. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy // *Therapeutics and Clinical Management*. – 2009. – Vol. 5. – P. 617–626.
26. Sharma P., Sharma B.C., Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 67–73.
27. Sharma P., Sharma B.C., Sarin S.K. Critical flicker frequency for diagnosis and assessment of recovery from minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2010. – Vol. 9 (1). – P. 27–32.
28. Stauch S., Kircheis G., Adler G. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 28 (5). – P. 856–864.
29. Sharma P., Sharma B.C. Predictors of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16 (3). – P. 181–187.
30. Tan H.H., Lee G.H., Thia K. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study // *Singapore Med. J.* – 2009. – Vol. 50 (3). – P. 255.
31. Qian Jiang, Xue-Hua Jiang, Ming-Hua Zhen. L-Ornithine-L-aspartate in the Management of Hepatic Encephalopathy // *Results J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 9–14.
32. Watanabe A., Tuchida T., Yata Y. et al. Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability // *Metab. Brain Dis.* – 1995. – Vol. 10. – P. 239–248.



Досвід застосування препарату «Проксіум™» (пантопразол) при гострих ерозивно-виразкових ураженнях травного каналу у пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом

Число хворих на гострий панкреатит (ГП) у світі неухильно збільшується. Висока частота різних ускладнень із загальносистемними наслідками визначає актуальність даної проблеми [1]. Приблизно у 20–30% усіх випадків ГП має тяжкий перебіг і супроводжується високою летальністю, що досягає за деяких форм 80–100%. Частота інфекційних ускладнень коливається у широких межах — від 30 до 70%. Загальновідомо, що морфологічною основою ГП є процес некробіозу [2].

Численні дослідження останніх років, спрямовані на вивчення прогресування ГП від локального пошкодження до універсальної системної відповіді, встановили важливі особливості патофізіології панкреатиту, основою яких є синдром системної запальної відповіді (ССЗВ). Її виникнення і як наслідок — наростання, розвиток поліорганної недостатності (ПОН) зумовлені продукцією прозапальних цитокінів, медіаторів запалення, вазоактивних субстанцій. У перебігу тяжкого ГП виділяють дві фази [3]. Перша фаза зумовлена розвитком ССЗВ і ранньої ПОН протягом 7 днів від початку захворювання, коли процеси некробіозу в підшлунковій залозі (ПЗ) і заочеревинній клітковині мають асептичний характер [5]. У частини хворих, як правило, з тотальними і субтотальними формами панкреонекрозу, вже в перші 72 години від початку захворювання розвивається ПОН, що є основною причиною смерті 30–40% хворих у цей термін. Друга фаза ГП зумовлена розвитком інфекційних ускладнень, які також можуть викликати ССЗВ і призводити до «пізньої» ПОН та сепсису. Принципова відмінність від першого періоду полягає в тому, що до первинного пошкодження як джерела системної відповіді приєднується септичний компонент. Інфікований панкреонекроз у даний час є основною причиною летальності у хворих на ГП.

Ерозивно-виразкові ураження травного каналу (ТК) ускладнюють перебіг як легкого, так і тяжкого ГП. Однак при останньому вони виникають частіше, мають більш поширений характер і при виникненні шлунково-кишкової кровотечі чи перфорації значно підвищують

летальність. Ймовірність їх виникнення при панкреонекрозі, з одного боку, зумовлена критичним станом пацієнта, який часто супроводжується гіпотензією, печінковою, нирковою, легеневою недостатністю, з іншого — локальним поширенням запального процесу з ПЗ на стінку шлунка та дванадцятипалої кишки. Розвиток ерозивно-виразкових уражень ТК можливий як у першу фазу захворювання на фоні ранньої ПОН, так і в другу фазу, коли виникають системні прояви септичного процесу.

У зв'язку з цим при ГП профілактика ерозивно-виразкових уражень включає моніторинг та інтенсивну терапію життєво небезпечних станів, ПОН, антибіотикотерапію та обов'язкове застосування препаратів, що пригнічують шлункову секрецію. Серед останніх широко застосовуються інгібітори H_2 -рецепторів та інгібітори протонної помпи [4].

Авторами проведено ретроспективний аналіз частоти ерозивно-виразкових уражень при різних формах ГП у 96 пацієнтів, що знаходилися на лікуванні в Інституті загальної та невідкладної хірургії НАМН України. Ендоскопічне дослідження виконано у 82 хворих, аутопсія — у 14 померлих. У 50 хворих діагностовано тяжкий перебіг ГП, у 46 — легкий. Ерозивно-виразкові ураження більш характерні для тяжкого ГП (рис. 1). Їх частота становить 52% (26 пацієнтів), що значно переважає виявлення пошкодження слизової оболонки ТК при легкому ГП — 17,4% (8 пацієнтів).

Таким чином, для клінічного перебігу ГП характерні порушення цілісності слизової оболонки, що підтверджено високою частотою ерозивних уражень, які виявилися більш характерними для тяжкої форми захворювання.

Отримані дані стали обґрунтуванням до призначення агресивної антисекреторної терапії у пацієнтів з тяжким ГП. Авторами проведено аналіз лікування 30 пацієнтів з панкреонекрозом. Діагноз базувався на даних клініко-лабораторного обстеження, ультразвукового дослідження (УЗД) та комп'ютерної томографії (КТ). У всіх хворих на момент звернення

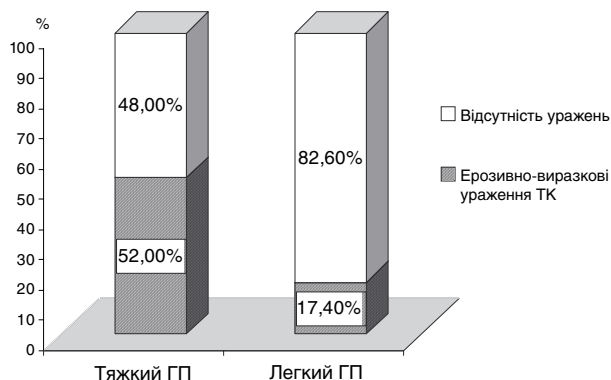


Рис. 1. Ерозивно-виразкові ураження травного каналу при гострому панкреатиті

до стаціонару проведено ендоскопічне дослідження, під час якого ерозивно-виразкові ураження ТК виявлено у 22 пацієнтів, у решти спостерігалися гострі запальні зміни шлунка та дванадцятипалої кишки. Серед проаналізованих пацієнтів частіше спостерігалися ураження дванадцятипалої кишки — 9 випадків, шлунка — 7, поєднані ураження — у 6 осіб. Окрім загальноприйнятої консервативної терапії тяжкого ГП (інтенсивна підтримуюча терапія, антибіотико-профілактика та лікування, інгібітори протеаз, аналогі соматостатину), у комплексній терапії застосовували блокатор протонної помпи — пантопрозол («Проксіум™»). У ранню фазу захворювання препарат застосовували у дозі 40–80 мг на добу доведено протягом 7–12 діб з подальшим переходом на таблетовану форму препарату «Проксіум™». Тривалість прийому таблетованого препарату коливалася від 21 до 28 діб. Повторна ендоскопія, виконана через 21 добу після первинної, показала, що ерозивно-виразкові ураження ТК залишилися у 2 пацієнтів, у яких виникли локальні гнійно-септичні ускладнення (рис. 2).

Крім того, авторами відзначено позитивний ефект «Проксіум™» на забезпечення функціонального спокою ПЗ у пацієнтів з тяжким ГП. При використанні даного препарату явні побічні ефекти не спостерігалися.

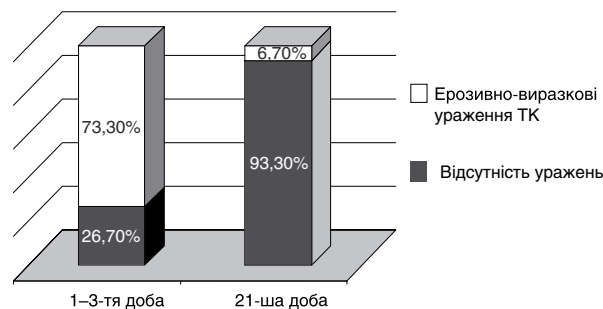


Рис. 2. Динаміка ерозивно-виразкових уражень травного каналу на фоні прийому препарату «Проксіум™»

Таким чином, гострі ерозивно-виразкові ураження ТК часто супроводжують перебіг гострого тяжкого панкреатиту, а при розвитку таких ускладнень, як шлунково-кишкова кровотеча чи перфорація, — суттєво підвищують летальність. Пацієнти з панкреонекрозом потребують агресивного профілактичного підходу щодо їх розвитку. Першим кроком є інтенсивна корекція власне критичного стану при панкреонекрозі, особливо якщо він супроводжується гіпотензією та гіперперфузією, що негативно впливає на цілісність та здатність до репарації слизової оболонки ТК. Другим кроком, безумовно, є застосування препаратів, які пригнічують секрецію соляної кислоти. За результатами дослідження авторів виявлено позитивний вплив на перебіг захворювання застосування препарату «Проксіум™», що дозволяє рекомендувати його до широкого використання у даній категорії пацієнтів.

Література

1. Кондратенко П.Г., Конькова М.В., Джансыз И.Н. Хирургическое лечение острого небилиарного асептического некротического панкреатита // Клін. хірургія. — 2011. — №2. — С. 18–22.
2. Ананко А. Новое и старое в лечении и диагностике острого панкреатита. Взгляд на проблему с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. — 2007. — №6 (62), XI/XII. — С. 59–62.
3. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. Natural Course of Acute Pancreatitis // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21, №2. — P. 130–135.
4. Tenner S., Banks P.A. Acute pancreatitis: Nonsurgical Management // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21, №2. — P. 143–148.
5. Werner J., Feuerbach S., Uhl W., Buchler M.W. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 426–436.

Донецький національний медичний університет імені М. Горького
спільно з Асоціацією хірургів Донецької області запрошують Вас взяти участь
у роботі IV Української науково-практичної конференції з міжнародною участю
АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ,
яка відбудеться у м. Святогірськ 12–13 травня 2011 року

АНОНС

згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2011 рік

Пріоритетні програмні питання:

- захворювання органів панкреатобіліарної зони
- захворювання стравоходу, шлунка, кишечника
- перитоніт
- грижі черевної стінки
- мініінвазивні втручання
- проблеми викладання хірургії в умовах кредитно-модульної системи.

Місце проведення конференції:

Готельний комплекс «Зелений гай»
(м. Святогірськ, вул. 60-річчя Жовтня, 13)

Організатор:

83047, м. Донецьк, вул. Багратіона, 19, кафедра хірургії
Донецького національного медичного університету
тел.: (062) 221-57-64,
тел./факс: (062) 223-27-38
e-mail: surgendo@dsmu.edu.ua
www: http://www.comf.in.ua



Токсические поражения печени: современные взгляды и подходы к терапии

Токсические поражения печени вызываются определенными токсическими агентами — продуктами бытовой химии, пестицидами, алкоголем, лекарственными препаратами, вредными веществами промышленного происхождения. Пути проникновения токсических агентов в организм человека могут быть различными — ингаляционный, парентеральный или внутренний. Вне зависимости от пути попадания этих агентов в организм развивается патологический процесс в ткани печени. В настоящее время эта проблема приобретает все большую актуальность в связи с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением их продукции во все сферы жизни человека, злоупотреблением алкоголем и его суррогатами.

Среди этиологических факторов риска развития токсических поражений печени особая роль принадлежит нерациональной фармакотерапии. Согласно статистическим данным только от побочных эффектов применения медикаментозных средств в мире ежегодно страдает 1 млн человек, причем в 180 тысячах случаев именно негативное побочное действие лекарств является непосредственной причиной летального исхода. Токсические поражения печени, обусловленные приемом лекарственных препаратов, представляют собой определенную диагностическую сложность: иногда на фоне длительной терапии они протекают бессимптомно. В данном случае речь идет о хронической интоксикации. При таком течении заболевания клинико-морфологические изменения в печени можно классифицировать как неспецифический гепатит. Значительный компенсаторный антитоксический резерв органа нивелирует негативное влияние отравляющих веществ. В печени, выполняющей детоксикационную функцию, происходит их инаktivация и связывание для дальнейшей элиминации. Реализация первой фазы зависит от функциональной активности ферментов цитохрома P450. При их участии происходит окисление, редукция, гидролиз, гидратация и дегалогенизация жирорастворимых токсинов. Во второй фазе происходит конъюгация дезактивированных токсических

молекул путем глюкуронизации, ацетилирования, метилирования, связывания с аминокислотами и глутатионом. Однако детоксикационная способность значительно снижается при воздействии вредных факторов на пациента с заболеванием печени или перенесшего его в прошлом. Тяжесть течения и выраженность симптоматики являются дозозависимыми эффектами.

Лекарственное средство может обладать прямой и непрямой гепатотоксичностью, а также обуславливать развитие индивидуальной реакции непереносимости. Под прямой гепатотоксичностью подразумевают токсичность самого вещества, под непрямой — его метаболитов. Идиосинкразия (индивидуальная непереносимость) может развиваться по иммунологическому или метаболическому механизму. В первом случае ее обуславливают иммуноопосредованные реакции на препарат, во втором — образование высокотоксичных метаболитов в процессе его биотрансформации. Среди факторов риска развития непереносимости выделяют голодание, прием индукторов цитохрома P450 (алкоголя, рифампицина, прогестерона и др.), возрастные изменения печеночного метаболизма и индивидуальную предрасположенность. К лекарственным препаратам, применение которых наиболее часто приводит к поражению печени, относятся изониазид, ранитидин, ципротерона ацетат, метформин, фенитоин, троглитазон, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, диклофенак).

Особое внимание следует обратить на побочное токсическое действие растений на печень. Использование валерианы, дубровника, комбучи, карликового дуба, чистотела, александрийского листа при определенных условиях может спровоцировать развитие гепатита. Применение Melissa болотной, шлемника и стеблелиста может обусловить некроз гепатоцитов. Назначение препаратов на основе экстрактов растений категорически противопоказано при гепатитах и других заболеваниях, сопровождающихся печеночной недостаточностью.

В последние годы проблема токсических поражений печени приобретает все большую актуальность еще и



потому, что большинство лекарственных препаратов, широко используемых населением, отпускаются в аптечной сети без рецепта. В выборе медикаментов пациенты руководствуются не назначениями врача, а советами знакомых, рекламной информацией, агрессивно поступающей с телевизионных экранов. При этом отсутствует адекватная информация о возможных побочных эффектах данных лекарственных средств.

Тем не менее, острые токсические поражения печени способны вызвать примерно 1000 препаратов, более 200 из которых — потенциально гепатотоксичны. В европейских странах и США острые гепатотоксические реакции на фармацевтические средства являются основной причиной трансплантации печени. Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям токсические поражения печени, вызванные применением лекарственных средств, в среднем составляют 4,2–5,3% от всех сообщенных побочных реакций.

Токсические поражения печени описаны при лечении препаратами практически всех фармакологических классов.

Острые токсические поражения печени вызывают следующие потенциально гепатотоксические препараты: амиодарон, лабеталол, метилдопа, статины, антикоагулянты из группы производных кумарина, анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота, туберкулостатические препараты, сульфаниламиды, нитрофурантоин, флуконазол, кетоконазол, антиретровирусные и противоопухолевые препараты, метотрексат, флуоксетин, орлистат, галотан, соли золота.

Хронические токсические поражения печени могут вызывать метилдопа, месалазин, нитрофурантоин, аминазин, амиодарон, анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн и фибраты, если лечение данными препаратами продолжается на фоне острых гепатотоксических нарушений.

К редким, но серьезным осложнениям лекарственной терапии относится фульминантная печеночная недостаточность, внезапно развивающаяся у практически здоровых лиц и требующая в большинстве случаев срочной трансплантации органа. Она описана при применении более 40 лекарственных средств, включая такие широко применяемые препараты, как парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин.

Клинико-морфологические проявления токсических поражений печени весьма многообразны. В настоящее время выделяют 3 основные группы токсических поражений печени: гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Мишенью токсического воздействия могут быть гепатоциты (некроз), желчные протоки и каналцы (холестаз) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросодержащие клетки). Токсические поражения печени могут включать повреждения паренхимы в виде функциональных нарушений (индукции микросомальных ферментов, гипербилирубинемии), приводящие, в итоге, к некрозу или апоптозу. К другим гепатотоксическим последствиям приема лекарственных препаратов относятся формирование стеатоза в виде острых жировых изменений и стеатогепатита; холестаза; гранулематозные изменения; изменения сосудистой системы

печени (расширение синусоидных капилляров, пурпурный гепатит, нецирротическая портальная гипертензия, обструкция венозного оттока из печени, узелковая регенераторная гиперплазия, синдром Бадда—Киари), а также опухоли печени (гемангиома, аденома, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гемоангиосаркома и др.).

Клинико-морфологическая классификация лекарственных токсических поражений печени включает следующие варианты нарушений: острый и хронический гепатит, реакции гиперчувствительности, некроз гепатоцитов III зоны, некроз гепатоцитов I зоны, митохондриальные цитопатии, фиброз, поражение сосудов, канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, внутривнутрипротоковый холестаз, желчный сладж, склерозирующий холангит, опухоли печени. Острый гепатит как реакция на лекарственные препараты описан при использовании противотуберкулезных агентов (изониазид), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), антигипертензивных (метилдопа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, производные гидразина, эналаприл, верапамил), противогрибковых (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), препаратов никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин).

Морфологическую неоднородность токсических поражений печени и преимущественную локализацию некрозов предопределяет метаболическое зонирование. В отношении метаболической активности гепатоциты не однородны. Их зонирование по принципу отличия метаболических функций предопределяет селективную чувствительность гепатоцитов к различным повреждающим агентам. Так, в клетках I зоны содержится больше митохондрий, интенсивнее протекают окислительные процессы, глюконеогенез, синтез холестерина, мочевины и желчных кислот. В гепатоцитах III зоны более выражены гликолиз, липогенез, цитохром P450-зависимое гидрокселирование, глюкуронизация ксенобиотиков. Некроз гепатоцитов I зоны может быть обусловлен токсическим действием препаратов железа и фосфорорганических соединений. К веществам, применение которых потенциально ведет к развитию некроза гепатоцитов III зоны, относятся четыреххлористый углерод, толуол, трихлористый этилен, грибы рода *Amanita*, парацетамол, салицилаты, кокаин. Митохондриальные цитопатии часто ассоциируются с приемом антибиотиков тетрациклинового ряда (доксикалин, хлортетрацилин, метацилин), аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения вирусных инфекций (диданозин, зальцитабин, зидовудин). Явления холестаза могут быть вызваны статинами при длительном их применении. Использование амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомаларийных препаратов потенциально опасно развитием стеатогепатита.

Токсичность препарата может проявляться избирательным поражением сосудов печени, которое характеризуется тромбозами эфферентных печеночных венул, центроlobулярными некрозами, нарушением оттока крови, развитием цирроза и печеночной недостаточности. Избирательное поражение эндотелия может вызвать применение циклофосфамида, азатиоприна, мелфалана, этлопозиды. Фиброгенез чаще всего бывает индуцирован



цитостатиками (в первую очередь метотрексатом), витамином А и другими ретиноидами, соединениями мышьяка.

В настоящее время взаимосвязь между приемом лекарственных веществ и развитием опухолей печени не доказана. Следует подчеркнуть, что для получения неоспоримых доказательств существования такой связи необходим длительный период наблюдения. К лекарственным препаратам, которые претендуют на роль вероятных экзогенных триггеров онкогенеза в печени, можно отнести гормональные препараты.

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих феноменом «первого прохождения» через печень. Большинство ксенобиотиков захватывается неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками.

Вследствие как прямого токсического действия лекарственных средств, так и идиосинкразической реакции возникает гепатоцеллюлярный некроз. Истинными гепатотоксинами являются четыреххлористый углерод, фосфор, хлороформ и соединения золота. При внутривенном введении высоких доз тетрациклинов также может развиваться фульминантная некротическая реакция гепатоцитов.

Лекарственный гепатит может проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения. Клинически он характеризуется острым началом с фебрильной лихорадкой, ознобом, полиморфной кожной сыпью, зудом, артралгией, анорексией и тошнотой. В более поздний период усиливается желтушность кожи и слизистой оболочки, отмечается потемнение мочи, увеличение размеров печени и ее болезненность. Часто поражаются другие органы и системы, в частности почки, что выражается различного рода нарушениями их функции вплоть до развития острой почечной недостаточности.

Одной из основных причин фульминантной печеночной недостаточности является передозировка парацетамола. При применении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах парацетамол не вызывает нежелательных эффектов в отношении печени и имеет отличный профиль переносимости. Однако потребление препарата в высоких дозах (взрослыми в разовой дозе 10–15 г или в суточной дозе более 4 г в течение нескольких дней) приводит к истощению запасов глутатиона в гепатоците и накоплению в нем токсичного метаболита. Токсичность парацетамола значительно увеличивается при хроническом употреблении алкоголя, недостаточном питании, ожирении, плохо контролируемом сахарном диабете. В связи с этим вышеуказанной группе пациентов, а также лицам с семейным анамнезом гепатотоксических реакций, детям и лицам пожилого возраста препарат следует назначать с осторожностью.

Многие лекарственные средства, в частности изониазид, метилдопа, индометацин, диклофенак, фенитоин, галотан, могут вызывать идиосинкразические токсические поражения печени. Механизм развития идиосинкразической реакции на препараты до настоящего времени

остается неясным. Наиболее изученными являются токсические поражения печени при применении изониазида и галотана. Изониазид вызывает повышение активности аминотрансфераз примерно у каждого пятого пациента. Истинный гепатит встречается у 1–2% больных и может приводить к летальным исходам. В случае продолжения применения изониазида хронический гепатит прогрессирует и может привести к развитию цирроза печени.

Особое внимание заслуживают гепатотоксические эффекты антимикробных препаратов и негормональных противовоспалительных средств. Хотя эти медикаменты вызывают гепатотоксические реакции с невысокой частотой, их широкое медицинское применение и значительные объемы потребления могут обуславливать токсическое поражение печени у достаточно большого числа пациентов.

Для хронического токсического гепатита характерно постепенное развитие заболевания, начинающееся с диспепсических жалоб, быстрое присоединение болевого синдрома без признаков холецистита, наличие дискинезии билиарного тракта, умеренное увеличение печени, нарушение функциональной полноценности печеночных клеток. В выявлении этих нарушений решающую роль играют биохимические методы исследования, в частности энзимологические тесты. Исследования, проведенные в последние годы, показывают, что наиболее ранним признаком действия токсических веществ на печень является повышение активности индикаторных ферментов, в первую очередь — цитоплазматических или органоспецифических для печени. Активность этих ферментов в начальных стадиях воздействия невелика, однако при более выраженных формах гепатита активность их в сыворотке крови увеличивается. Изменения пигментного обмена имеют слабовыраженный характер и редко при начальных хронических формах приводят к клинически выраженной желтухе.

Наибольшую группу токсических поражений печени составляют поражения, вызванные приемом алкоголя в больших дозах, а также приемом суррогатов алкоголя. В последние годы решены принципиальные вопросы, касающиеся гепатотоксичности алкоголя. Известно, что около 85% этанола окисляются цитозольным ферментом алкогольдегидрогеназой желудка и печени до ацетальдегида. Ацетальдегид, в свою очередь, при помощи печеночного митохондриального фермента алкогольдегидрогеназы подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-СoА.

Различия в скорости элиминации алкоголя в значительной степени обусловлены генетическим полиморфизмом ферментных систем. 10–15% этанола метаболизируются в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума микросомальной этанолюкислительной системой, входящей в систему цитохром P450 2E1 и участвующей в метаболизме не только этанола, но и ряда лекарственных препаратов.

Значительную часть токсических эффектов этанола, таких как усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавление репарации ДНК, нарушение функции микротрубочек, образование комплексов



с белками, стимуляция продукции супероксида нейтрофилами, активация комплемента, стимуляция синтеза коллагена, обуславливает ацетальдегид.

Наиболее тяжелый гепатотоксический эффект ацетальдегида — нарушение функции важнейшего структурного компонента клеточных мембран — фосфолипидов, что ведет к повышению проницаемости мембран, нарушению трансмембранного транспорта, нарушению функционирования клеточных рецепторов и мембраносвязанных ферментов.

Морфологическим субстратом алкогольного поражения печени является жировая дистрофия (стеатоз печени), сначала во 2-й и 3-й зонах дольки, а затем и диффузно. При развернутой картине острого алкогольного гепатита гепатоциты находятся в стадии баллонной и жировой дистрофии. В той или иной степени выражены фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, лобулярная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с участками фокального некроза. При нарастании явлений фиброза формируется микронодулярный цирроз, нередко без признаков активного воспаления.

Лечение токсического поражения печени должно быть комплексным. На всех этапах необходимо устранить действие этиологического агента (отказаться от дальнейшего употребления алкоголя, прекратить прием препаратов, вызвавших патологические изменения в печени). На ранних этапах в сочетании с полноценной диетой этого достаточно для полного обратного развития процесса и восстановления печени.

Общие принципы лечения токсических гепатитов: детоксикация, заместительная терапия, назначение гепатопротекторов. Основными методами детоксикации организма являются плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемо- и энтеросорбция, переливание плазмозамещающих растворов, форсированный диурез (применяются по показаниям в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности).

При хроническом токсическом гепатите фармакологическое воздействие направлено на восстановление нарушенных обменных процессов в печени, обогащение гликогеном и обратное развитие жировой дистрофии. В легких случаях заболевания лекарственную терапию можно не проводить (само устранение этиологического фактора уже является методом этиопатогенетического лечения). Необходимо исключить тяжелый физический труд, интенсивную инсоляцию. Большое значение имеет пищевой рацион. Обычно из него исключают употребление спиртных напитков, копченостей, острых приправ и рекомендуют диетическое питание. Диету назначают для нормализации метаболизма в печени за счет сбалансированного поступления в организм белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ. Диета должна содержать адекватное количество белка из расчета 1 г на 1 кг массы тела; употребление жира ограничивается до 80–90 г, рекомендуются полиненасыщенные жирные кислоты растительного происхождения, содержащие линолевую и линоленовую кислоты; ограничиваются продукты с содержанием углеводов (до 300–400 г) и потребление поваренной соли. Пища должна быть богата витаминами группы В, С, Р.

В качестве медикаментозной терапии на всех этапах и при всех формах токсического поражения печени применяются гепатопротекторные препараты. Гепатопротекторы стабилизируют гомеостаз печеночной паренхимы, активизируют внутриклеточный обмен веществ и работу ферментных систем печени, подавляют перекисное окисление липидов и разрушение клеточных мембран, связывают свободные радикалы, стимулируют синтез белка и регенеративно-репаративные процессы.

Какому же гепатопротектору следует отдать предпочтение?

Применение «эссенциальных» фосфолипидов, являющихся высокоочищенным экстрактом бобов сои и основным компонентом клеточных мембран, восстанавливает целостность последних. Это приводит к нормализации функции мембран и повышению их текучести, активации мембранных ферментов и увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов, уменьшению активности цитохрома P450 2E1 и обратному развитию жировой дистрофии.

Из растительных гепатопротекторов чаще всего используют препараты расторопши пятнистой, содержащей силимарин. Силимарин представляет собой смесь флавоноидов — силибинина, силидианина и силикристина, получаемых из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.). Более 2000 лет в народной медицине использовали целебные качества расторопши пятнистой, и только в XX веке ученые раскрыли ее тайны, исследовав биохимический состав. Сегодня расторопша — одно из самых изученных растений, активные компоненты которого обладают гепатопротекторным свойством. Так, силимарин проявляет эффекты, препятствующие разрушению гепатоцитов.

Механизм действия силимарина сегодня хорошо изучен и обусловлен такими эффектами, как антиоксидантный, мембраностабилизирующий, антигепатотоксический.

Силимарин обладает способностью подавлять оксидативный стресс — он взаимодействует со свободными радикалами в печени, трансформируя их в менее токсичные соединения. В мембранах гепатоцитов осуществляются основные процессы биологической трансформации, поэтому стабилизация клеточных мембран, которая достигается благодаря биохимическому взаимодействию с силимарином, определяет нормализацию функции печени.

Антигепатотоксическое действие силимарина обусловлено его способностью конкурентно связываться с рецепторами к соответствующим токсинам в мембранах гепатоцитов. Известны также иммуномодулирующий, противовоспалительный, регенераторный эффекты силимарина.

Силибинин — один из основных активных компонентов силимарина. Это вещество стимулирует синтетические процессы в клетках печени, благодаря чему ускоряется регенерация ее клеток. Механизм защитного действия силибинина при алкогольных поражениях этого органа объясняется его способностью блокировать выработку ацетальдегида (токсичного промежуточного продукта, образующегося в процессе метаболизма этилового спирта), а также антиоксидантной активностью.



Это вещество препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотропных ядов: его применение в дозе 20–48 мг/кг массы тела в сутки показано в качестве антидотной терапии при отравлении бледной поганкой.

Несмотря на длительную историю использования расторопши в медицине, многогранные эффекты ее компонентов все еще изучаются. Среди недавних открытий — антифибротическое действие силибинина, выявленное в 2009 году.

Оптимальным препаратом, содержащим силимарин, является Карсил[®], поскольку благодаря высокому качеству сырья весь силимарин в нем представлен силибинином. Именно силибинин обладает наибольшим гепатопротекторным действием. Карсил[®] — универсальный гепатопротектор, обладающий антиоксидантным и холеретическим действием. Его можно назначать пациентам без предварительной диагностики состояния желчевыводящих путей и людям с удаленным желчным пузырем. К тому же, Карсил[®] может успешно применяться на фоне антибиотикотерапии (препараты с желчегонным действием уменьшают время присутствия в организме лекарств, элиминируемых в печени, и снижают их эффективность).

Недавно появилась новая форма препарата — Карсил[®] Форте, в котором действующее вещество — силимарин — содержится в высокой дозировке. В составе 1 капсулы содержится 163,6–225,0 мг сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, что эквивалентно 90 мг силимарина, определенного по силибинину методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (данный метод утвержден Европейской Фармакопеей).

Таким образом, благодаря столь разносторонним эффектам Карсил[®] Форте, содержащий 90 мг силимарина, обеспечивает надежную защиту печени. К тому же, препарат удобен в применении (1–2 капсулы 1 раз в день).

При токсических поражениях печени, сопровождающихся холестазом, целесообразно назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, что приводит к уменьшению в энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот (тем самым предупреждается их токсическое воздействие на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков), а также снижает аутоиммунность процесса (препараты урсофальк, урсосан, урсолизин, урсохол). Препараты применяются в дозе 10–15 мг/кг до разрешения холестаза, в дальнейшем показано длительное лечение в поддерживающих дозах.

Наряду с препаратами урсодезоксихолевой кислоты с хорошим клиническим эффектом может быть применен гептрал. Средняя доза гептрала в сутки составляет 1600 мг; так как эффект дозозависим, в некоторых тяжелых случаях допустимо назначение гептрала в суточной дозе 3200 мг.

При лечении токсических поражений печени патогенетически оправданным считается назначение препаратов аминокислот — основного структурного материала для синтеза белков клеточных мембран, рецепторов, ферментов, пептидных гормонов и других биологически активных соединений.

Оптимально сбалансированным препаратом по аминокислотному составу и количественному соотношению компонентов является цитрагенин — комбинация натуральных компонентов аргинина и бетаина в виде раствора для внутреннего применения в ампулах

по 10 мл. Аргинин — условно незаменимая аминокислота, которая участвует в процессе ядерного и цитоплазматического биосинтеза; играет важную роль в поддержании азотистого баланса, выведении избыточного азота, регуляции иммунологических реакций; является структурным компонентом ряда ферментов и гормонов.

Благодаря участию аргинина в нейтрализации аммиака повышается детоксикационная функция печени, уменьшается накопление лекарственных метаболитов в печени; благодаря участию аргинина в синтезе АТФ — накапливается энергия в тканях, усиливается регенерация в печени. Кроме того, аминокислота аргинин является основным субстратом или предшественником оксида азота — мощного эндогенного вазодилатора, поэтому аргинин оказывает антиоксидантное действие — уменьшается ПОЛ, улучшается микроциркуляция и увеличивается портальный кровоток, ускоряется выведение конечных токсинов. Такие эффекты аргинина позволяют применять его при заболеваниях печени и объясняют быстроту наступления клинических эффектов на фоне приема.

Таким образом, лечение пациентов с токсическим поражением печени является сложной клинической задачей. Успех в лечении зависит от правильного патогенетически обоснованного выбора протектора гепатоцитов, который сможет устранить основные виды расстройств функционирования печеночной клетки. Выбор препарата должен осуществляться в зависимости от ведущего клинического симптомокомплекса, от степени тяжести патологического процесса, с учетом психоэмоционального статуса больного. Так, при токсических гепатитах и нарушении целостности клеточной мембраны препаратом выбора могут быть эссенциальные фосфолипиды, цитрагенин; при синдроме холестаза — гептрал, урсодезоксихолевая кислота; при токсическом, в том числе лекарственном повреждении — карсил, хофитол. Естественно, в каждом случае терапия носит комплексный, индивидуально ориентированный характер. Вышеперечисленные препараты создают основу медикаментозной терапии токсических поражений печени в период обострения, а при наступлении ремиссии — обеспечивая ее стабильность.

При назначении лекарственной терапии необходимо помнить, что лекарственные препараты являются ксенобиотиками и подвергаются в большинстве случаев метаболизму в микросомальной системе патологически измененных гепатоцитов, создавая дополнительную нагрузку. Поэтому фармакотерапия должна быть строго обоснована.

Литература

1. Бугаева А. Медикаментозные токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Здоровье Украины. — 2008. — №19/1. — С. 26.
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Токсические (токсико-аллергические) гепатиты // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2009. — №2. — С. 29–30.
3. Попова Т.Н., Рахманова Т.И., Попов С.С. Медицинская энзимология: учеб. пособие. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского ГУ, 2008. — 63 с.
4. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Лабораторные тесты при заболеваниях человека. Справочник для врачей. — М.: Трида-Х, 2003. — 352 с.
5. Sethumadhavan S., Chinnakannu P. L-Carnitine and α -Lipoic Acid Improve Age-Associated Decline in Mitochondrial Respiratory Chain Activity of Rat Heart Muscle // J. Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. — 2006. — Vol. 6. — P. 650–659.

КАРСИЛ® – надасть печінці НОВИХ СИЛ!



- ✓ Надійний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення клітин печінки
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні захворювань печінки



Дорослі		
	Ураження печінки легкого та помірного ступеня	Тяжкі ураження печінки
Карсил®	1-2 таблетки 3 рази на добу	2-3 таблетки 3 рази на добу
Карсил® Форте	1 капсула 1-2 рази на добу	1 капсула 3 рази на добу

Діти		
	Ураження печінки легкого та помірного ступеня	Тяжкі ураження печінки
Карсил® з 5 років	3 мг/кг маси тіла, розділена на 2-3 прийоми	
Карсил® Форте з 12 років	1 капсула 1-2 рази на добу	1 капсула 3 рази на добу

Представництво АТ «Софарма» в Україні
просп. Московський, 9; 4 корпус,
2 пов., офіс 4-203, Київ, 04073
Тел.: (044) 351-13-69/-70
Факс: (044) 351-13-71





Гематологические осложнения цирроза печени

Среди многоликих проявлений циррозов печени (ЦП), которые включают развитие синдрома портальной гипертензии, асцита, спонтанного бактериального перитонита, печеночной энцефалопатии и печеночной недостаточности, выделяют также нарушения в системе гемостаза и цитопенические проявления, которые не всегда вовремя диагностируются и усугубляют степень тяжести хорошо известных осложнений заболевания.

Синдром коагулопатии при циррозе печени

Известно, что любое хроническое повреждение паренхимы печени сопровождается развитием патологических изменений в системе гемостаза, при этом клиническая выраженность коагулопатии коррелирует с вероятностью развития кровотечений различных локализаций и является маркером тяжести поражения ткани печени.

Механизмы формирования коагулопатии при ЦП сложны и многогранны, они включают в себя как уменьшение количества тромбоцитов, так и изменение каскада коагуляции, процессов фибринолиза. Именно коррекция этих нарушений лежит в основе медикаментозной терапии пациентов с острым кровотечением на фоне ЦП. Синдром коагулопатии клинически проявляется признаками острого кровотечения. Однако в большинстве случаев у пациентов с ЦП он протекает асимптомно или манифестирует «малыми» клиническими признаками — кровоподтеками или носовыми кровотечениями. Выраженность гемостатических нарушений у больных ЦП свидетельствует о тяжелом поражении печеночной паренхимы и является маркером летального исхода. Так, высокий риск развития кровотечения с последующим летальным исходом имеют пациенты с ЦП, у которых зафиксировано снижение уровня VII фактора свертываемости, уменьшение количества тромбоцитов, увеличение активности фибринолитических процессов [12].

Патофизиология. Паренхиматозные клетки печени продуцируют как факторы фибринолиза, так и факторы коагуляции. Ретикулоэндотелиальные клетки печени играют важную роль в удалении эндотоксинов,

деградации продуктов фибрина и других факторов, поддерживающих равновесие в системе гемостаза. Больным ЦП независимо от этиологии свойственны разнообразные нарушения в системе гемостаза. Наиболее часто диагностируют качественные и количественные изменения тромбоцитов, усиление процессов фибринолиза, дефицит факторов свертывания (табл. 1). Как правило, один и тот же больной с ЦП может иметь различные виды коагулопатии.

Таблица 1. Признаки коагулопатии у больных ЦП

Патология	Лабораторные данные
Тромбоцитопения и тромбоцитопатия	Число тромбоцитов меньше 80 000/μл Время кровотечения больше 9 минут Замедление агрегации тромбоцитов
Недостаток синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания	Удлиненное протромбиновое время Снижение концентрации VII фактора Концентрация VIII фактора не изменена
Дисфибриногенемия	Уровень фибриногена не изменен или снижен Увеличение продуктов деградации фибрина, D-димера Удлиненное тромбиновое время Удлиненное рептилазное* время

Примечание: *рептилаза — фермент, который обуславливает свертываемость фибриногена и используется для определения времени коагуляции крови.

Цирроз печени протекает с развитием качественных и количественных изменений тромбоцитов. Около 40% пациентов с ЦП имеют удлинение времени кровотечения более 10 минут и число тромбоцитов менее 100 000/μл. Выраженность тромбоцитопении нарастает при увеличении градации степени тяжести ЦП по шкале Child-Pugh, при этом снижение количества тромбоцитов менее 50 000/μл не является характерным. Уменьшение уровня тромбоцитов обусловлено, с одной стороны, увеличением их распада в селезенке на фоне портальной гипертензии и спленомегалии, с другой — разрушением тромбоцитов в ходе иммунологических реакций и уменьшением



синтеза тромбopoэтина в печени. Продолжительность жизни тромбоцитов у больных с ЦП снижена: у пациентов с числом тромбоцитов $46\ 000/\text{мм}^3$ и менее, активностью распада эритроцитов в селезенке от 43 до 54% длительность жизни тромбоцитов снижается от 9,3 до 6,5 дня [8].

Лица, страдающие ЦП, имеют высокое содержание в крови IgG, ассоциированного с тромбоцитами, концентрация которого возрастает в зависимости от тяжести заболевания. У больных ЦП вирусного генеза высокий уровень IgG, ассоциированного с тромбоцитами, и тромбоцитопению диагностируют у 41% HCV-инфицированных больных и у 19% — имеющих маркеры HBV-инфекции. Высокий процент иммунологической активности, направленной против тромбоцитов, объясняется способностью вируса HCV проникать в тромбоциты и реплицироваться в них. Снижение численности тромбоцитов связывают не только с их активным депонированием и разрушением, но и с уменьшением образования этих кровяных телец на фоне уменьшения синтеза тромбopoэтина (гормона, синтезируемого в ткани печени), регулирующего процессы формирования и созревания тромбоцитов в костном мозге [13].

Изменения функциональной активности тромбоцитов проявляются в нарушении процессов формирования агрегации и адгезии. Снижение скорости агрегации тромбоцитов обусловлено уменьшением уровня гликопротеина Ib на мембране тромбоцитов или нарушением сигнала трансдукции с тромбоцитов. Минимальную концентрацию гликопротеина Ib имеют пациенты с показателями времени кровотечения более 7 минут или перенесшие острое кровотечение [9].

Дисфибриногенемия у больных ЦП клинически проявляется активацией процессов фибринолиза и сопряжена с высоким риском развития гастроинтестинального кровотечения или кровотечения другой локализации. Механизмы развития этих изменений связаны с обменом фибринолитических белков между плазмой крови и асцитической жидкостью, которые регулируют фибринолитический потенциал плазмы и запуск фибринолитического каскада под действием эндотоксинов, вырабатываемых кишечными бактериями и поступившими в кровь. В большинстве случаев явления дисфибриногенемии прогрессируют и приводят к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Концентрация антитромбина III также имеет большое значение в формировании коагулопатии. Для больных ЦП характерен высокий уровень тромбина при низком содержании антитромбина III. Низкая концентрация антитромбина III (меньше $0,3\ \text{U}/\text{мл}$), отсутствие инактивации тромбина обуславливает наличие высокого риска диссеминированного внутрисосудистого свертывания [12].

Снижение функциональной активности паренхиматозных клеток печени у больных ЦП приводит к появлению и прогрессирующей нехватке витамин К-опосредованных факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X, протеин S и C). Витамин К является кофактором для печеночной карбоксилазы, модифицирующей (активирующей) факторы свертывания для соединения

с ионами кальция. Изучение фактора VII у пациентов с патологией печени, период полураспада которого колеблется от 4 до 7 часов, имеет наибольшее клиническое значение. Снижение концентрации VII фактора обуславливает прогрессирующее удлинение протромбинового времени, отражающего угнетение каскада коагуляции. Именно поэтому протромбиновое время является одним из стандартных компонентов шкалы Child-Pugh, которая используется для оценки тяжести ЦП и мониторинга состояния пациентов с острой патологией печени [12].

Диагностика. Течение ЦП ассоциируется с клиническими проявлениями коагулопатии. Отсутствие специфических симптомов, позволяющих диагностировать изменения системы гемостаза на ранней стадии, обуславливают необходимость проведения лабораторного исследования показателей коагулограммы у каждого пациента. Наиболее часто в клинической практике используется определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, частичного тромбопластинного времени. Определение этих показателей является обязательным у пациентов ЦП и должно проводиться всегда при подготовке к любому инвазивному вмешательству, в том числе биопсии печени.

Низкий уровень тромбоцитов ассоциирован с клинической манифестацией портальной гипертензии, включая асцит и спленомегалию. Снижение численности тромбоцитов до $70\ 000/\text{мм}^3$ обычно хорошо переносится пациентами и не приводит к удлинению времени кровотечения при условии отсутствия сопутствующей качественной патологии тромбоцитов. Необходимо исключить другие возможные причины тромбоцитопении, включая уменьшение их продукции, индуцированное падением активности тромбopoэтина или воздействием алкоголя, интерферона или других медикаментов при анализе истории болезни пациента или проведения пункции костного мозга. Секвестрация селезенки является диагнозом исключения, усиленный захват и разрушение тромбоцитов в селезенке может быть диагностирован при помощи методики, основанной на изучении распределения тромбоцитов, меченных индием трополоном-III. Уровень антитромбоцитарных антител (IgG, ассоциированный с тромбоцитами) обязательно должен быть определен у больных с ЦП вирусного (преимущественно HCV этиологии) или аутоиммунного генеза для оценки аутоиммунно-опосредованного разрушения тромбоцитов. Удлинение времени кровотечения может быть обусловлено нарушением функции тромбоцитов, тогда показано применение тестов с ристоцетином для исследования процессов агрегации тромбоцитов [2, 13].

Дисфибриногенемия определяется по показателям повышения продуктов деградации фибрина и D-димера. Уровень фибриногена у больных с ЦП может быть не изменен, а значения тромбинового и рептилазного времени удлинены. Увеличение концентрации как активатора, так и ингибитора тканевого плазминогена часто диагностируется у больных ЦП. У пациентов с компенсированным ЦП концентрация комплекса тромбин-антитромбин III обычно повышена [12].

Недостаток витамин К-зависимых факторов свертывания диагностируется по удлинению протромбинового



времени. Прямое измерение концентрации VII фактора является наиболее чувствительным методом — его содержание в сыворотке крови уменьшается на 60% при отсутствии патологических изменений протромбинового времени. VII фактор имеет короткий период полужизни, что затрудняет его непосредственное определение в крови, поэтому наиболее часто в клинической практике используют определение протромбинового времени. У больных с ЦП может быть выявлено уменьшение содержания и других витамин К-зависимых факторов свертывания — протеина С и протеина S [5].

Лечение коагулопатии при ЦП. Тактика ведения и лечения больных ЦП с синдромом коагулопатии зависит от степени тяжести и компенсации основного заболевания. При остром кровотечении или при планировании инвазивных исследований показано проведение urgentного гемостаза в наиболее короткие сроки. Наличие подтвержденного синдрома коагулопатии у больных ЦП высокой группы риска является показанием к рассмотрению вопроса о возможности проведения трансплантации печени и занесения пациента в лист ожидания донорского органа [12].

В urgentных состояниях удлинение времени кровотечения вследствие тромбоцитопении или тромбоцитопатии является показанием к введению тромбоцитарной массы. Введение десмопрессина также способствует нормализации времени кровотечения, уменьшению активированного частичного тромбопластинового времени параллельно с увеличением концентрации VII, XI и XII факторов свертывания [12, 13].

Явления тромбоцитопении, обусловленные портальной гипертензией и секвестрацией селезенки, могут быть нивелированы при уменьшении селезеночного кровотока на 40–60% при выполнении эмболизации селезеночных вен [4].

Несмотря на то, что проведение эмболизации селезеночных вен сопряжено с риском развития летального исхода в ранний послеоперационный период, данное оперативное вмешательство обеспечивает удлинение продолжительности жизни тромбоцитов и снижение индекса поступления тромбоцитов селезенка/печень. Эмболизация селезенки способствует уменьшению концентрации IgG, ассоциированного с тромбоцитами, подтверждая теорию о том, что уменьшение числа тромбоцитов обусловлено не только усилением их разрушения в селезенке, но и аутоиммунными механизмами. Показано, что эмболизация селезеночных вен снижает потребность в проведении трансплантации печени [4].

Предполагается, что проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования представляет собой новый метод коррекции чрезмерного разрушения тромбоцитов в селезенке, обусловленного портальной гипертензией [5].

Ретроспективный анализ историй болезни 23 пациентов продемонстрировал статически достоверное увеличение количества тромбоцитов на фоне уменьшения градиента портального давления на 12 мм рт.ст. после выполнения операции внутрипеченочного портосистемного шунтирования. Тем не менее, в широкомасштабных проспективных исследованиях не была доказана целесообразность проведения трансъюгулярного

внутрипеченочного портосистемного шунтирования с целью восстановления уровня тромбоцитов, поэтому данный метод в настоящее время не является методом выбора коррекции синдрома коагулопатии у пациентов с ЦП [5].

Коррекция дисфибриногенемии у больных ЦП остается серьезной проблемой. Наличие дисфибриногенемии у пациента с декомпенсированным ЦП ассоциируется с другими гематологическими нарушениями. В большинстве случаев терапия носит поддерживающий характер и направлена на минимизацию эффектов эндотоксинемии путем назначения антибиотиков с целью контроля роста кишечной микрофлоры, что опосредованно восстанавливает уровень тромбоцитов и факторов свертывания. Несмотря на неблагоприятный прогноз у больных с активированным процессом фибринолиза, в настоящее время отсутствуют результаты клинических исследований, которые бы подтвердили эффективность применения антифибринолитических препаратов у этой категории пациентов и позволили бы рекомендовать использование данных медикаментов при проведении трансплантации печени или для купирования интраоперационного кровотечения [5].

В случаях, когда удается диагностировать недостаток факторов свертывания, обусловленных снижением их синтеза в печени или в urgentных условиях, дефицит факторов свертывания нивелируется введением свежемороженой плазмы в количестве, необходимом для уменьшения протромбинового времени и контроля кровотечения. Применение свежемороженой плазмы более предпочтительно, чем введение специфического VII фактора, потому что именно синтетическая дисфункция у больных с ЦП обуславливает развитие всего клинического многообразия синдрома коагулопатии [5, 12].

Цитопенический синдром (гиперспленизм) у больных циррозом печени

Известно, что селезенка — лимфоидный орган, приспособленный для выполнения ряда гематологических функций. Эти функции у здоровых лиц не совсем ясны, хотя известно, что они включают лимфопоэз и выработку антител, кроветворение, фильтрацию, деструкцию дефектных или состарившихся эритроцитов, фагоцитоз и удаление корпускулярного материала и иммунных комплексов из крови, депонирование железа, фактора VIII и некоторых липидов, а также, возможно, выработку некоторых стимуляторов фагоцитарной активности типа тафтсина. У 75–85% больных ЦП диагностируют увеличенную селезенку (спленомегалия).

Спленомегалия часто сопровождается гиперспленизмом (цитопеническим синдромом), но такое сочетание не является обязательным. Цитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) может возникать и без выраженной спленомегалии.

Гиперспленизм — патологическое состояние, характеризующееся снижением количества форменных элементов в периферической крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения и их сочетание) вследствие их повышенного депонирования и разрушения в увеличенной селезенке. Гиперспленизм как вторичный процесс может развиваться при спленомегалии любой этиологии.



Главные гематологические признаки гиперспленизма связаны с нарушением таких функций селезенки, как фильтрация и депонирование клеток крови, а также с влиянием увеличения селезенки на состояние венозной системы органов брюшной полости. Конечно, секвестрация клеток крови в некоторых случаях имеет большое значение (при гигантской спленомегалии в селезенке может быть сосредоточено до 80% всего пула тромбоцитов и до 40% всей массы эритроцитов), но зачастую доминирующим механизмом анемии является увеличение кровотока через селезенку и портальные вены. Возникающая в результате этого гиперкинетическая портальная гипертензия сопровождается увеличением объема крови: у больных с частичной недостаточностью костного мозга возрастает объем плазмы крови, следствием чего является дилуционная анемия [1, 6].

В клинической практике следует дифференцировать гиперспленизм, сопровождающийся увеличением селезенки, от спленомегалии. Спленомегалия может протекать бессимптомно, иногда проявляться чувством тяжести в левом подреберье. Однако при наличии спленомегалии и явлений цитопении, когда в клинической картине отмечается развитие анемического и/или геморрагического синдрома, необходимо думать о развитии собственно гиперспленизма как одного из осложнений ЦП. Клинически снижение уровня гемоглобина приводит к общей слабости, повышенной утомляемости, снижению толерантности к физической нагрузке, одышке. Пациентов беспокоят головокружения, головная боль, мелькание «мушек» перед глазами. Анемия ухудшает энергетическое обеспечение работы головного мозга с развитием когнитивной дисфункции, что реализуется в снижении качества жизни. Явления геморрагического синдрома развиваются при уровне тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$. При этом могут наблюдаться геморрагии на коже и слизистой оболочке, носовые, маточные кровотечения, кровотечения из десен. Частые инфекционные осложнения при ЦП проявляются развитием язвенно-некротической ангины, бронхита, пневмонии, отита, гайморита, синусита и других гнойных заболеваний, сепсиса, тяжелых осложнений вирусного и грибкового генеза. В то же время, связи между уровнем лейкоцитов и частотой инфекционных осложнений при ЦП не выявлено [1, 2].

Интенсивность периферической цитопении (гиперспленизма) при ЦП коррелирует с величиной внутриселезеночного давления, т.е. степенью портальной гипертензии. Быстрое прогрессирование цитопении указывает на риск пищеводно-желудочного кровотечения.

Диагностика гиперспленизма или цитопенического синдрома основана на периферическом анализе крови, в котором выявляется анемия, чаще нормоцитарная или макроцитарная (после повторных кровотечений — гипохромная микроцитарная с умеренным ретикулоцитозом), лейкопения с нейтропенией и/или лимфоцитопенией, тромбоцитопения. В костномозговом пунктате может наблюдаться компенсаторная гиперплазия с преобладанием незрелых предшественников эритроцитов и тромбоцитов.

Существует большой спектр причин спленомегалии, которые классифицируются по основному патогенетическому механизму, связанному с функциями селезенки

в организме, знание которых позволяет своевременно и правильно проводить дифференциальный диагноз (табл. 2) [5].

Таблица 2. Причины развития спленомегалии

	Гиперфункция	Инфильтрация
	Удаление дефектных эритроцитов Сфероцитоз Талассемия Гемоглобинопатии Алиментарные анемии Ранняя серповидноклеточная анемия Иммунная гиперплазия Ответ на инфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую, паразитарную) Мононуклеоз ВИЧ Вирусные гепатиты Подострые бактериальные эндокардиты Бактериальная септицемия Абсцесс селезенки Брюшной тиф Бруцеллез Лептоспироз Туберкулез Гистоплазмоз Малярия Лейшманиоз Трипаносомоз Эрихиоз Расстройства иммунорегуляции Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Сывороточная болезнь Аутоиммунная гемолитическая анемия Иммунная тромбоцитопения Саркоидоз Аллергические реакции Экстрамедуллярный гемопоэз Миелофиброз Опухолевая инфильтрация костного мозга Лейкемии Радиационное поражение костного мозга Токсины	Метаболические заболевания Болезнь Гоше Болезнь Нимана-Пика Синдром Гурлера и другие мукополисахаридозы Амилоидоз Болезнь Танжера Доброкачественная и злокачественная инфильтрация Лейкемии (острые, хронические, лимфоидные и миелоидные) Лимфомы (Ходжкинская и неходжкинские) Миелопролиферативные расстройства Метастатические опухоли (чаще всего меланомы) Гистиоцитоз X Гемангиома Лимфангиома Цисты селезенки Гамартомы Эозинофильная гранулема
	Аномалии кровотока Органическая недостаточность Цирроз печени Застойная сердечная недостаточность Патология сосудов Обструкция печеночной вены Обструкция воротной вены Синдром Бадда-Киари Обструкция селезеночной вены Инфекции Шистосомоз печени Эхинококкоз печени	

Развитию спленомегалии способствует гиперфункция, инфильтрация и аномалии кровотока в ней. При ЦП и внепеченочных формах портальной гипертензии увеличение селезенки чаще всего наблюдается вследствие венозного застоя.



Наряду с ЦП увеличение селезенки может наблюдаться при тромбозе портальной артерии, синдроме Бадда—Киари и других экстрагепатических заболеваниях, обусловленных нарушением кровообращения. Тромбоз вен селезенки, развитие которого иногда наблюдается после панкреатита или как тромбоэмболическое осложнение у пациентов с солидными опухолями или миелопролиферативным синдромом, также приводит к развитию спленомегалии. Кроме того, застойная спленомегалия является результатом венозного застоя при правожелудочковой сердечной недостаточности и констриктивного перикардита.

Увеличение селезенки может наблюдаться при гиперфункции ретикулоэндотелиальной или иммунной системы, когда селезенка усиленно выполняет фильтрационную, фагоцитарную и иммунную функции: при инфекциях, заболеваниях иммунной системы, талассемии, наследственном сфероцитозе (повышенная деструкция эритроцитов).

Еще одной из причин спленомегалии является инфильтрация селезенки аномальными клетками при миелопролиферативных и неопластических заболеваниях, таких как хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфолейкоз, острый лейкоз, полицитемия, лимфомы, лимфогранулематоз, остеомиелосклероз, метастатический рак.

Активация экстрамедуллярного гемопоэза и другие причины спленомегалии, например дефекты развития, травмы селезенки с разрывом и субкапсулярной гематомой, кисты, абсцессы, тромбоэмболии, гемангиомы, встречаются реже.

Если при объективном обследовании выявляются желтушность слизистой оболочки и кожного покрова, печеночные знаки, увеличение и уплотнение печени, асцит, признаки развития абдоминально-торакального коллатерального кровообращения, — можно предположить печеночный генез спленомегалии.

Подтвердить наличие спленомегалии позволяют инструментальные методы диагностики — обзорная рентгенография органов брюшной полости (позволяет косвенно судить об увеличении размеров селезенки по характеру смещения смежных органов), ультразвуковое доплеровское исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, с помощью которых устанавливаются точные размеры и характер поражения селезенки. В некоторых случаях для уточнения генеза спленомегалии применяются ангиографические методы: ангиография сосудов селезенки, портография, спленопортография.

Учитывая коморбидность современного пациента с ЦП, важным является понимание причин, способных вызвать цитопенический синдром.

Среди ведущих факторов развития анемии у больных ЦП выделяют супрессивное действие вирусов гепатита В, С, Д и алкоголя на эритроидный росток костного мозга, что является доказанным фактом. В частности, супрессивные эффекты вирусов гепатита В и С на предшественники эритропоэза не зависят от наличия ЦП и могут проявляться развитием апластической анемии. В то же время, повышенный распад эритроцитов в увеличенной селезенке может не иметь существенного значения в развитии анемии при ЦП. Об этом свидетельствует незначительное влияние спленэк-

томии и портальной декомпрессии на уровень эритроцитов в крови у больных ЦП [4, 14].

Патогенетические механизмы развития лейкопении при ЦП продолжают оставаться предметом дискуссий. Считается, что основную роль в этом процессе играет снижение продукции, а не повышенный распад лейкоцитов. Это подтверждает позитивное влияние использования гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора для коррекции нейтропении, что не сопровождается повышением накопления лейкоцитов в селезенке. Есть данные о миелосупрессивном влиянии вирусов гепатита В и С на предшественники лейкопоэза [5].

На развитие тромбоцитопении при ЦП, наряду с гиперспленизмом, миелосупрессивным действием вирусной инфекции и этанола, особое влияние оказывает снижение продукции печенью ростковых факторов, в частности тромбопоэтина. Об этом свидетельствует значительное повышение уровня тромбопоэтина в крови после успешной трансплантации печени, что сопровождается нормализацией числа тромбоцитов [8].

Лечение цитопенического синдрома. Среди медикаментозных методов коррекции цитопенического синдрома эффективна терапия рекомбинантными гемопоэтическими факторами роста.

Длительное время методом выбора лечения анемического синдрома являлось проведение гемотрансфузий. Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) с целью коррекции анемии позволило изменить тактику лечения анемического синдрома. Рекомбинантный эритропоэтин является гормоном роста и оказывает анаболическое действие, что важно у больных с повышенным катаболизмом [3, 6, 14].

В норме секреция эритропоэтина и эритропоэз находятся в сбалансированном состоянии, поддерживающем равенство между продукцией и гибелью эритроцитов. При нормальных физиологических условиях в костном мозге до полноценных эритроцитов, выходящих в кровяное русло, доживают 95% клеток. Это явление определяется термином «эффективный эритропоэз». Его можно оценить по данным утилизации железа в эритроблестах, по числу ретикулоцитов и по сроку жизни эритроцитов. От 3 до 7% эритроидных клеток разрушаются в костном мозге или выходят в кровоток, не достигнув полного созревания. Этот феномен обеспечивает равновесие в системе эритрона и характеризуется как неэффективный эритропоэз. Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов также имеет определенное значение в патогенезе анемии. Продолжительность жизни эритроцита в норме составляет 120 дней, а при ЦП — снижается почти в 2 раза [7].

Еще одним аргументом, оправдывающим назначение рЭПО у больных ЦП, независимо от этиологии, является наличие у них неблагоприятного влияния цитокинов — межклеточных белков-посредников на метаболизм железа за счет формирования ретикулоэндотелиального блока железа, т.е. нарушения процесса фагоцитоза гибнущих эритроцитов ретикулоэндотелиальными клетками разных органов и повторной утилизации различных фрагментов молекулы гемоглобина. Известно, что в норме железо поступает в кровяное русло, захватывается трансферрином плазмы и переносится в костный мозг, где осуществляется



синтез гемоглобина. При аномально высоких концентрациях цитокинов у больных ЦП происходит задержка железа в ретикулоэндотелиальных клетках и, следовательно, снижение количества железа, доступного для связывания с трансферрином [7].

Независимо от причины возникновения анемии уменьшение количества гемоглобина существенно снижает качество жизни больных ЦП и является неблагоприятным прогностическим признаком. Переливание крови является традиционным методом лечения анемии данной категории больных, связанным с повышенным риском инфекции, и имеет определенные недостатки, обусловленные ограниченными резервами банков крови. Альтернативным методом лечения анемии при ЦП считается терапия рЭПО (эпоэтином- α , эпоэтином- β). Препаратом эпоэтина- α является «Эпрекс» («Janssen-Cilag»); препаратом эпоэтина- β — «Рекормон» («F. Hoffmann-La Roche», произведено «Roche Diagnostics GmbH»). Рекормон назначается подкожно начальным курсом в дозировке 40 МЕ/кг 3 раза в неделю и далее поддерживающим курсом в течение не менее месяца в дозировке 20 МЕ/кг 3 раза в неделю. Препараты эритропоэтинов обычно переносятся хорошо, однако нельзя забывать о риске развития красно-клеточной аплазии костного мозга, когда после первоначального роста гемоглобина вновь наблюдается его депрессия, причиной которой является образование антиэритропоэтиновых антител. Это явление впервые было описано у больных с хронической почечной недостаточностью и в настоящее время описывается все чаще. Лечение данного осложнения заключается в отмене эритропоэтинов и проведении гемотрансфузий [13].

Для коррекции нейтропении используется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: филграстим (препарат «Нейпоген», «F. Hoffmann-La Roche», Швейцария) в дозировке 300 мкг 3 раза в неделю и ленограстим (препарат «Граноцит» — «Sanofi-Aventis Group», Франция).

Препарат негликозилированного рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора — филграстим представляет собой высокоочищенный негликозилированный белок, состоящий из 175 аминокислот. Вырабатывается лабораторным штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор является основным гемопоэтическим фактором роста, который обеспечивает пролиферацию, дифференцировку и терминальное созревание предшественников нейтрофильных гранулоцитов, а также стимулирует разнообразные функции зрелых нейтрофилов и увеличивает продолжительность их жизни [8, 9].

В последние годы разработана пегилированная форма филграстима — пегфилграстим, позволяющая улучшить фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата.

Имеются сообщения о коррекцию тромбоцитопении с использованием перорального фактора роста тромбоцитов, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов путем активации рецептора тромбопоэтина — препарат «Элтромбопаг» («GlaxoSmithKline», Великобритания). Отмечено, что наилучшие результаты наблюдаются при применении

дозы 75 мг в сутки (90% частота повышения уровня тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) в течение 28 дней применения [10, 11].

На сегодняшний день единственным доказанным методом, позволяющим добиться коррекции синдрома цитопении при ЦП, остается трансплантация печени.

В заключении хотелось бы отметить, что, несмотря на существенный прогресс в понимании сущности гематологических осложнений ЦП и новые подходы ведения этой категории пациентов, актуальной остается проблема ранней диагностики и своевременного лечения цитопенического и коагулопатического синдромов. Это обусловлено, прежде всего, высокой стоимостью диагностических тестов, необходимых для установления нарушений в системе гемостаза, а также рекомбинантных гемопоэтических факторов роста, так как их производство связано со сложным технологическим процессом, включающим этапы биосинтеза, очистки и контроля качества препаратов. Тем не менее, дальнейший прогресс в изучении механизмов развития гематологических осложнений ЦП и их точный лабораторный диагноз будут способствовать переходу от эмпирического назначения рекомбинантных гемопоэтических факторов роста к строго обоснованному, рациональному лечению, воздействующему одновременно на разные патогенетические звенья, способствующему улучшению качества и продолжительности жизни. А это позволит в ближайшем будущем разработать критерии прогноза положительного ответа на лечение и выделить приоритетные группы больных ЦП с наилучшим прогнозом в отношении ответа на терапию.

Литература

1. Ashraf S., Naeem S. Frequency of Hypersplenism in Chronic Liver Disease Patients Presenting with Pancytopenia // Special edition annals. — 2010. — Vol. 16, №1. — P. 108–110.
2. Bolognesi M., Boscatto N. Spleen and liver cirrhosis. Relationship between splenic enlargement and portal hypertension in patients with Cirrhosis. In: New developments in liver cirrhosis research / Chen T.M. ed. — NY, 2006. — P. 49–68.
3. Clinical Policy Bulletin: Erythropoiesis Stimulating Agents. — Available at: http://www.aetna.com/healthcareprofessionals/policies-guidelines/medical_clinical_policy_bulletins.html. Accessed February 13, 2010.
4. Guralnik V., Schaffler A., Scholmerich J. et al. Hypersplenism successfully treated by partial splenic arterial embolisation in a patient with liver cirrhosis // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2008. — Vol. 133. — P. 1893–1896.
5. Hoffbrand A.V., Moss P.A., Pettit J.E. Haematological changes in systemic diseases // Essential Haematology. — Massachusetts USA: Blackwell, 2006. — P. 325–326.
6. Kalambokis G., Tsianos E.V. Endotoxaemia in the pathogenesis of cytopenias in liver cirrhosis. Could oral antibiotics raise blood counts? // Med. Hypoth. — 2011. — Vol. 76 (1). — P. 105–109.
7. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. — Available at: http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemiaUP/index.htm. Accessed February 13, 2010.
8. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors // Blood. — 2007. — Vol. 109. — P. 4607–4616.
9. Lebrech D., Vinel J.P., Dupas J.L. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 403–410.
10. Jenkins J.M., Williams D., Dend Y. et al. Phase I clinical study of eltrombopag, an oral, non-peptide thrombopoietin receptor agonist // Blood. — 2007. — Vol. 109. — P. 4739–4741.

Полный список литературы, включающий 14 пунктов, находится в редакции.



Оценка варикозного давления при непрерывной неинвазивной эндоскопической регистрации: контролируемая плацебо оценка действия терлипрессина и октреотида

В настоящее время существует большое количество клинических исследований, в которых оценивается степень портальной гипертензии и эффективность воздействия фармакологических препаратов на портальное давление. До настоящего времени в большинстве случаев применялся метод измерения градиента венозного давления в печени (ГВДП). Для возникновения кровотечения из варикозно расширенных вен значение ГВДП должно быть более 12 мм рт.ст., хотя прямой зависимости между значением ГВДП и риском варикозного кровотечения не наблюдается [1]. Последние исследования подтверждают, что варикозное давление (ВД) намного больше связано с риском кровотечения, чем ГВДП [2], а риск возникновения повторного кровотечения на ранних стадиях после кровотечения из варикозно расширенных вен является наиболее высоким у пациентов, у которых не отмечалось значительного понижения ВД [3]. Более того, уменьшение ГВДП может вызвать заниженную оценку эффективности лекарственного препарата на ВД [4]. Как следствие этого, необходимо уделять больше внимания прямому определению эффективности воздействия фармакологических препаратов на ВД.

ВД может быть измерено при помощи метода пункции тонкой иглой. Однако поскольку использование этого метода не рекомендовано для пациентов, получающих склерозирующую терапию, он имеет ограниченное применение. Измерение ВД при помощи полусферического пневматического тонометра дает высокоточные результаты в острых случаях [5]. Поскольку такая методика является неинвазивной, она может применяться для всех пациентов. Оценка воздействия лекарственного препарата на ВД обычно определяется путем повторяющихся измерений при острых состояниях. Однако такая регистрация ВД может быть затруднена из-за возникновения спонтанных или вызывающих отеки сокращений пищевода. Более того, прерывистые измерения даже при острых состояниях могут привести к упущению резких изменений ВД [6].

Оценка эффективности терлипрессина при лечении острых кровотечений при варикозном расширении вен была проведена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [7–9]. В соответствии с результатами этих клинических исследований было отмечено снижение ВД, которое измерялось методом пункции тонкой иглой [10]. В последнее время для лечения кровотечения из варикозно расширенных вен получил распространение октреотид — синтетический аналог соматостатина пролонгированного действия. Однако оценка воздействия октреотида на портальное давление у пациентов с циррозом печени значительно отличалась в различных исследованиях [11–14]. Более того, после назначения октреотида отмечалось повышение внутрисосудистого давления при варикозе [15]. Таким образом, целью данного исследования стал пересмотр данных об эффективности воздействия октреотида и терлипрессина при помощи плацебо-контролируемого исследования ВД в течение длительного периода времени. С этой целью авторы постоянно записывали показатели ВД, которые определяли при помощи неинвазивного тонометра варикозного давления.

Материалы и методы исследования

Тридцать пациентов, у которых постоянно делались замеры ВД на протяжении как минимум одной минуты, были вслепую распределены на 2 группы: те, кто принимал терлипрессин в дозе 2 мг, и те, кому был назначен октреотид 50 мкг. Для медицинских исследователей идентичность инъекций оставалась неизвестной. Распределение по группам проводилось при помощи запечатанных конвертов. Для окончательного анализа трое пациентов были исключены до вскрытия кода, поскольку у них значения показателей давления были неудовлетворительными на протяжении значительного периода времени. В окончательной группе исследования среди пациентов было 17 мужчин и 10 женщин; их возраст варьировал от 25 до 72 лет со средним показателем — 59 лет. У всех пациентов был цирроз печени; по классификации Чайлд-Пью 11 пациентов были определены

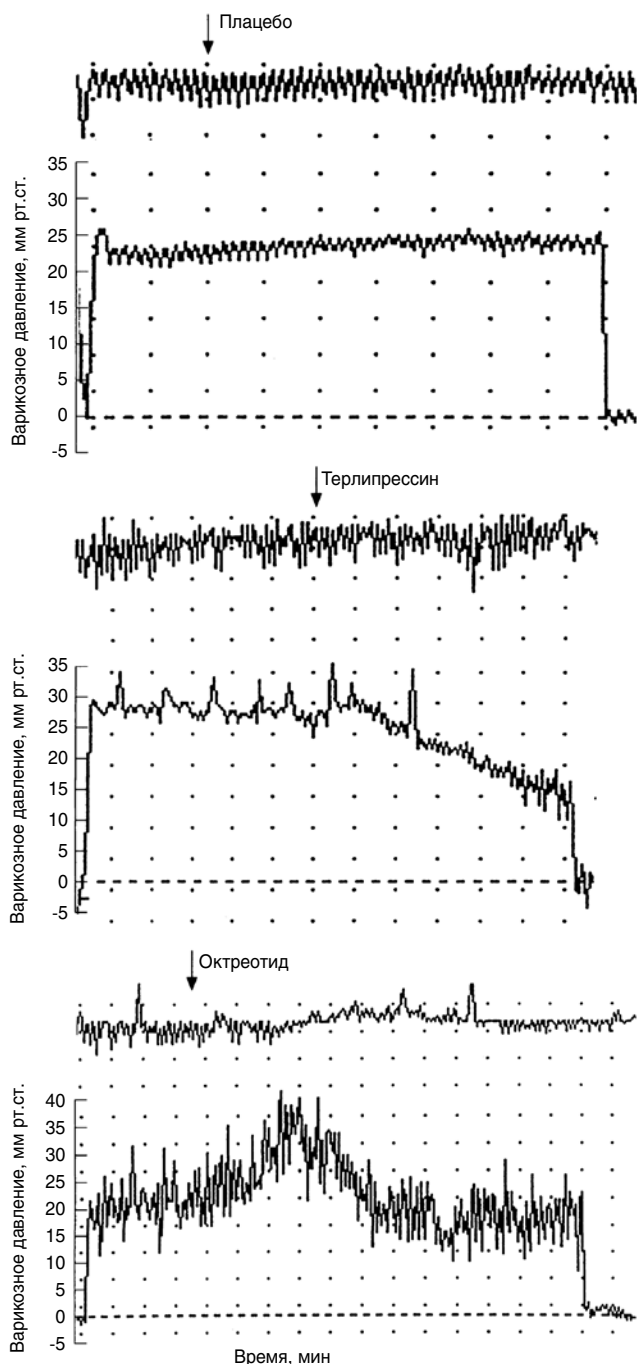


Рис. 1. Длительная фиксация ВД при помощи пневматического тонометра после внутривенного введения болюса изотонического раствора натрия хлорида (верхняя часть), терлипрессина в дозе 2 мг (средняя часть) и октреотида в дозе 50 мкг (нижняя часть)

в класс А, 7 — в класс В, 9 — в класс С. Никто из пациентов до этого не получал склерозирующую терапию.

Измерения ВД производились при эндоскопии при помощи использования описанного выше неинвазивного метода (Varipress, Labotron, г. Барселона, Испания) [16]. В настоящем исследовании авторы использовали адаптированный маленький полусферический пневматический тонометр с внешним диаметром 6 мм (7,5 мм с резиновым кольцом) и мерительной поверхностью 4,5 мм, которая была прикреплена к дистальному концу эндоскопа. Тонометр имел маленькую

камеру, перекрытую резиновой мембраной, которая находилась под воздействием постоянного потока азота. При взаимодействии с варикозно расширенным сосудом давление, необходимое для срабатывания тонометра, было равным давлению внутри варикозно расширенного сосуда. Система Varipress была подсоединена к датчику давления (Novotrans, Medex), и значения величины давления постоянно записывались на полиграфе ПК (Synetics Medical, г. Стокгольм, Швеция). Система выверялась перед каждым измерением при помощи использования искусственного варикозно расширенного сосуда; последний представлял собой водяной столб в трубке U-образной формы диаметром 15 мм, покрытый резиновой мембраной толщиной 75 мкм. Давление на эту резиновую мембрану варьировали путем изменения высоты водяного столба на другом конце сосуда. Тонометр имел устойчивую частоту движения и мог достигать значения 30 мм рт.ст. меньше, чем за 0,5 секунды. Значения люминального давления пищевода синхронно записывались при помощи водяной перфузионной системы, которая присоединялась к внешней поверхности эндоскопа с помощью катетера. Эта система калибровалась путем поднятия трубки на разную высоту.

После назначения скополамина, вводимого внутривенно, и в момент, когда камерное давление в свободном положении достигало своего основного и постоянного уровня, тонометр аккуратно приводился во взаимодействие с варикозно расширенным сосудом. Перед и после каждого применения не допускалась воздушная инсуффляция пищевода. Сила взаимодействия увеличивалась, и регистрация ВД считалась удовлетворительной, когда при отсутствии ярко выраженных люминальных сокращений распознавались стабильные и яркие колебания, наложенные на дыхательный цикл (рис. 1).

Камерное давление рассчитывалось как среднее значение между записанными верхним и нижним колебаниями. ВД выражалось как разница между внутрисосудистым (капсульное давление) и внутрипросветным давлением (ВПД) пищевода, которое выражало градиент пристеночного давления варикозно расширенных вен. Этот показатель обеспечивал лучшую оценку возникновения риска кровотечения, чем просто абсолютное значение интраваскулярного давления [17]. Давление, необходимое для срабатывания тонометра в то время, когда он не находился во взаимодействии ни с какой структурой, регистрировалось как люминальное давление пищевода, и в качестве нулевой точки использовалось среднее значение между верхним и нижним колебанием. Средний показатель люминального давления пищевода в сравнении с атмосферным давлением составлял 2,9 мм рт.ст. (диапазон 0,0–6,3) в 50 последовательных измерениях, которые были ранее проведены в нашей лаборатории.

Изменения значений показателя люминального давления пищевода могут влиять на регистрацию ВД. Влияние изменения люминального давления изучались раньше, до проведения настоящего исследования, *in vitro* путем иммерсии системы искусственного варикозно расширенного сосуда, как было описано ранее, на различную глубину в водяную ванну. Камера приводилась

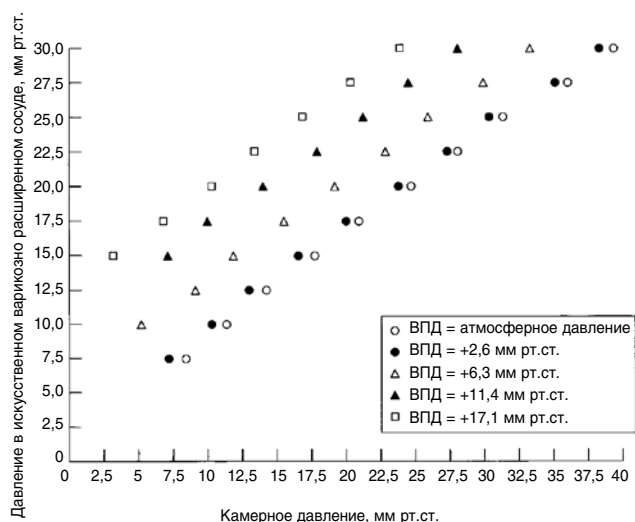


Рис. 2. Процессы изменения ВПД пищевода на записи

во взаимодействие с системой искусственного варикозно расширенного сосуда под водой. Результаты представлены на рисунке 2. Изменения ВПД в этом эксперименте *in vitro* имитируются при помощи погружения системы искусственного варикозно расширенного сосуда в водяную ванну на различную глубину (от 2,6 до 17,1 мм рт.ст.). Давление в искусственном сосуде изменяли путем увеличения водяного столба в питательной трубке (с 7,5 до 30 мм рт.ст.). Данные камерного давления были получены при помощи воздействия тонометра на искусственный расширенный сосуд под водой. Когда давление в системе искусственного варикозно расширенного сосуда поддерживалось на постоянном уровне, тонометр (камерное давление) фиксировал поступательное уменьшение значений, в то время как имитируемое ВПД увеличивалось. При значении люминального давления пищевода в 2,4 мм рт.ст. величина камерного давления становилась значимой оценкой для давления внутри варикозно расширенного сосуда. Необходимо отметить, что при уровне давления внутри варикозно расширенного сосуда более 20 мм рт.ст. давление в камере вызывало завышение значения внутрисосудистого давления.

Высокое люминальное давление пищевода, создаваемое в этом исследовании *in vitro* при помощи воды в ванне, привело бы к тому, что значение камерного давления занизило показатель давления внутри варикозно расширенного сосуда. Однако при показателях люминального давления пищевода в 2–4 мм рт.ст. величина камерного давления являлась значимой оценкой давления внутри варикозно расширенного сосуда. В отличие от этого, люминальные сокращения, передаваемые камере, могут искусственно завышать значения ВД. По этой второй причине данные регистрации люминальных сокращений пищевода фиксировались параллельно при помощи другой трубки, и регистрация ВД проводилась в течение долгого периода времени вплоть до получения стабильных данных.

Воздействовать камерой на боковую сторону варикозно расширенного сосуда необходимо очень легко, чтобы избежать соскальзывания камеры в процессе дыхания. Оптимальные кривые получались в случаях, когда вены

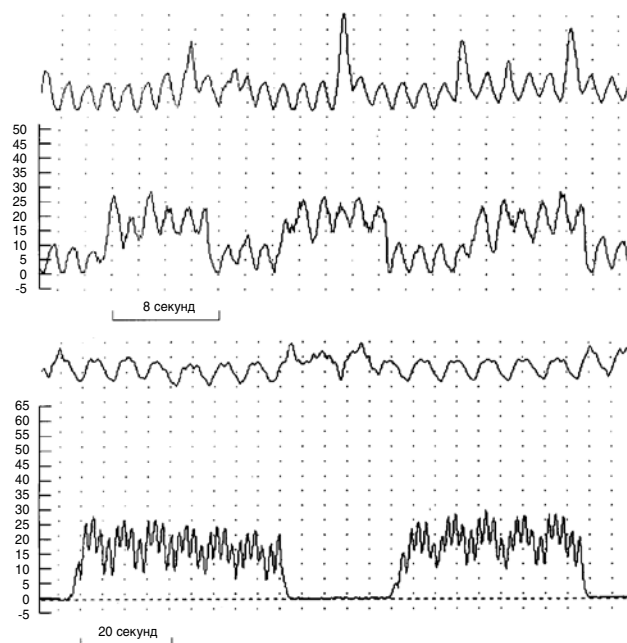


Рис. 3. Форма кривой ВД вблизи кардиального отдела желудка (вверху) и вблизи дуги аорты (внизу). Параллельно записывалось ВПД пищевода (верхняя кривая)

могли покрывать камеру полностью. При расширенных венах диаметром менее 5 мм не было такого хорошего контакта между камерой и варикозно расширенными сосудом, что, в свою очередь, позволяло несжатым окружающим тканям влиять на показатели измерения камерного давления. Форма кривых зависела от расположения тонометра в пищеводе. Показатели измерений варикозного давления, которые были проведены вблизи кардиального отдела желудка, характеризовались явными и медленными колебаниями, подобными тем, которые были зарегистрированы в канале пищевода (рис. 3). Показатели давления, зафиксированные вблизи дуги аорты, характеризовались высокими и резкими колебаниями, которые не фиксировались катетером пищевода; они были вызваны пульсациями, передаваемыми большими артериальными сосудами. Из-за этих свойств окружающих объектов такие показатели должны быть исключены. Внезапное и сильное воздействие вызывает резкое увеличение давления выше отметки 50 мм рт.ст. и обычно приводит к сокращению пищевода. Однако показатели измерения давления, проведенного во время эндоскопии, могут быть искажены вследствие множественных помех даже после назначения скополамина. От них необходимо избавиться путем повторения измерений на том же самом расширенном сосуде. Необходимо получить, по крайней мере, четыре или пять удовлетворительных результатов регистрации данных. Таким образом, этот метод фиксации данных является менее подходящим для исследования быстрого воздействия лекарственных препаратов на ВД. Для разрешения этой проблемы в настоящем исследовании камера взаимодействовала с тем же самым участком варикозно расширенного сосуда на протяжении как минимум 4 минут после болюсного применения препарата, который был объектом исследования.

Статистический анализ. Для оценки изменения давления во времени был проведен односторонний дисперсионный анализ повторяющихся измерений.



Ковариационный анализ проводился в каждой временной точке с учетом базового значения давления.

Результаты исследования

Три пациента (один — в группе плацебо и два — в группе терлипрессина) были исключены из исследования из-за сильных сокращений пищевода ($n=1$) или по причине того, что взаимодействие камеры с варикозно расширенным сосудом было утрачено до окончания минимального регистрационного периода времени, длительностью 4 минуты ($n=2$). В таблице приводятся клинические и эндоскопические характеристики окончательной группы пациентов, состоящей из 9 человек, принимавших плацебо, 8 человек — терлипрессин и 10 пациентов — октреотид. Значительной разницы между тремя группами по полу, возрасту, этиологии заболеваний печени, ее функционированию, размерам и виду варикозно расширенных сосудов, а также базовому значению давления зафиксировано не было.

Таблица. Клинические и эндоскопические характеристики участников исследования

Показатель	Изотонический раствор хлорида натрия ($n=9$)	Терлипрессин ($n=8$)	Октреотид ($n=10$)
Средний возраст, лет	61 (14)	59 (8)	58 (17)
Пол, муж/жен	6/3	6/2	5/5
Этиология портальной гипертензии, n			
После гепатита В, С	2	2	1
Криптогенная	5	1	1
Алкоголизм	1	3	3
Другие причины	1	1	2
Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)	0	1	3
Классификация по Чайлд-Пью	9 (3)	9 (3)	7 (2)
Размер варикозно расширенных сосудов, мм	7 (1)	7 (2)	8 (1)
Наличие меток красного цвета, n	5	4	5
Базовое значение варикозного давления, мм рт.ст.	19–2 (6–6)	21–4 (6–6)	22–6 (3–7)

На рисунке 1 представлены данные измерений варикозного давления и люминального давления пищевода во время приема различных препаратов. В верхней части рисунка показано воздействие плацебо, в средней части — влияние болюсной инъекции терлипрессина в дозировке 2 мг и в нижней части — один из нескольких графиков после болюсной инъекции октреотида в дозировке 50 мкг.

На рисунке 4 показаны значения ВД для каждого пациента в дебюте и в течение 8-минутного периода после приема плацебо, терлипрессина или октреотида.

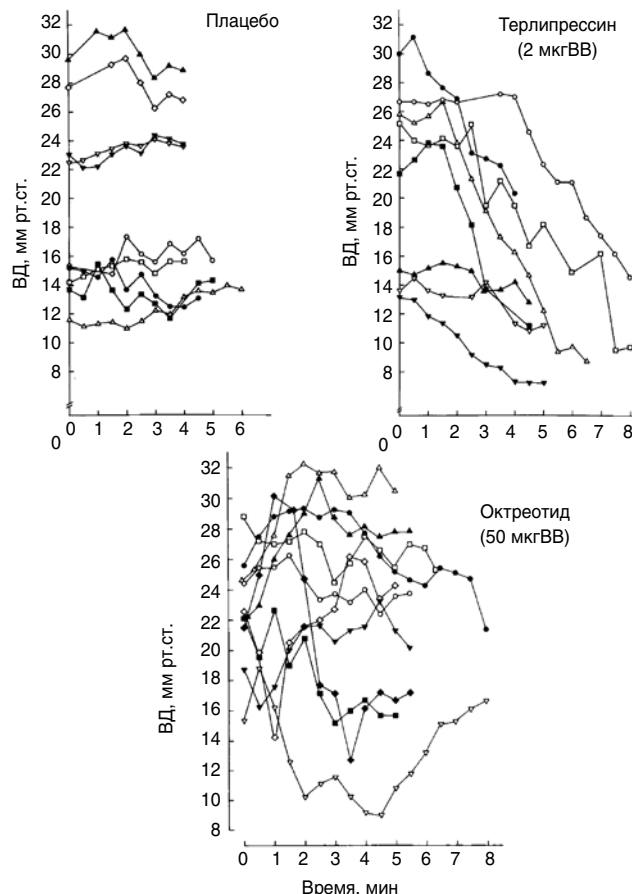


Рис. 4. Значения ВД, измеренного у разных пациентов после внутривенного принятия плацебо, терлипрессина или октреотида

В отличие от группы плацебо в группе, принимавшей терлипрессин, было отмечено общее снижение уровня ВД, однако эта тенденция не была очевидной для двух пациентов, у которых базовое значение ВД было довольно низким. Изменения значений после приема октреотида были разными. У четырех пациентов было отмечено уменьшение давления, а у двух пациентов снижение произошло после начального небольшого повышения давления; однако у пяти человек наблюдалось повышение давления, причем у двух — оно произошло после уменьшения, зафиксированного в начале; еще у одного участника исследования не было зафиксировано никаких значительных изменений. Фактически, у 7 пациентов из десяти было зафиксировано временное увеличение ВД в течение регистрационного периода после приема октреотида.

У пациентов, проходивших лечение терлипрессином, было зафиксировано значительное снижение ВД после двух минут, в дальнейшем это снижение продолжалось. В группах плацебо и октреотида не было зафиксировано никаких значительных изменений давления. Изменения давления (среднее значение — стандартная ошибка среднего) после приема терлипрессина, октреотида и плацебо за 4 минуты составляли -27% (7), -1% (7) и -2% (4) соответственно (рис. 5). Ни в одной из групп не было выявлено корреляции изменений давления с величиной базального давления. Болюсный прием препаратов не вызывал никаких осложнений. Однако у одного пациента

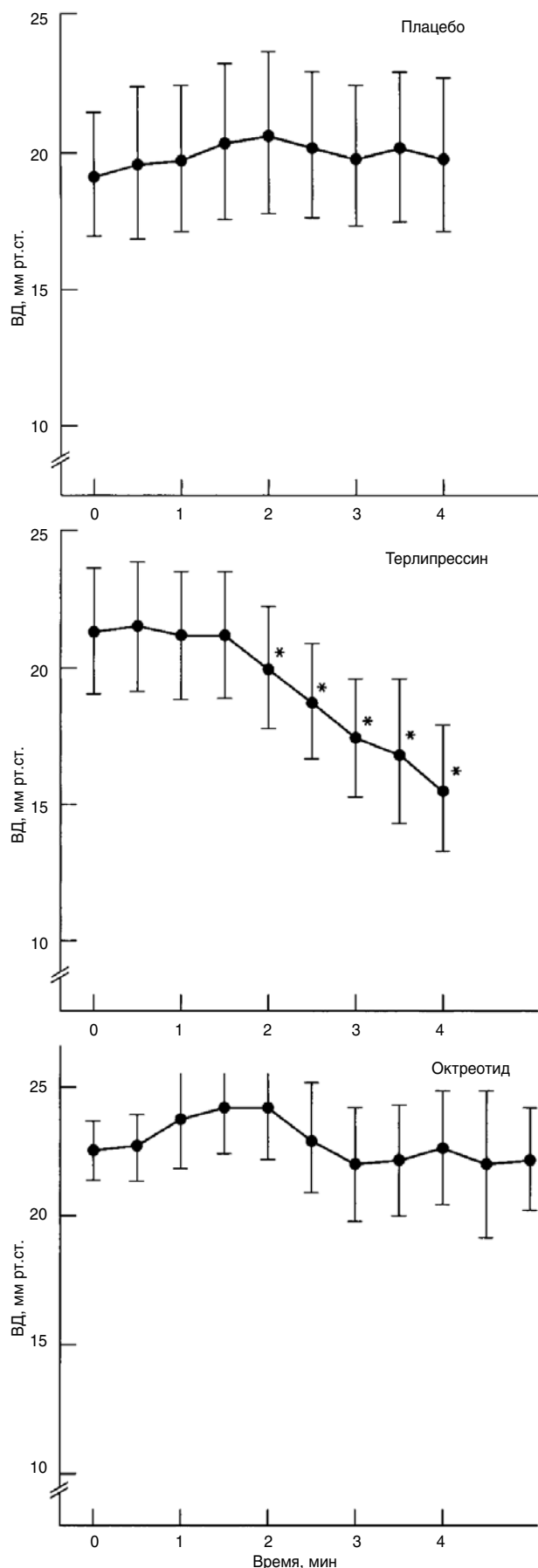


Рис. 5. Среднее значение (стандартная ошибка среднего) измерений ВД после внутривенного применения плацебо, терлипрессина или октреотида

Примечание: статистически значимыми были только значения ВД после приема терлипрессина (* $p < 0,001$).

в течение трех часов после приема терлипрессина были зафиксированы клиническая брадикардия и гипотензия.

Обсуждение

С тех пор, как было показано, что ВД больше связано с риском возникновения кровотечения при варикозном расширении сосудов, чем ГВДП, интерес к определению ВД стал возрастать [2]. ВД может быть измерено при помощи прямой пункции варикозно расширенного сосуда [18] или при помощи реагирующей на давление камеры [19]. Поскольку второй метод является неинвазивным, он заслуживает более широкого применения. Одной из потенциальных областей применения такого прибора является его использование для непосредственной оценки эффективности фармакологической коррекции ВД. Однако эта процедура требует высокой степени точности. При этом необходимо избегать факторов возникновения потенциального риска, влияющих на измерения ВД: изменения положения камеры, люминального давления пищевода или мобильности пищевода. При прерывающихся измерениях, даже в острых случаях, могут быть упущены из внимания резкие изменения ВД, как было недавно показано авторами при использовании метода инвазивной пункции внутри варикозно расширенного сосуда с применением соматостатина [6].

Когда камера Varipress постоянно зафиксирована на одном участке варикозно расширенного сосуда, изменения люминального давления пищевода и возбуждения его сокращений могут быть сведены к минимуму, что было показано в настоящем исследовании путем анализа результатов в группе плацебо. Эта методика позволила показать, что применение терлипрессина в дозе 2 мг привело к значительному снижению ВД в течение периода через 2 минуты после инъекции. Различные изменения показателей ВД были зафиксированы после принятия октреотида, включая даже временное повышение ВД, которое отмечалось у 70% пациентов.

Наблюдаемые результаты действия терлипрессина на ВД полностью совпадают с данными, полученными Cestari и соавторами [10], которые применяли метод пункции тонкой иглой. Более позднее наступление действия препарата согласуется со структурой медленно высвобождаемой молекулы. Как отмечалось в других исследованиях, у двух наших пациентов со сравнительно низким базовым значением варикозного давления (13,1 и 13,6 мм рт.ст. соответственно) не было зафиксировано значительного снижения ВД. Cestari и коллеги [10] сделали предположение, что их метод записи ВД, возможно, был довольно нечувствительным для определения незначительного понижения уровня давления у пациентов с низким ВД, однако при использовании данного метода могут быть правильно определены даже незначительные изменения значений ВД — всего лишь в 8 мм рт.ст. Таким образом, авторы предположили, что этих пациентов можно считать пациентами с отсутствием клинического ответа. Процент пациентов с отсутствием клинического ответа при фармакологических исследованиях терлипрессина согласуется с числом ($\pm 20\%$) кровотечений, которые не контролируются препаратами в клинических испытаниях [7–9].

Главным выводом является то, что после принятия октреотида значительно уменьшается скорость непарного



кровотока [13] и портального венозного кровотока [20]. Однако воздействие препарата как на портальное давление, так и на общую гемодинамику до сих пор является предметом дискуссии [12–14]; были даже отмечены случаи повышения ВД [15]. В этом исследовании временное повышение ВД было зафиксировано у большинства пациентов. Однако в некоторых исследованиях показано, что применение октреотида так же эффективно для контроля кровотечения из варикозно расширенных сосудов, как и использование баллонной тампонады [12], вазопрессина [21], терлипессина [22] или склерозирующей терапии [23]. Kleber и соавторы [24] отмечают, что подобное повышение ВД было зафиксировано при использовании соматостатина [14], и делают предположение, что это повышение ВД объясняется увеличенным кардиопульмональным давлением. Различия в воздействии на ВД, выявленные у пациентов в данном исследовании после болюсного приема октреотида, вообще-то, могут быть вызваны большой индивидуальной вариабельностью воздействия препарата на центральный венозный тонус, что в то же время объясняет ослабление непарного кровотока и недостаточность воздействия на портальное давление, что и было установлено в предыдущих исследованиях. Сопутствующая регистрация изменений центрального венозного давления и ВД должна будет в дальнейшем внести ясность в правильность этой гипотезы.

В заключение необходимо отметить: авторы утверждают, что применение терлипессина вызывает значительное и прогрессирующее понижение ВД, которое начинается через две минуты после приема препарата и к четырем минутам достигает уменьшения на 27%. После приема октреотида был зафиксирован широкий спектр изменений ВД. Возможно, это связано с сопутствующим воздействием на центральное венозное давление, однако это предположение требует дальнейших исследований.

Авторы показали, что непрерывная регистрация ВД при помощи пневматического тонометра Varipress позволила точно определить эффективность воздействия терлипессина и октреотида на ВД, в то время как инъекция плацебо не привела к значительным изменениям. Таким образом, этот прибор может быть использован для исследования немедленного действия препаратов при лечении портальной гипертензии.

Литература

1. Garcia Tsao G., Groszmann R.J., Fisher R.L. et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding // *Hepatology*. — 1985. — Vol. 5. — P. 419–424.
2. Rigau J., Bosch J., Bordas J.M. et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage // *Gastroenterology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 873–880.
3. Ruiz del Arbol L., Arocena C., Vazquez M. et al. Endoscopic measurement of variceal pressure (VP) during haemorrhage from esophageal varices (HVE) // *J. Hepatol.* — 1992. — Vol. 16. — P. S36.
4. Feu F., Bordas J.M., Luca A. et al. Reduction of variceal pressure by propranolol: comparison of the effects on portal pressure and azygos blood flow in patients with cirrhosis // *Hepatology*. — 1993. — Vol. 18. — P. 1082–1089.
5. Feu F., Bordas J.M., Garcia-Pagan J.C. et al. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension // *Hepatology*. — 1991. — Vol. 13. — P. 917–922.
6. Nevens F., Sprengers D., Fevery J. The effect of different doses of a bolus injection of somatostatin combined with a slow infusion on transmural oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 20. — P. 27–31.
7. Walker S., Stiehl A., Raedsch R., Kommerell B. Terlipressin in bleeding esophageal varices. A placebo controlled double-blind study // *Hepatology*. — 1986. — Vol. 6. — P. 112–115.
8. Freeman J.G., Cobden M.D., Record C.O. Placebo-controlled trial of terlipressin (Glypressin) in the management of acute variceal bleeding // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 11. — P. 58–60.
9. Soderlund C., Magnusson I., Torngren S., Lundell L. Terlipressin (triglycyl-lysine vasopressin) controls acute bleeding esophageal varices. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 25. — P. 622–630.
10. Cestari R., Braga M., Missale G. et al. Haemodynamic effect of triglycyl-lysine-vasopressin (glypressin) on intravascular esophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. A randomized placebo controlled trial // *J. Hepatol.* — 1990. — Vol. 10. — P. 205–210.
11. Eriksson L.S., Brundin T., Soderlund C., Wahren J. Hemodynamic effects of a long-acting somatostatin analogue in patients with liver cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 22. — P. 919–925.
12. McKee R. A study of octreotide in oesophageal varices // *Digestion*. — 1990. — Vol. 45. — P. 60–65.
13. MacCormick P.A., Dick R., Siringo S. et al. Octreotide reduces azygos blood flow in cirrhotic patients with portal hypertension // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1990. — Vol. 2. — P. 489–492.
14. Lin H.C., Tsai Y.T., Lee F.Y. et al. Hemodynamic evaluation of octreotide in patients with hepatitis B-related cirrhosis // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 229–234.
15. Primignani M., Vazzoler M.C., Carpinelli L. et al. The effect of octreotide in intraesophageal variceal pressure in liver cirrhosis is unpredictable // *Hepatology*. — 1990. — Vol. 12. — P. 989.
16. Bosch J., Bordas J.M., Rigau J. et al. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy // *Hepatology*. — 1986. — Vol. 6. — P. 667–672.
17. Hosking S.W., Robinson P., Johnson A.G. Effect of Valsalva's manoeuvre and hyoscinebutylbromide on the pressure gradient across the wall of esophageal varices // *Gut*. — 1987. — Vol. 28. — P. 1151–1156.
18. Staritz M., Poralla T., Meyer zum Buschenfelde K.H. Intravascular esophageal variceal pressure (IOVP) assessed by endoscopic fine needle puncture under basal conditions, Valsalva's manoeuvre and after glyceryltrinitrate application // *Gut*. — 1985. — Vol. 26. — P. 525–530.
19. Mosimann R. Nonaggressive assessment of portal hypertension using endoscopic measurement of variceal pressure // *Am. J. Surg.* — 1982. — Vol. 143. — P. 212–214.
20. Kapicioglu S., Ovali E., Yesildag O., Baki A.H. Effects of somatostatin on portal venous velocity in cirrhotic patients: a placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 3. — P. 22–26.
21. Hwang S.J., Lin H.C., Chang C.F. et al. A randomized controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the control of acute esophageal variceal bleeding // *J. Hepatol.* — 1992. — Vol. 16. — P. 320–325.
22. Silvain C., Carpentier S., Sautereau D. et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial // *Hepatology*. — 1993. — Vol. 18. — P. 61–65.
23. Sung S., Chung S.C., Lai C.W. et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal hemorrhage // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 637–641.
24. Kleber G., Sauerbruch T., Fisher G., Paumgartner G. Somatostatin does not reduce esophageal variceal pressure in liver cirrhotics // *Gut*. — 1988. — Vol. 29. — P. 153–156.

Перевод Д. Квитчастого.



К.О. Просолєнко,
Харківський національний медичний університет,
ГУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Еметичний синдром при захворюваннях травного каналу

Одним зі складних питань сучасної медицини є проблема діагностики та лікування еметичного синдрому. Еметичний синдром (від англ. *emesis* — блювання) — це поліетіологічний стан, який зустрічається досить часто і включає в себе нудоту, позиви до блювання і власне блювання [1, 2]. Нудота — це надзвичайно неприємне, безболісне відчуття у ділянці глотки або в надчеревній ділянці, що передуює блюванню і часто супроводжується вегетативно-судинними реакціями: зблідненням шкірного покриву, гіперсалівацією, тахіпноє, артеріальною гіпотензією, серцебиттям тощо. Блювання являє собою складний рефлекторний акт, у результаті якого вміст шлунка і початкових відділів кишечника вивергається через рот назовні [13].

Етіологія

Найчастіші етіологічні фактори [1, 10]:

- захворювання органів травного каналу (ТК);
- токсикоз вагітності;
- вестибулопатії;
- різні хірургічні операції;
- ятрогенний (побічна дія ліків, променева терапія) та ін.

Патофізіологія

Значний внесок у дослідження патофізіології блювання зробили Borison і Wang [2]. Найважливішими структурами, що регулюють акт блювання, є блювотний центр і хеморецепторна тригерна зона (ХТЗ). Блювотний центр розташований у довгастому мозку поблизу чутливого ядра блукаючого нерва, входить до складу сітчастої формації та координується впливами, що надходять із кори, мозочка і вестибулярного лабіринту. Регулювання блювотного рефлексу здійснюється за участі різноспрямованих нервово-рефлекторних ланок. Ще одна ділянка, що бере участь в акті блювання, — ХТЗ, яка розташовується на дні четвертого шлуночка головного мозку, зовні гематоенцефалічного бар'єра. Вона активується гуморальними впливами і не відповідає на електричну стимуляцію. Порушення ХТЗ не здатне викликати блювотний рефлекс самостійно, а лише за допомогою стимуляції блювотного центру [1, 12].

Головний шлях, який призводить до блювання при захворюваннях ТК, пов'язаний з аферентною стимуляцією його органів [2]. У даному випадку нудота і блювання розвиваються за нервово-рефлекторним шляхом і є результатом порушення центру блювання під впливом імпульсів, що надходять по вагусних чутливих волокнах зі стравоходу, шлунка, кишечника, жовчних шляхів, очеревини у відповідь на розтягнення стінок цих органів чи під впливом деяких речовин (наприклад, серотоніну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, простагландинів, вільних радикалів тощо). При цьому передача інформації може як залежати, так і не залежати від ХТЗ. Рецептори блукаючого нерва у слизовій оболонці верхніх відділів ТК (глотки, нижнього відрізка стравоходу, вихідного відділу шлунка, дванадцятипалої і початкових відділів тонкої кишки) характеризуються найбільш низьким порогом подразнення. У зв'язку з цим порушення рухової функції стравоходу, шлунка і початкових відділів тонкої кишки, в основі яких лежить порушення процесу евакуації їжі, часто супроводжуються нудотою і блюванням. Рецептори периферійних ділянок блукаючого, трійчастого та язикоглоткового нервів, що іннервують еметогенні зони, реагують на больове подразнення та чутливі, за останніми даними, до медіатора болю — субстанції Р, тобто відносяться до нейрокінінових рецепторів NK₁-типу. Еферентним шляхом блювотного рефлексу служать блукаючий і діафрагмальний нерви [4, 14].

При нудоті тонус шлунка знижений, перистальтика сповільнена або відсутня. Водночас тонус дванадцятипалої кишки і проксимальних відділів тонкої кишки підвищується, що сприяє виникненню рефлюксів. При позивах до блювання під час вдиху при закритому роті відзначається судомне скорочення дихальних м'язів і діафрагми, а під час видиху — передньої черевної стінки. При цьому тонус вихідного відділу шлунка підвищується, а тіла і кардіального відділу — знижується [2]. Під час блювання енергійно скорочуються м'язи черевної стінки і діафрагми, інтраабдомінальний відділ стравоходу переміщується в грудну клітку, тонус м'язів дна шлунка знижується, відкривається нижній стравохідний сфінктер, воротар скорочується і вміст шлунка викидається у стравохід і далі в порожнину рота. При цьому закривається надгортанник



і відбувається зупинка дихання, що перешкоджає попаданню блювотних мас у дихальні шляхи. При нудоті і блюванні нерідко з'являються ознаки порушення вегетативної активності: гіперсаливація, блідість шкірного покриву, пітливість. У деяких хворих відзначаються порушення серцевого ритму (табл. 1) [14].

При тяжкому еметичному синдромі (тривалому, повторному блюванні) можуть виникати його метаболічні наслідки, насамперед — метаболічний алкалоз, гіпокаліємія та гіпонатріємія (табл. 2) [2, 14].

Клініка, діагностика та диференційна діагностика

Лікарю найчастіше доводиться зустрічатися із захворюваннями ТК, що супроводжуються нудотою і блюванням, нервово-рефлекторного походження [2]. До цієї групи відноситься широкий спектр хвороб, зокрема харчові токсикоінфекції, езофагіти, гострі та хронічні гастрити, виразкова хвороба та її ускладнення (стеноз), кишкова непрохідність, жовчнокам'яна хвороба, хронічний панкреатит, злоякісні пухлини шлунка і підшлункової залози, післяопераційні синдроми з порушенням моторики [1, 14].

Всі гастроентерологічні захворювання, що супроводжуються еметичним синдромом, підрозділяються на гострі та хронічні, функціональні та органічні [2].

При інфекційних гострих гастроентеритах (збудники: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Bacillus cereus*, віруси Norwalk, гепатиту А і В тощо) провідним механізмом розвитку нудоти і блювання є порушення моторики шлунка і початкових відділів тонкої кишки, а також гіперсекреція в результаті впливу мікробних токсинів [14]. У даному випадку типовими скаргами є відчуття тяжкості, переповнення в надчеревній ділянці, нудота і блювання. При адекватному лікуванні симптоми швидко зникають.

Значно сповільнюється евакуація зі шлунка при гастро-езофагеальному рефлюксі та рефлюкс-езофагіті, що майже у 25% пацієнтів призводить до появи нудоти і блювання [10]. У даному випадку це є проявами «істинного» еметичного синдрому, на відміну від інших захворювань стравоходу, таких як пухлини та/або критичні стриктури стравоходу, ахалазія кардії, езофагоспазм, тяжкі кандидозні, вірусні езофагіти. У таких випадках блювання виникає внаслідок

порушення проходження їжі у шлунок та виникає відразу після їжі, частіше — після прийому рідини. У даному випадку часто йдеться про так зване «стравохідне блювання», яке представляє собою не блювання, а регургітацію. В її реалізації не бере участь класичний рефлекторний механізм за участі блювотного центру [2].

При хронічному гіперацидному гастриті і пептичній виразці патогенетичну роль у розвитку больового синдрому та блювання відіграє кислотно-пептичний фактор, блювання має подразнюючий характер. Блювання, як правило, виникає на висоті болю і приносить полегшення. Механізм блювання сприяє видаленню подразнюючого чинника — агресивного вмісту шлунка [14].

При стенозі ворота, частіше виразкового або онкологічного походження, спостерігається рідкісне блювання (один раз на день та рідше). Ця періодичність визначається ступенем стенозу. За цих умов блювання зумовлене механічним розтягуванням стінок шлунка і має спорожнюючий характер [1, 2].

Частим функціональним захворюванням шлунка, що може супроводжуватися проявами еметичного синдрому, є функціональна диспепсія, насамперед один із її варіантів — постпрандіальний дистрес-синдром. Цей стан зумовлений порушеннями антропоуденальної координації, послабленням постпрандіальної моторики антрального відділу шлунка, порушенням його релаксації, циклічної активності, шлунковими дизритміями (тахігастрія, брадикастрія, антральна фібриляція), рефлюксами. Він супроводжується постпрандіальним відчуттям тяжкості у шлунку та нудотою, приблизно у 30% пацієнтів зустрічається блювання [2]. Необхідною умовою діагностики функціональної диспепсії є виключення органічної патології ТК.

Хронічна кишкова непрохідність може бути зумовлена як наявністю патологічних змін, що призводять до звуження просвіту кишечника (обструкція), так і розладом кровопостачання, іннервації та вторинним, функціональним порушенням моторики шлунка (гастропарез) і кишечника (інтестинальна псевдообструкція) [14]. Кишкова псевдообструкція найбільш часто ускладнює перебіг системної склеродермії, цукрового діабету, гіпотиреозу тощо. Для кишкової непрохідності характерне інтенсивне блювання їжею, при низькому рівні непрохідності може спостерігатися каловий характер блювання.

Значна частка патологічних станів, що супроводжуються еметичним синдромом, пов'язані з перенесеними операціями на органах ТК [1, 14]. Найчастіше це різноманітні віддалені ускладнення хірургічних операцій на шлунку і жовчовивідних шляхах, найчастіше — прояви постгастректомічного і постхолецистектомічного синдромів. Одним із найбільш частих ускладнень такого роду є демпінг-синдром, що розвивається після резекції шлунка або неселективної ваготомії. Його прояви зумовлені надмірно швидкою евакуацією вмісту зі шлунка і високим осмотичним навантаженням на верхні відділи тонкої кишки. Нудота і загальний дискомфорт поєднуються з ознаками активації парасимпатичної нервової системи. При стенозі відвідної петлі, гастриті кукси шлунка також можлива поява таких симптомів, як нудота і блювання. При біліарному болю та загостренні хронічного панкреатиту блювання також має нервово-рефлекторний характер. Воно розвивається у відповідь на біліарну та панкреатичну гіпертензію, а також на супутні явища дуоденостазу. Слід пам'ятати, що рефлекторна блювота спостерігається

Таблиця 1. Фізіологічні реакції при нудоті та блюванні

Реакція	Причина
Гіперсаливація	Близьке розташування блювотного центру до VII та IX черепних нервів
Тахікардія	Стрессова реакція або частина блювотного рефлексу
Зниження шлункової секреції	Пригнічення еферентної вагусної регуляції шлунка
Дефекація	Близьке розташування ХТЗ до ділянок мозку, що контролюють дефекацію

Таблиця 2. Наслідки тривалого, повторного блювання

Реакція	Причина
Стоншення зубної емалі	Хронічне ураження кислотою
Почервоніння шкіри обличчя та шиї	Швидке підвищення внутрішньогрудного тиску при блюванні
Дегідратація	Втрата внутрішньоклітинної рідини внаслідок блювання та недостатнього харчування
Виснаження	Дефіцит харчування
Метаболічні порушення	Метаболічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпонатріємія
Механічні ураження шлунка та стравоходу	Синдром Мелорі–Вейса, розрив стравоходу внаслідок різких змін тиску



при захворюваннях дистальних відділів кишечника та інших органів черевної порожнини: ураженнях очеревини, капсули печінки, апендициті, гельмінтозах [2].

Лікарю будь-якої спеціальності доводиться стикатися з нудотою і блюванням, які виступають як прояви побічної дії медикаментів [5, 14]. Механізми розвитку подібних небажаних ефектів неоднакові для різних препаратів. Вживання деяких ліків може супроводжуватися явищами гастропарезу (трициклічні антидепресанти, антихолінергічні препарати, опіоїди тощо) або провокувати подразнення рецепторів слизової оболонки ТК (кортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, колхіцин, цитостатики, деякі антибіотики, препарати заліза, передозування магній-вмісних антацидів, послаблюючих засобів) [2]. При цьому нудота і блювання мають нервово-рефлекторний характер.

Вирішення питання про те, чи є токсичний вплив медикаментів причиною розвитку у пацієнта нудоти і блювання, в більшості випадків є досить важким. При підозрі на «еметичну» побічну дію того чи іншого препарату, необхідно тимчасово відмінити його та проаналізувати динаміку проявів еметичного синдрому.

Повторне або нестримне блювання призводить до серйозних метаболічних порушень: дегідратації та втрати електролітів (калію, натрію, хлоридів і іонів водню), розвитку гіпохлоремії, алкалозу і коматозного стану [14].

Проводячи диференційну діагностику еметичного синдрому, необхідно пам'ятати, що не лише захворювання ТК можуть бути його причиною, треба враховувати характер блювотних мас та час виникнення проявів блювання [1, 10]. Блювання під час прийому або відразу після прийому їжі зазвичай зустрічається при психогенних порушеннях, рідше — при виразці шлунка. Блювання через годину і пізніше після їжі, особливо рецидивуюче, типове для обструкції вихідного відділу шлунка або його моторних розладів, таких як діабетичний і постваготомний гастропарез. Нудота і блювання у ранні ранкові години до їжі є характерними для вагітності, але можуть зустрічатися у хворих після гастректомії у результаті накопичення в шлунку жовчі, при уремії, алкоголізмі, а також при підвищеному внутрішньочерепному тиску. Блювання часто зменшує біль при виразковій хворобі, але не при хронічному панкреатиті та міліарній патології. Переварена їжа в блювотних масах вказує на обструкцію вихідного відділу шлунка, а також високу обструкцію тонкої кишки або тяжкий гастропарез; блювання свіжою неперетравленою їжею — на патологію стравоходу. Блювання кров'ю або «кавовою гущею» — ознака кровотечі з верхніх відділів ТК. Присутність у блювотних масах жовчі говорить про недостатність воротаря і виключає обструкцію вихідного відділу шлунка і проксимальної частини дванадцятипалої кишки, але може свідчити і про дистальну дуоденальну або верхню єюнальну обструкцію (найчастіше функціонального генезу) [1, 2, 14].

Лікування

Лікування еметичного синдрому потребує диференційованого підходу. Основою лікування є з'ясування та (за можливості) усунення причини диспепсичних розладів або факторів, що провокують блювотний рефлекс (наприклад, лікування гастриту тощо) [2]. Нерідко доводиться обмежуватися лише симптоматичною терапією. При минутих нудоті і блюванні симптоматична терапія передбачає голодування і скасування прийому ліків протягом доби і довше (залежно від вираженості симптомів). Слід подбати

про зменшення впливу екзогенних факторів, які можуть спровокувати появу неприємних симптомів [14]. Надалі рекомендується призначення дієти, 5–6-разового харчування малими порціями. Необхідно звернути увагу на своєчасне виявлення ознак дегідратації. Доцільно вживати рідину у достатній кількості, спеціальні пероральні електролітні розчини [2, 8]. При продовженні блювання і наростанні ознак дегідратації виникає необхідність у внутрішньовенному введенні плазмозамінних сольових розчинів.

Існує значна кількість лікарських препаратів, які полегшують симптоми нудоти і блювання. Ефективність препаратів для лікування еметичного синдрому багато в чому залежить від правильності визначення основної причини блювотної реакції. Велике значення має спосіб прийому протиблювотних лікарських засобів. При екстреному прийомі (активне блювання) препарати слід вводити внутрішньовенно, внутрішньом'язово, ректально та трансбуккально [14].

Блокатори рецепторів нейрокінінів-1 (NK₁) — апрепітант. Клінічні дослідження ефективності блокаторів NK₁-рецепторів довели високу ефективність впливу їх на післяопераційний еметичний синдром. NK₁-рецептори знаходяться у ТК, ХТЗ і *nucleus tractus solitarius* та взаємодіють із субстанцією P [4, 9]. Апрепітант блокує NK₁-рецептори і призначається для профілактики гострої або пізньої нудоти і блювання у пацієнтів, які проходять курс хіміотерапії. Його ефективність у поєднанні з антагоністами до 5-HT₃ рецепторів та кортикостероїдами доведена клінічно.

Проводяться масштабні дослідження з вивчення антагоністів 5-HT-рецепторів [6, 7]. Біологічні ефекти серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT) зумовлені його взаємодією зі специфічними рецепторами: 5-HT-, 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-. *Антагоністи 5-HT₃-рецепторів* (ондансетрон, алосетрон, сілансетрон) мають сильну протиблювотну дію, прискорюють евакуацію їжі зі шлунка. У товстій кишці антагоністи 5-HT₃-рецепторів збільшують тривалість транзиту вмісту, зменшують тонічний компонент гастроколітичної відповіді на введення їжі. Препарати найкраще зарекомендували себе у профілактиці та лікуванні блювання у післяопераційний період, зокрема після холецистектомії. Ондансетрон, тропісетрон і гранісетрон ефективно застосовуються для профілактики і купірування нудоти і блювання, що розвиваються на фоні хіміотерапії та променевої терапії у онкологічних хворих [6, 11].

Антагоністи допаміну — найбільш поширені прокінетики — можуть підсилювати моторику всього ТК. Перший прокінетик з цієї групи — метоклопрамід. Після встановлення здатності препарату впливати на гастродуоденальну моторику на нього поклалися великі надії. Однак виявилося, що клінічна ефективність метоклопраміду як прокінетика є недостатньо високою [2, 3]. З огляду на його низьку ефективність та значну частоту побічних ефектів прийом метоклопраміду, особливо тривалий, визнаний небажаним. Наявність цих значних недоліків зумовила необхідність розробки і вивчення препаратів, що відносяться до генерації речовин, — селективних блокаторів допамінових рецепторів. Домперідон — селективний препарат першого покоління, вперше синтезований у 1974 році. Це периферійно діючий селективний антагоніст допаміну, що блокує D₂-рецептори в центральній і периферичній нервовій системі. Однак на відміну від метоклопраміду він



майже не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і не викликає небажаних центральних побічних реакцій. Має сублінгвальну форму, що дозволяє швидко купірувати прояви еметичного синдрому. Впливаючи на рухову функцію шлунка і дванадцятипалої кишки, домперідон не впливає на показники внутрішньошлункового рН, рівень гастрину [2].

Домперідон добре зарекомендував себе при лікуванні пацієнтів із функціональною диспепсією, хронічним гастритом, широко застосовується при лікуванні вторинного гастропарезу у хворих на цукровий діабет, системну склеродермію, після операцій на шлунку з використанням ваготомії.

Однією з відмінностей метоклопраміду і домперідону є перелік та ступінь побічних ефектів. Метоклопрамід проникає через гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи порушення орієнтації, розсіює увагу аж до екстрапірамідних розладів. Побічні ефекти домперідону менш виражені [3].

Цизаприд — прокінетичний препарат другого покоління, що свого часу набув значного поширення. Однак у 1998 році з'явилися повідомлення про можливі небажані серцево-судинні ефекти, які виникають при неконтрольованому застосуванні цизаприду, що навіть стали причиною смерті кількох хворих. Це зумовлено тим, що цизаприд може подовжувати інтервал QT, особливо у пацієнтів при вихідному його подовженні, гіпокаліємії; це може сприяти виникненню шлуночкових аритмій. У зв'язку з цим відповідно до рекомендацій FDA цизаприд у США в даний час не застосовують [14]. Крім того, метоклопрамід і цизаприд мають властивість пригнічувати активність 5-HT₃-рецепторів і стимулювати 5-HT₄-рецептори; висловлено припущення, що частково їх прокінетична дія пов'язана з цими ефектами.

У 1995 році на фармацевтичному ринку з'явився новий прокінетик ітоприду гідрохлорид, що має комбінований механізм дії — препарат одночасно є антагоністом допамінових рецепторів і блокує ацетилхолінергію [2, 10]. Крім того, доведено, що ітоприд надає модуляторний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему завдяки підвищенню концентрації соматостатину, мотиліну і зниження рівнів холецистокініну та адренкортикотропного гормону, тобто прокінетична дія ітоприду забезпечена комплексною дією препарату. Препарат має тонізуючу дію на гладенькі м'язи всіх відділів ТК. Завдяки холіноміметичній дії препарат надає комплексний і повноцінний стимулюючий вплив на тонус і моторику ТК, стимулює рухову активність шлунка щодо рідкої та твердої фракції, збільшує тривалість антральних та дуоденальних скорочень, покращує гастродуоденальну координацію, прискорює евакуацію шлункового вмісту, стимулює пасаж кишкового вмісту. Доведено його ефективність при захворюваннях верхніх відділів ТК, що супроводжуються первинним порушенням рухової функції, наприклад при гастропарезі різного походження, у тому числі діабетичному, післяопераційному та ідіопатичному.

Тримебутин — синтетичний агоніст периферичних опіоїдних рецепторів μ , δ і κ . Механізм його дії полягає у безпосередньому впливі на гладенькі м'язи ТК і регуляцію порушень моторики без впливу на центральну нервову систему. На відміну від інших опіоїдів тримебутин не характеризується селективністю до жодного з трьох типів рецепторів, завдяки чому може як підсилювати, так і пригнічувати перистальтику [2, 14].

Бензодіазепіни (діазепам, лоразепам) мають седативний, анкісіолітичний ефекти, здатні пригнічувати парасимпатичні (у тому числі вестибулярні) пароксизми [5]. У терапії еметичного синдрому можуть застосовуватися в комплексному лікуванні умовно-рефлекторного блювання, а також блювання, що розвивається на фоні хіміо- та променевої терапії у онкологічних пацієнтів. Механізм їх протиблювотної дії пов'язують з посиленням дії гальмівного медіатора γ -аміномасляної кислоти та розвитком гальмівних процесів у певних ділянках центральної нервової системи.

Фенотіазіни. Антиеметичний ефект цієї групи препаратів базується на блокаді дофамінових рецепторів (D₂) у мезолімбічній системі головного мозку та тригерній зоні блювотного центру. Найефективнішим протиблювотним препаратом цієї групи є галоперидол, який призначається післяопераційним, онкологічним пацієнтам при блюванні центрального походження [14].

М-холіноблокатори (пріфінію бромід, отілонію бромід та ін.) розслаблюють гладенькі м'язи, у тому числі антрального відділу шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчовивідних шляхів, уповільнюють шлунково-кишкову перистальтику і антиперистальтику та помірно знижують секрецію. Крім того, мають різного ступеня вираженості центральну холінолітичну дію. Можуть бути призначені для лікування еметичного синдрому при гострих гастроентеритах, блюванні центрального та умовно-рефлекторного походження, при непереносимості лікарських засобів, після променевої терапії [1, 2].

Еритроміцин та інші 14-членні макроліди конкурентно гальмують зв'язування мотиліну з його рецепторами на гладеньких м'язах ТК і можуть діяти як агоністи мотиліну. Еритроміцин може зменшувати прояви еметичного синдрому за рахунок збільшення швидкості евакуації зі шлунка за деяких патологічних станів, зокрема при цукровому діабеті, системній склеродермії, а також при ідіопатичному гастропарезі [2].

Застосування *кортикостероїдів* (дексаметазон, метилпреднізолон) сприяє зменшенню вираженості болю, нудоти і блювання у хворих в післяопераційний період. Механізм їх протиблювотної дії пов'язаний з блокуванням активності простагландин-синтетази, що послаблює стимулюючу дію простагландинів на ХТЗ [1, 10].

Одним із представників групи *гормональних пептидів* із прокінетичними властивостями є леупролід ацетат (агоніст гонадотропін-рилізінг гормону), що забезпечує виражений клінічний ефект у хворих із гастропарезом, особливо у жінок віком до 45 років з порушеннями менструального циклу і підвищенням концентрації прогестерону в сироватці крові [2]. Прокінетична активність його вивчається. При застосуванні локсиглуміду, який має властивість селективно блокувати рецептори до холецистокініну, в експерименті відзначене збільшення індексу мотильності в шлунку, швидкості евакуації їжі зі шлунка, стимуляція гастроколітичної відповіді. Однак як прокінетичні засоби ці препарати в клініці не використовувалися.

Препарати інших груп. Антиеметичну дію мають сульпірид і діметпрамід, що впливають на ретикулярну формацію головного мозку. У деяких випадках використовують анкісіолітик, наприклад гідроксизин, протиблювотний ефект якого пов'язують з пригніченням активності підкіркових структур центральної нервової системи [2, 14].

Список літератури знаходиться в редакції.

Синдром анемии в гастроэнтерологии

Ряд хронических заболеваний пищеварительной системы сопровождается развитием анемии различной степени тяжести. Анемия может являться первым признаком основного заболевания, в частности опухолевого процесса пищевого канала, а также быть причиной снижения качества жизни и выживаемости пациентов, развития серии тяжелых состояний, таких как инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, увеличение риска осложнений медикаментозной терапии.

Наиболее часто заболевания органов пищеварения сопровождаются **железодефицитной анемией (ЖДА)**. Основной причиной развития ЖДА являются хронические кровопотери. Однократные обильные или повторные, даже незначительные и скрытые кровопотери ведут к массивной потере железа, истощению его запасов в организме и развитию сначала субклинически протекающего состояния дефицита железа, а в дальнейшем — хронической постгеморрагической железодефицитной анемии. Кровопотери из пищевого канала могут возникать при различных заболеваниях: парадонтопатиях, эрозивных и геморрагических гастритах, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, циррозе печени, осложненном варикозным расширением вен пищевода и желудка, при раке желудка и кишечника, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, дивертикулезе и полипозе кишечника, геморрое, глистных инвазиях.

Как показали результаты открытого мультицентрового исследования, проведенного в Украине в 2008 году и базировавшегося на анализе 1299 историй болезней больных ЖДА, основной причиной развития анемии были эрозивно-язвенные поражения пищевого канала (44,58%) и заболевания, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции. Циррозы печени являлись причиной ЖДА в 10,39% случаев, воспалительные заболевания кишечника — у 59 (4,54%) больных. Развитие ЖДА вследствие повышенной потребности в железе при неопластических процессах в пищевом канале выявлено у 88 (6,77%) больных.

В среднем у 2–4% обследованного контингента причиной развития ЖДА явилась хроническая кровопотеря вследствие заболеваний аноректальной зоны (трещины прямой кишки, геморрой). Гельминтозы служили этиологическим фактором развития железодефицита у 21 (1,62%) пациента, у 7 больных анемия развилась вследствие регулярного неконтролируемого донорства. У 377 (29,02%) пациентов были установлены другие причины анемии, в частности фибромиома матки, нарушения менструального цикла, хроническая болезнь почек, новообразования различной локализации.

Одной из важных причин развития ЖДА является нарушение процессов всасывания железа в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Различные заболевания тонкой кишки, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции (энтериты, амилоидоз, целиакия, идиопатическая стеаторея), а также оперативные вмешательства на желудке и тонкой кишке (состояния после тотальной гастрэктомии, субтотальной резекции желудка, ваготомии с гастрэктомией, резекция тонкой кишки) приводят к развитию дефицита железа. У лиц, перенесших гастрэктомию, дефицит железа вначале носит латентный характер, через 1–3 года после операции развивается ЖДА. Последняя бывает обусловлена нарушением всасывания, усвоения и обмена железа в пострезекционный период. Энтерогенная анемия может быть следствием нарушения всасывания железа при резекциях значительной части тонкой кишки и энтеритах различного генеза. Нередко агастральные и энтерогенные анемии сопровождаются дефицитом не только железа, но и витамина В₁₂, фолиевой кислоты, белков, что придает им смешанный характер.

Железодефицитные состояния могут возникнуть вследствие недостаточного поступления железа с пищей. Резкое ограничение потребления богатой железом пищи при соблюдении диеты вследствие основного гастроэнтерологического заболевания, религиозных и традиционных обычаев, вегетарианство, общее снижение социально-экономического уровня жизни пациентов — все эти факторы обуславливают развитие ЖДА.



Хронические заболевания печени, сопровождающиеся гипопротеинемией, приводят к снижению в крови уровня трансферрина — транспортного белка, осуществляющего перенос железа в молекулу гемоглобина, что в конечном итоге обуславливает развитие ЖДА.

При ЖДА любой природы во всех отделах пищевого канала развиваются распространенные процессы дистрофии и атрофии. Эти изменения связаны с дефицитом железа в клетках слизистой оболочки органов пищеварения, который имеет пусковое значение в формировании гастрита. В дальнейшем дефицит железа способствует углублению структурных изменений железистых элементов желудка. Кроме того, доказано, что ахлоргидрия является типичным проявлением ЖДА и в большинстве случаев возникает на фоне прогрессирования структурных нарушений слизистой оболочки желудка.

Диагностируется ЖДА у больных с гастроэнтерологическими заболеваниями по совокупности анамнестических данных (указания на оперативные вмешательства на желудке или кишечнике, прием нестероидных или гормональных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов и антиагрегантов, язвенный анамнез, наличие хронических заболеваний печени и воспалительных заболеваний кишечника и т.д.), клинических проявлений (наличие специфического сидеропенического синдрома, проявляющегося сухостью и истончением кожи, ангулярный хейлит, дисфагия, ломкость ногтей, их поперечная исчерченность, вогнутость ногтевой пластинки, извращение вкуса и обоняния, симптом «голубых склер», мышечная слабость) и лабораторных показателей. Для ЖДА характерно снижение цветного показателя ниже 0,86; снижение среднего абсолютного содержания гемоглобина в одном эритроците (МСН) ниже 27,5 пг; снижение показателя средней концентрации гемоглобина (МСНС) в клетке ниже 33,4 на 100 мл крови, что отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином. Количество ретикулоцитов — в норме или несколько снижено. Концентрация железа в сыворотке, как правило, менее 12,5 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) повышена, что отражает степень голодания сыворотки и насыщения трансферрином железа. Наиболее чувствительным и специфическим маркером ЖДА является снижение уровня ферритина в сыворотке крови. Ферритин отражает как концентрацию гемосидерина, так и величину запасов железа в депо. В норме содержание ферритина в сыворотке составляет 10–250 нг/л. При уровне от 10 до 20 нг/л можно предположить наличие ЖДА, а при уровне ниже 10 нг/л ЖДА не вызывает сомнений.

Для выяснения причины развития ЖДА с целью исключения оккультных кровотечений необходимо провести исследование кала на скрытую кровь и наличие паразитов. Рентгенологическое и/или эндоскопическое исследование пищевого канала позволит выявить или исключить причину кровотечения из органов пищеварительной системы — язвенную болезнь, грыжу пищевого отверстия диафрагмы, расширение вен пищевода, опухоли, воспалительные заболевания кишечника, дивертикулит и другие заболевания.

Основными принципами лечения ЖДА являются терапия основного заболевания органов пищеварения, являющегося причиной ее развития, а также возмещение дефицита железа в крови и тканях и достижение полной клинико-гематологической ремиссии.

Для лечения тяжелых анемий со снижением уровня гемоглобина до 60 г/л и ниже, особенно вследствие кровопотери, проводится гемотрансфузия. Однако этот метод позволяет лишь временно улучшить ситуацию, к тому же он чреват развитием некоторых осложнений (риск инфицирования, сенсibilизация, перегрузка железом, гемосидероз тканей и пр.). Поэтому гемотрансфузии применяются редко и не могут быть базисным методом коррекции анемии.

В качестве заместительной терапии при ЖДА используют препараты железа. При отсутствии противопоказаний железосодержащие препараты следует назначать внутрь, поскольку при внутривенном и внутримышечном их введении, в сравнении с пероральным приемом, повышение уровня гемоглобина не происходит быстрее. Парентеральные препараты железа обладают большим количеством побочных эффектов (диспепсические расстройства, лихорадка, аритмии, гемосидероз, гематурия, аллергический дерматит, анафилактический шок, абсцесс в месте введения, флебиты). Поэтому парентеральные препараты (фербитол, эктофер, феррум Лек) должны использоваться только по строгим показаниям (непереносимость при приеме внутрь, нарушение всасывания железа в кишечнике, язвенная болезнь и воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения).

Целесообразно назначение препаратов с достаточным (80–100 мг) содержанием двухвалентного железа. Следует отдавать предпочтение препаратам, которые дополнительно содержат вещества, усиливающие всасывание железа (аскорбиновая кислота, цистеин, фруктоза). При лечении гипохромной анемии следует избегать одновременного приема пищевых продуктов с высоким содержанием фосфорной кислоты, солей кальция, фитина, танина и лекарственных препаратов (тетрациклина, антацидов, ингибиторов синтеза и секреции хлороводородной кислоты), которые уменьшают всасывание железа.

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (2001), для профилактики и лечения ЖДА рекомендуется использовать пероральные препараты железа вследствие удобства их приема и лучшей переносимости, препараты двух-, а не трехвалентного железа, преимущественно в виде сульфата, с замедленным высвобождением действующего вещества ввиду лучшей абсорбции и переносимости железа. Для профилактики анемии и лечения легкой степени тяжести рекомендована доза 50–60 мг в сутки двухвалентного железа, а для лечения выраженной анемии — 100–120 мг в сутки. Препаратами выбора для лечения ЖДА при заболеваниях органов пищеварения, отвечающими всем требованиям ВОЗ, являются тардиферон, гинотардиферон, сорбифер-дурулес, фенюльс.

Назначение препаратов железа в адекватной дозе с достаточной продолжительностью терапии (в течение 2–3 месяцев после достижения нормализации уровня гемоглобина) является высокоэффективным при преобладающем железодефицитном характере анемии.



Однако у ряда пациентов, длительно страдающих тяжелыми хроническими заболеваниями — хроническими гепатитами, циррозом печени, воспалительными заболеваниями кишечника, злокачественными новообразованиями, развивается анемия хронических заболеваний (ACD, anemia of chronic disease). Содержание железа в крови при такой анемии обычно нормальное, может быть даже повышено, в то время как его высвобождение из депо нарушено вследствие избыточной цитокинопосредованной выработки белка острой фазы гепсидина. Под влиянием гепсидина разрушается основной канал поступления железа — ферропортин, в результате чего снижается абсорбция железа в тонком кишечнике и блокируется выход его из макрофагов. Важным звеном патогенеза анемий при хронических заболеваниях является отсутствие компенсаторного увеличения скорости продукции эритроцитов (относительная недостаточность эритропоэза) вследствие снижения чувствительности костного мозга к эритропоэтину и снижения его выработки, а также сокращается время их жизни до 60–90 дней (у здоровых лиц данный показатель составляет 120–140 дней) за счет активации макрофагов. Назначение препаратов железа в этом случае не только не приводит к значимой и стойкой коррекции анемии, но и чревато перегрузкой железом с развитием гемосидероза. Поэтому правильная диагностика природы анемии при заболеваниях пищевого канала имеет большое значение в последующем выборе тактики лечения пациентов.

При анемии хронических заболеваний, как правило, наблюдается умеренное снижение гемоглобина (70–110 г/л), нормоцитоз, нормо- или умеренная гипохромия эритроцитов, снижение количества ретикулоцитов и уровня сывороточного железа. Анемия хронических заболеваний характеризуется снижением уровня сывороточного трансферрина, ОЖСС, в то время как при ЖДА указанные показатели повышены. Уровень сывороточного ферритина при анемии хронических заболеваний имеет нормальные или повышенные значения, тогда как при ЖДА он всегда снижен (менее 15 нг/мл).

Терапия должна быть направлена на лечение основного заболевания. Трансфузии эритроцитарной массы показаны при значительном снижении уровня гемоглобина и наличии симптомов гипоксии. Наиболее эффективным препаратом для лечения данного вида анемии является эритропоэтин. Введение эритропоэтина компенсирует его недостаточную эндогенную продукцию, способно преодолеть низкую чувствительность клеток красного костного мозга к эритропоэтину. Помимо этого, эритропоэтин обладает блокирующим влиянием на синтез провоспалительных цитокинов и передачу цитокинового сигнала внутрь ядра клеток-мишеней, способствует высвобождению железа из ретикулоэндотелиальной системы, усвоению его клетками красного костного мозга и биосинтезу гема. За счет подавления провоспалительных цитокинов лечение эритропоэтином снижает активность основного заболевания.

При лечении эритропоэтином может развиваться функциональный дефицит железа, поэтому через 2–3 недели от начала лечения эритропоэтином следует назначать препараты железа.

Мегалобластные анемии (В₁₂- и фолиеводефицитная анемия) развиваются при хронических заболеваниях пищеварительной системы, после операций на пищевом канале вследствие недостаточного всасывания витаминов группы В, недостаточном их поступлении в организм, при увеличении потребности организма в этих витаминах (злоупотребление алкоголем, повышенные физические нагрузки, беременность, злокачественные новообразования, глистные инвазии). При В₁₂-дефицитной анемии выявляется тяжелая атрофия слизистой оболочки желудка с потерей или значительной недостаточностью секреции, включая внутренний фактор Кастла. В развитии атрофического повреждения желудка существенную роль играют генетические факторы. Вместе с тем, в ряде случаев при пернициозной (В₁₂-дефицитной) анемии обнаруживаются аутоантитела против париетальных клеток желудка, а у части больных — к внутреннему фактору Кастла.

Атрофический гастрит при пернициозной анемии (тип А) имеет тенденцию к прогрессированию. В дебюте заболевания уменьшается секреция соляной кислоты, затем пепсина и внутреннего фактора Кастла. У больных с тяжелой степенью атрофического гастрита нарушается абсорбция витамина В₁₂. Нарушение всасывания витамина В₁₂ наблюдается у пациентов с резецированным желудком, при его опухолях. Существенную роль в развитии пернициозной анемии играет воздействие токсических факторов на слизистую оболочку желудка, а также заболевания, сопровождающиеся поражением тонкой кишки (хронический энтерит, целиакия, синдром короткой кишки и др.), существенно нарушающие абсорбцию витаминов группы В.

Поражение пищевого канала при пернициозной анемии проявляется в виде атрофического глоссита, анорексии, гепатоспленомегалии. Глоссит имеет место у половины больных и является классическим, но не обязательным признаком заболевания. Язык очень болезненный, на его спинке и по краям появляются ярко-красные участки воспаления. Иногда поражается слизистая оболочка щек, десен, глотки и пищевода. Эпителий языка лишается сосочков, становится гладким, блестящим. Одним из проявлений пернициозной анемии является диарея как следствие ахлоргидрии. Иногда жалобы больных на потерю аппетита, изжогу, дискомфорт в области эпигастрия, тошноту, рвоту, боль заставляют предположить наличие злокачественной опухоли, пептической язвы, воспаления желчного пузыря. Отмечается умеренная гепатомегалия. Селезенка увеличена практически у всех больных. При осмотре больных бледность кожи сочетается с легкой желтушностью, причиной которой является повышение содержания в крови непрямого билирубина. Данный симптом обусловлен ускоренной гибелью эритрокариоцитов в костном мозге и повышенным разрушением макроцитов в селезенке.

Гастроэнтерологические симптомы при В₁₂-дефицитной анемии сочетаются с поражением нервной системы, причем тяжесть неврологических симптомов не коррелирует со степенью выраженности анемии. Больные жалуются на ощущение пощипывания или покалывания в кончиках пальцев, онемение, ощущение холода или



напряжения, простреливающей боли в конечностях. В развернутой стадии заболевания наблюдается нарушение координации, атаксичность походки, гиперрефлексия.

К лабораторным признакам B_{12} -дефицитной анемии относятся макроцитарный характер анемии с повышением цветового показателя больше 1,0 и среднего объема эритроцитов от 100 до 150 фл. Наблюдается выраженный анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов с большим количеством овальных гиперхромных макроцитов, значительное снижение количества ретикулоцитов. Часто наблюдается лейкопения с гиперсегментацией нейтрофилов, тромбоцитопения. В сыворотке крови отмечается повышение уровней билирубина, лактатдегидрогеназы, железа и ферритина. Содержание витаминов B_{12} снижено (норма — от 180 до 900 пг/мл).

Лечение предусматривает внутримышечное введение витамина B_{12} или гидроксикобаламина в дозах, обеспечивающих суточную потребность и пополнение запасов депо. Дозы витамина B_{12} более 1000 мкг угнетают транспорт белков и способствуют их потере с мочой. Препарат вводится ежедневно в течение 2 недель до появления ретикулоцитарного криза в дозе 1000 мкг, затем 1 раз в неделю до нормализации гематокрита, в дальнейшем переходят на введение 1 раз в месяц пожизненно. При глубокой анемии с целью ликвидации симптомов гипоксии проводятся трансфузии эритроцитарной массы.

Терапию кобаламином целесообразно назначать всем больным после тотальной гастрэктомии. После частичной резекции желудка необходимо тщательное наблюдение за больными для ранней диагностики анемии.

Мегалобластная анемия может развиваться вследствие приема ряда лекарственных препаратов, в частности у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона, длительно принимающих сульфасалазин, а также у больных с аутоиммунным гепатитом на фоне приема азатиоприна.

Фолиевая кислота вместе с витамином B_{12} принимает участие в синтезе аминокислот, необходимых для образования ДНК. При поносах, энтеритах, после резекции тонкой кишки, у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, а также при использовании лекарственных препаратов, являющихся антагонистами фолиевой кислоты (метотрексат, триметоприм, триамтерен, сульфасалазин, ацикловир, азатиоприн, зидовудин, фенobarбитал), а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем, может развиваться **фолиеводефицитная анемия**. Клинические проявления обусловлены симптомами анемии. Поражение пищевого канала менее выражено, чем при B_{12} -дефицитной анемии, неврологическая симптоматика отсутствует. Изменения крови и костного мозга соответствуют морфологической картине B_{12} -дефицитной анемии. Лечение проводится фолиевой кислотой в дозе 1–5 мг в сутки.

В практике врача-гастроэнтеролога может наблюдаться **гемолитическая анемия**. При данном виде анемии происходит преждевременное разрушение эритроцитов с участием аутоиммунных механизмов. Чаше наблюдается вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия,

при которой укорочение срока жизни эритроцитов является результатом воздействия аутоантител, которые реагируют с аутологичными эритроцитами. Аутоиммунная гемолитическая анемия развивается на фоне хронических воспалительных процессов — при неспецифическом язвенном колите, заболеваниях печени, вирусных инфекциях, а также вызывается приемом некоторых лекарственных препаратов. Сульфаниламиды, которые используют для лечения воспалительных заболеваний кишечника, а также препараты для лечения хронического вирусного гепатита С, в частности рибавирин, могут вызывать тяжелую гемолитическую анемию. По данным клинических наблюдений у 22% пациентов, принимающих пег-интерферон с рибавирином, развивается гемолитическая анемия. Степень тяжести анемии и вероятность ее возникновения зависят от дозы рибавирина.

Клиническая картина и течение аутоиммунной гемолитической анемии отличаются большим разнообразием. На первый план выступают слабость, головокружение, озноб, одышка, учащенное сердцебиение. При объективном осмотре у большинства больных наблюдается спленомегалия и гепатомегалия, умеренное увеличение лимфатических узлов, у 20% больных — желтуха.

В крови наблюдается нормохромная, нормоцитарная анемия, полихромазия и сфероцитоз эритроцитов. При сохраненной функции костного мозга отмечается увеличение числа ретикулоцитов. У большинства больных выявляют умеренный нейтрофилез. Уровень тромбоцитов, как правило, в пределах нормальных значений. Часто наблюдается повышение концентрации билирубина за счет не прямой фракции. В моче повышается концентрация уробилиногена и гемоглобина.

Диагноз верифицируется по результатам обнаружения на поверхности эритроцитов иммуноглобулинов и/или компонентов комплемента с помощью прямой и непрямой пробы Кумбса. Прямая проба выявляет антитела на поверхности эритроцитов, непрямая — в плазме крови. Прямая проба положительна у подавляющего большинства больных. Лишь у 2–4% больных с клиническими проявлениями аутоиммунной гемолитической анемии прямая проба Кумбса отрицательна. Непрямая проба Кумбса положительна у 60% больных с аутоиммунной гемолитической анемией.

При вторичной аутоиммунной гемолитической анемии в первую очередь лечат основное заболевание. Снижение гемоглобина при аутоиммунном процессе происходит медленно, поэтому при минимальной степени гемолиза и положительной пробе Кумбса терапию не проводят. Однако при обострении процесса возможно значительное снижение уровня гемоглобина, в таких случаях нередко требуется введение глюкокортикостероидов, которые быстро снижают или полностью останавливают гемолиз у 2/3 больных. Если кортикостероиды неэффективны или для поддержания ремиссии требуются высокие дозы преднизолона (более 20–40 мг в сутки внутрь), показана спленэктомия. Эффективность спленэктомии не зависит от того, к каким эритроцитарным антигенам направлены аутоантитела. Положительные результаты спленэктомии наблюдаются у 70% больных, у которых терапия кортикостероидами была неэффективна.



Для лечения гемолитической анемии у больных хроническим вирусным гепатитом С, обусловленной приемом рибавирина, методом выбора является временное снижение дозы препарата и использование фактора гормона роста (эритропоэтина) для увеличения выработки эритроцитов. Снижение дозы рибавирина или использование фактора гормона роста рекомендуется при уровне гемоглобина ниже 100 г/л или в случаях, когда наблюдается значительное падение уровня гемоглобина в течение короткого промежутка времени.

В редких случаях у лиц, перенесших вирусный гепатит С, развивается **апластическая анемия**. Средний возраст пациентов к моменту начала заболевания составляет 18 лет; мужчины заболевают чаще, чем женщины. Апластическая анемия возникает в течение 6 месяцев после начала гепатита, часто развивается, в то время как симптомы гепатита уменьшаются или полностью исчезают. Хотя патогенез апластической анемии неизвестен, наиболее вероятным является необратимое поражение стволовых кроветворных клеток, вызванное вирусами. Частота летальных исходов при постгепатитной апластической анемии превышает 80%, а средняя выживаемость после развития цитопении составляет 10 недель. При лечении выраженной аплазии методом выбора является трансплантация костного мозга.

Таким образом, анемия является частым спутником большинства заболеваний органов пищеварения. Анемический синдром в большинстве случаев отягощает течение и прогноз основного заболевания. Правильная

и своевременная диагностика вида анемии при гастроэнтерологической патологии имеет существенное значение в выборе тактики лечения пациентов, что, в конечном итоге, позволяет обеспечить адекватную коррекцию гематологических нарушений и улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Литература

1. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника. В кн.: Анемия — скрытая эпидемия: Пер. с англ. — М.: МегаПро, 2004. — С. 57–59.
2. Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. Залізодефіцитна анемія: Навч. посіб. для студентів. — К.: Наук. світ, 2001. — 132 с.
3. Гликман Р.М. Воспалительные болезни кишечника: язвенный колит и болезнь Крона. В кн.: Внутренние болезни / Под ред. Т.Р. Харрисона и др.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1996. — Т. 7. — С. 113–136.
4. Гусева С.А. Железодефицитная анемия // Лікування та діагностика. — 2000. — №2. — С. 25–32.
5. Гусева С.А. Опыт клинического применения препарата Собифер Дурулес для лечения больных, страдающих железодефицитными анемиями // Укр. мед. часопис. — 2000. — №5–6. — С. 15–17.
6. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. — М.: Ньютиамед, 1998. — 40 с.
7. Залізодефіцитна анемія: захворювання, яке потребує подальшого вивчення // Здоров'я України. — 2001. — №9. — С. 18.
8. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Патогенез и клиническое значение анемии хронических заболеваний // Анемия. — 2005. — №4. — С. 4–10.
9. Малкох А.В., Бельмер С.В., Анастасевич Н.А. и др. Развитие анемии при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. — Режим доступа: <http://www.mma.ru/article/id57909>.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем Вас принять участие в работе XIII Международной конференции

«Актуальные направления в неврологии»,

которая состоится 27–29 апреля 2011 года в г. Судак, АР Крым

АНОНС

С 1998 года Академия медицинских наук Украины совместно с Российской академией медицинских наук проводит ежегодные Международные конференции по актуальным вопросам неврологии. Основные научные направления, обсуждаемые на секционных заседаниях конференции: факторы риска, патогенез цереброваскулярных заболеваний, роль кардиальной патологии в развитии инсульта; ведение и лечение острого инсульта, реабилитация, первичная и вторичная профилактика инсульта; патология психоэмоциональной и мнестической сферы; заболевания периферической нервной системы, рассеянный склероз. Значительное внимание будет уделено новым диагностическим и лечебным технологиям, а также вопросам патогенеза, клиники и

лечения нейроинфекций, заболеваний экстрапирамидной нервной системы.

Надеемся, что участники конференции получат много новой и полезной информации, установят плодотворные контакты, которые будут способствовать дальнейшему развитию научных исследований в области неврологии и внедрению научных достижений в клиническую практику.

За дополнительной информацией обращаться в оргкомитет: 04114 Украина, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»; тел./факс +380 (44) 430-40-27; e-mail: stroke@geront.kiev.ua, stroke_kiev@mail.ru.

Секретарь: Шульженко Дина Владимировна,
тел. +380 (44) 431-05-47, моб. +38 (067) 994-05-73.



Регіонарна анестезія операцій на ключиці

Одним уколом можно получить
более совершенную
и более длительную анестезию.

С.С. Юдин [3]

Методи регіонарної анестезії мають довгу та яскраву історію. На сьогодні вони залишаються оплотом знеболювання при операціях у травматології. При оперативних втручаннях на ключиці використовують або загальне знеболювання, або регіонарну анестезію — блок плечового та шкірних гілок шийного сплетіння шляхом міждрабинчастої блокади та додаткової анестезії надключичних нервів. Ми впровадили до практики досить простий і ефективний спосіб регіонарної анестезії при операціях на ключиці одним доступом.

Ключиця, груднино-ключичне та акроміальне з'єднання в основному іннервуються *n. suprascapularis* (CIV, CV, CVI), тобто верхніми корінцями плечового сплетіння. Для виконання анестезії пацієнта укладають на спину з невеликим валиком під потилицею, голова повернута в протилежний від блокади бік. Орієнтиром служить груднино-ключично-соскоподібний м'яз, який в більшості випадків добре верифікується. Якщо у хворого згідно з популярним літературним висловом «бичача шия», потрібно попросити його підняти голову

з положення «лежачи». При цьому створюють незначний супротив, притримуючи лоб. Місце інтервенції (рисунок) — точка перетину зовнішньої яремної вени з заднім краєм груднино-ключично-соскоподібного м'яза або на вказаному вище м'язі посередині відстані між ключицею та соскоподібним паростком [2, 4]. Після визначення місця ін'єкції пацієнту пропонується розслабити шийні м'язи. Стандартна голка вводиться через валик, що створено невеликим обсягом розчину місцевого анестетика. Спочатку інфільтрація здійснюється глибоко по задньому краю груднино-ключично-соскоподібного м'яза в обсязі 5 мл. Потім голка прямує краніально вздовж вказаного м'яза, також вводиться 5 мл розчину місцевого анестетика. Далі з вершини міждрабинчатого проміжку зверху донизу паралельно вісі шийі в напрямку першого ребра виконується ін'єкція 30 мл локального анестетика. Суть полягає в тому, що при такому спрямуванні голки вхід до фасціальної піхви більш широкий.

Після будь-якого зміщення голки завжди потрібно виконувати аспіраційну пробу для запобігання внутрішньосудинній або інтратекальній ін'єкції. Вводити розчин місцевого анестетика необхідно повільно, при появі болю — відразу припинити ін'єкцію, щоб попередити ушкодження нервів. Голку потрібно підтягнути на 0,5 см і повторити введення. Відразу після блоку паралельно ключиці в надключичній ділянці накладаємо валик із серветок і створюємо руками тиск протягом 10–15 хвилин, для того щоб розчин місцевого анестетика поширювався проксимально.

У Київський обласний клінічний лікарні проведено 35 регіонарних анестезій при остеосинтезі або вилученні фіксатора ключиці. Фізичні параметри хворих: вік — $30,2 \pm 3,8$ року, маса тіла — $71,4 \pm 4,6$ кг, індекс маси тіла (ІМТ) — $24,7 \pm 1,4$ кг/м², фізичний статус — I–II клас за шкалою Американської асоціації анестезіологів (ASA).

Премедикація була такою. Напередодні операції перед сном хворим призначали 6 мг вітамелатоніну перорально. У день операції за 3 години до її початку — 2 капсули солпадеїну перорально, за 1 годину — 6 мг вітамелатоніну

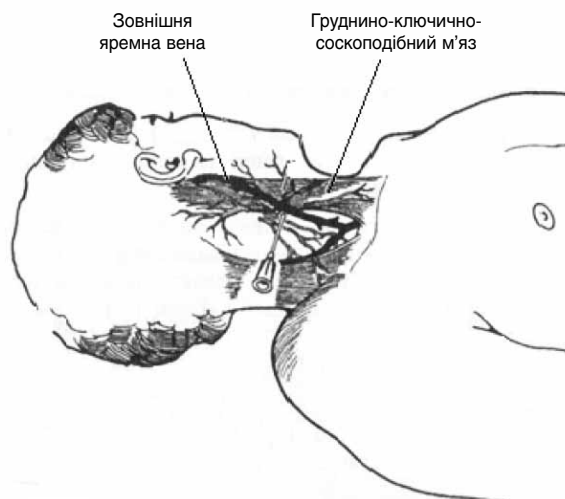


Рисунок. Регіонарна анестезія при операції на ключиці



перорально та 20 мг нефопаму¹ внутрішньом'язово, за 20 хвилин — 50 мг дексалгіну довенно.

В якості місцевого анестетика був обраний 1% розчин наропіну (ропівакаїн, Astra Zeneca, Швеція). Наропін — амідний анестетик тривалої дії — рафінований енантиомер бупівакаїну. Ропівакаїну не притаманна значна моторна блокада. Він має менш виражені кардіотоксичність та токсичний вплив на центральну нервову систему, ніж бупівакаїн, і відповідно — більш широкі границі безпечності [1].

До розчину наропіну додавали клофелін в дозі 100 мкг. Препарат ліпофільний, стимулює пресинаптичні (гальмівні) α_{2-1} -адренорецептори та імідазолні рецептори. Блок медіаторів гальмує передачу з нейрона на нейрон всієї ноцицептивної інформації (дія схожа з відповідним ефектом кокаїну) і відрізняється від дії опіоїдів, які блокують тільки больові імпульси. Клофелін, мабуть, єдиний корисний ад'ювант для виконання периферичних блоkad з використанням місцевих анестетиків. Він дозозалежно подовжує анестезію/аналгезію внаслідок місцевого вазоконстрикторного ефекту та локального знеболювання. При додаванні клофеліну в дозі 0,5 мкг/кг до розчину місцевого анестетика тривалість анестезії/аналгезії подовжувалася на 50% порівняно з плацебо [4]. Побічні ефекти (гіпотензія, брадикардія) дозозалежні і взагалі не розвиваються в дозах 1,5 мкг/кг (максимальна — 150 мкг). Резорбція клофеліну призводить до ангіоспазму/легкої седатії та системної аналгезії, що є корисним.

Операцію розпочинали через 15–20 хвилин після введення міксту наропіну та клофеліну (час, необхідний для розвитку повноцінної блокади). Іноді періопераційно додатково призначали кетамін у дозі 5–10 мг довенно. Анестезія добре переносилася пацієнтами, жодних ускладнень не спостерігалось. Післяопераційний період характеризувався позитивним тривалим аналгетичним профілем. Для знеболювання хворі отримували тільки дексалгін та солпадеїн у звичайних дозах.

Позитивними характеристиками даної методики є короткий доступ до сплетіння поза зоною проходження судин, введення всієї дози місцевого анестетика з одного місця і однократно, фізіологічне положення голови з низькою вірогідністю ушкодження серединних структур ший та відповідних нервів.

Ускладнення виникають не часто. Можливим є токсичний вплив на центральну нервову й серцево-судинну системи, що пов'язано як з дозою місцевого анестетика, так і з відповідною зоною, що добре васкуляризована, або є наслідком внутрішньосудинної ін'єкції. Головний ризик для пацієнта в цей час — гіпоксія мозку. Тому основна увага має приділятися оксигенації. Як протисудомні препарати використовують барбітурати, бензодіазепіни і пропופол, які зменшують мозковий кровообіг. Це знижує дозу місцевого анестетика, що контактує з клітинами головного мозку, відповідно — підвищується поріг розвитку судом, зумовлених токсичністю локальних анестетиків. Так само діє і гіпервентиляція. Хоча сукцинілхолін не є протисудомним засобом, але його застосування корисне для полегшення вентиляції.

Попереднє введення бензодіазепінів або барбітуратів підвищить судомний поріг, а гіперкапнія і метаболічний ацидоз будуть сприяти судомній активності. Ефективне лікування системної токсичності місцевих анестетиків проводиться жировими емульсіями [5], наприклад 20% інтраліпідом. Навантажувальна доза становить 1,5 мл/кг, вводиться протягом 1 хвилини. Підтримуюча доза — 0,25–0,5 мл/кг на хвилину. Максимальна доза препарату — 8 мл/кг.

Може розвинутиися спінальна анестезія. Анатомічно шийні корінці знаходяться у довгих паростках спинномозкової оболонки і проходять через міжхребцеві отвори. Голка може легко потрапити до них, якщо в борозні поперечного паростка вона відхилилася в краніальному напрямку. Уникнути цього можна шляхом проведення аспіраційної проби та фракційного й повільного введення розчину місцевого анестетика.

Блокада діафрагмального нерва є неминуchoю. Проте, по-перше, вона одностороння; по-друге, адекватну вентиляцію забезпечать міжреберні м'язи; по-третє, застосування наропіну не викликає глибокого моторного блоку. Тому таке ускладнення залишається просто непомітним.

Блокада зворотного нерва гортані виникає досить часто, але крім тимчасового осиплого голосу інших проблем вона не завдає.

У разі випадкового виконання пункції крупної судини в тканинах ший може сформуватися гематома.

Література

1. Компендиум 2010 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2010. — С. 1035–1038.
2. Малрой М. Местная анестезия: Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 301 с.
3. Мухадзе Г.М. В защиту спинномозговой анестезии // Анналы института Склифосовского. — М.: Медгиз, 1942. — Т. 3 (Книга 1). — С. 112–119.
4. Рамфелл Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии: Пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 272 с.
5. Oxford handbook of anaesthesia / Ed. by K.G. Allman, I.H. Wilson. — Oxford university press, 2008. — 1202 p.

¹ Доцільність призначення нефопаму: попередження м'язового тремтіння, додаткове знеболювання, ангіоспазм та частковий антагонізм симпатичного блоку.



Стан етіопатогенетичних питань післяопераційної когнітивної дисфункції

Останнім часом спостерігається значний інтерес до питання порушення функції вищої нервової діяльності. Це пов'язано, насамперед, зі зростанням кількості населення середнього та похилого віку, а також кількості хворих із цереброваскулярною патологією. Проте все частіше у літературі з'являються відомості про вплив деяких препаратів, які використовуються для проведення загальної анестезії, на певні функції вищої мозкової діяльності. Опубліковано дані, отримані при проведенні експериментів на тваринах, які вказують на порушення деяких механізмів діяльності функцій головного мозку. Вже у клінічних умовах авторами встановлено, що при проведенні загальної анестезії виявляються зміни перфузії головного мозку, внутрішньочерепного тиску та інші порушення при використанні деяких препаратів. Ці зміни можуть зумовлювати в подальшому виникнення різноманітних порушень вищої мозкової діяльності. Багато дослідників схильні до думки, що переважна більшість препаратів різною мірою впливають на діяльність вищих мозкових функцій, що може призводити до виникнення когнітивної дисфункції різного ступеня та тривалості. У доступних літературних джерелах вказується, що у ранній післяопераційний період когнітивна дисфункція визначається приблизно у 30% хірургічних втручань, виконаних за допомогою загальної анестезії, та продовжує спостерігатися протягом трьох місяців у 10% пацієнтів [1–11].

Авторами встановлено, що власне загальна анестезія може бути причиною можливого виникнення порушень нервової системи у післяопераційний період. Вона може призвести до виникнення психопатологічних та психотичних реакцій, делірію, судомного синдрому, опістотонусу, післяопераційної когнітивної дисфункції, порушення циклу сну та бадьорості, координації, виникнення гострого порушення мозкового кровообігу, гострої сенсоневральної туговухості, спастичної паралегії, злоякісної гіпертензії, летальності. Встановлено, що ступінь та вираженість патологічних змін з боку центральної нервової системи залежать від типу анестезії, стану соматичного та неврологічного статусу пацієнта у передопераційний період, віку пацієнта та інших факторів. В переважній більшості праць, що висвітлюють дане питання, вказується, що на фоні

загального пригнічення функцій центральної нервової системи спостерігається у різній мірі зниження пам'яті, уваги, реактивності та виникають порушення функції координації [6, 7].

Серед цих порушень когнітивні зміни можливо відразу вирізнити в ході дослідження ментального статусу, що характеризується загальним виглядом та поведінкою, орієнтацією, увагою та концентрацією, емоційним станом, мисленням та пізнавальними процесами (пам'ять, здатність до логічного судження, мовлення, сприйняття, праксис та виконавчі функції) [8].

Взагалі когнітивна дисфункція пов'язана з інтегративною діяльністю головного мозку. Найбільш тонкі та важливі функції головного мозку, які допомагають здійснювати раціональне усвідомлення світу, можна розуміти як когнітивні функції [1, 15].

До когнітивних функцій відносять пам'ять, гнозис, мовлення, праксис, інтелект. До функцій пам'яті належить здатність запам'ятовувати, зберігати, відтворювати інформацію. Пам'ять поділяють на експліцитну та імпліцитну. Гнозис — це функція сприйняття інформації, обробка та синтез сенсорних відчуттів до цілих образів. Мовлення — це головна можливість обміну інформацією. Дослідження мовленнєвої функції зумовлює оцінку експресії, рецепції, повторення слів та речень, назву предметів. Праксис — це здатність отримання, зберігання та використання рухових навичок. Найбільшого значення у виникненні порушень праксису має ураження лобної та тім'яної ділянок зліва. Інтелект — це здатність співставляти інформацію, знаходити відмінності та спільності, виносити судження та робити висновки [1, 13, 15, 16].

Доведено, що на когнітивну функцію має вплив практично кожен препарат для проведення загальної анестезії, різною мірою та тривалістю впливу [1, 3, 12, 17, 18].

Авторами встановлено, що першочергове значення, враховуючи алгоритм метаболічної реакції тканини головного мозку, мають адекватний підхід до забезпечення оптимальної перфузії головного мозку; попередження його ішемії; виключення препаратів для загальної анестезії, які призводять до підвищення внутрішньочерепного тиску; забезпечення швидкого пробудження



пацієнта після операції для контролю неврологічного статусу [17, 18].

Серед головних етіологічних чинників виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції автори виділяють ті, що стосуються загальної анестезії: група препарату та його доза для проведення загальної анестезії, тривалість анестезії та інші чинники, такі як вік пацієнта, стан когнітивної функції до проведення оперативного втручання з використанням загальної анестезії, наявність у пацієнта супутньої цереброваскулярної патології [1, 4, 6, 12].

Визначається, що під час проведення оперативного втручання з використанням загальної анестезії головний мозок працює як орган, що формує стан наркозу. У процесі наркозу він генерує еферентну інформацію, забезпечує своєчасну можливу корекцію функціональних параметрів, що викликаються різноманітними рефlekсами [13, 14].

Велике значення у розгляді даної теми має врахування головних теорій впливу наркозу. Знання питання механізмів теорій важливе у розробці та вдосконаленні схем загальної анестезії, визначенні доз та співвідношень препаратів для досягнення мінімального токсичного ефекту. Це також досягається шляхом отримання знань з питань дії загальної анестезії з урахуванням клітинно-молекулярних механізмів. На основі цього авторами було розроблено біохімічну теорію [19].

Було визначено місця дії загальних анестетиків на центральну нервову систему: спинний мозок, де, можливо, відбувається пригнічення спрямованої відповіді на стимуляцію ушкоджуючого агента; ретикулярна формація, що має відношення до впливу анестетиків на свідомість пацієнта; стовбур мозку, що змінює викликані сомато-сенсорні потенціали. Анестетики мають вплив на зміну біоелектричної активності кори великого мозку, що підтверджується при проведенні електроенцефалографічного дослідження. Місце дії препарату для виконання загальної анестезії не можна визначити окремою ділянкою нервової системи, тому що, вивчивши усі теорії дії загальної анестезії, можна визначити різні окремі ділянки та ланцюги процесу.

У патогенезі виникнення когнітивної дисфункції у післяопераційний період виділяють такі головні фактори загальної анестезії: метаболічні, гемореологічні, гіпоксичні, токсичні. У комплексі своєї взаємодії, різного ступеня та співвідношення, ці фактори зумовлюють відповідні зміни, головні з яких: ураження стінок церебральних судин мікроциркуляторного русла, порушення обміну внутрішньоклітинного кальцію та порушення асоціативних і міжнейронних взаємозв'язків на рівні структур головного мозку. Також вважають, що головний механізм дії загальної анестезії проводиться переважно за допомогою ретикулярної формації. У ході анестезії гальмування її призводить до зниження впливу на кору головного мозку. Даний стан поглиблюється при тривалому часі загальної анестезії. Відомо, що деякі препарати для загальної анестезії накопичуються переважно в головному мозку. Швидкість їх метаболізму та виведення з організму обернено залежить від тривалості проведення загальної анестезії. Дослідивши різні ланки патогенетичного каскаду впливу препаратів для проведення загальної анестезії на головний мозок, автори дійшли висновку, що виникнення когнітивної дисфункції у післяопераційний період є наслідком апоптозу під впливом цих препаратів. Також виділяють головні фактори патогенетичного каскаду процесу:

залишкова дія препаратів для проведення загальної анестезії та компонентів їх метаболічних реакцій, виснаження енергетичного балансу нейронів головного мозку, вплив гіпоксії, що є наслідком набряку головного мозку та підвищеного внутрішньочерепного тиску [6, 7, 12, 19, 20].

Таким чином, вивчення етіопатогенетичних механізмів когнітивної дисфункції, які виникають при проведенні загальної анестезії, що в подальшому допоможе розробити адекватні методи профілактики даної патології, є актуальним завданням сучасної анестезіології та неврології.

Література

1. Усенко Л.В., Ризк Шади Эйд, Криштафор А.А. и др. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста // *Международ. неврол. журн.* — 2008. — №3 (19). — С. 99–110.
2. Усенко Л.В., Ризк Шади Эйд, Криштафор А.А. и др. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста // *Международ. неврол. журн.* — 2008. — №4 (20). — С. 87–94.
3. Исаев С.В., Лихванцев В.В., Кичин В.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде. IX съезд Федерации анестезиологов. — Иркутск, 2004. — С. 113–114.
4. Шнайдер Н.А., Шпрах В.В., Салмина А.Б. Послеоперационная когнитивная дисфункция: профилактика, диагностика, лечение. Метод. пособие для врачей. — Красноярск: Оперативная полиграфия, 2005. — 95 с.
5. Давыдова Н.С. Возможные критерии прогноза нарушений мозгового кровообращения при анестезии // *Вестн. интенс. терапии.* — 2004. — №5. — С. 232–234.
6. Шнайдер Н.А. Новый взгляд на проблему послеоперационной когнитивной дисфункции // *Острые и неотложные состояния в практике врача.* — 2006. — №5. — С. 47–49.
7. Rasmussen L.S., Jonson T., Kuipers H.M. et al. Does anesthesia cease postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients // *Acta Anesth. Scand.* — 2003. — Vol. 47, №9. — P. 1188–1194.
8. Newman S., Stygal J., Hirani S. et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review // *Anesthesiology.* — 2007. — Vol. 106 (3). — P. 572–590.
9. Kadoi Y., Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *J. of Anesthesia.* — 2007. — Vol. 21, №3.
10. Chen X., Zhao M., White P.F. et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane // *Anesth. Analg.* — 2001. — Vol. 93. — P. 1489–1494.
11. Monk T. Older surgical patients at greater risk for developing cognitive problems // *HealthNewsDigest.com.* — 2008.
12. Шнайдер Н.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция // *Неврол. журн.* — 2005. — Т. 10, №4. — С. 37–43.
13. Яворская В.А., Фломин Ю.В., Гребенюк А.В. Подходы к исследованию когнитивных функций при цереброваскулярных заболеваниях и других органических поражениях головного мозга: обзор иностранной литературы // *Международ. неврол. журн.* — 2008. — №2 (18). — С. 131–137.
14. Bendo A.A., Kass I.S., Hartung J. et al. Anesthesia for neurosurgery / Barash P.G. et al. eds. *Clinical Anesthesia.* — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — P. 746–789.
15. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста // Метод. рекоменд. / Под ред. Л.В. Усенко, Ризк Шади Эйд, А.А. Криштафор и др. — Днепропетровск, 2008. — 56 с.
16. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. — М.: Питер, 2008. — 621 с.
17. Клигуненко Е.Н., Дзяк Л.А., Плошенко Ю.А. и др. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии // *Международ. неврол. журн.* — 2008. — №2 (18). — С. 41–50.
18. Patel P.M., Drummond J.C. Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques // Miller R.D. ed. *Anesthesia.* — Philadelphia, PA: Elsevier Science, 2005. — P. 813–858.
19. Шнайдер Н.А., Салмина А.Б. Неврологические осложнения общей анестезии. — Красноярск: КрасГМА, 2004. — 383 с.
20. Кичин В.В., Исаев С.В., Лихванцев В.В. Влияние некоторых препаратов для анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационном периоде. IX съезд Федерации анестезиологов. — Иркутск, 2004. — С. 124–125.

Міністерство охорони здоров'я України
ГУОЗ та МЗ Київської міської держадміністрації
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
Кафедра інфекційних хвороб
Федерація сприяння охороні здоров'я

АНОНС



Науково-практична конференція

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ У ПРАКТИЦІ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІСТІВ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

12 травня 2011, Київ

Головні науково-практичні напрями

- Вірусні гепатити А, В, С, D, E, G та ін.
- Епідеміологія та профілактика вірусних гепатитів; етіологія та діагностика вірусних гепатитів; клініка та лікування
- Хронічні гепатити: нове в діагностиці та лікуванні
- Вірусні гепатити у практиці лікарів-терапевтів, сімейних лікарів та педіатрів
- Вірусні гепатити у дітей

Учасники конференції отримають сертифікат

Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Відеоматеріали конференції будуть розміщені
на медичному порталі www.chil.com.ua

Генеральний спонсор



Інформаційні партнери

Організатор



www.chil.com.ua



Здоров'я України[®]

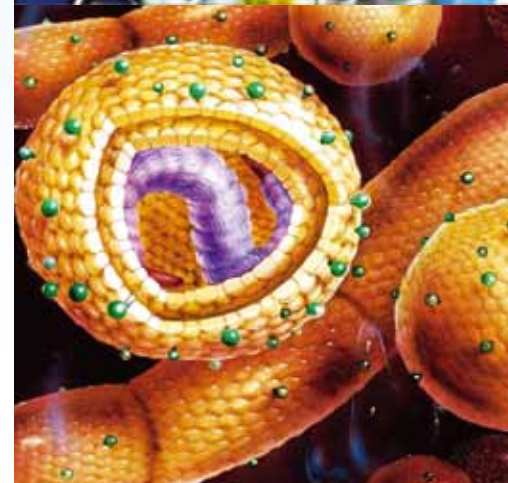


Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7

Для листування: 03150, Київ, а/с 72 Тел./факс +38 (044) 200 17 73

e-mail: office@newvivo.com.ua www.chil.com.ua



21 століття: Від анестезіології до періопераційної медицини

Клінічна лікарня "Феофанія"
вул. Академіка Заболотного, 21
тел. (044) 518 41 57

Київ, 20-21 жовтня 2011р.
www.anaesthesiaconference.kiev.ua

Шановні колеги!

20–21 жовтня 2011 року в місті Києві відбудеться третій Британсько-Український симпозіум з проблем анестезіології та інтенсивної терапії. Рівно 165 років віддають цей захід від надзвичайно важливої події в історії людства — відкриття наркозу. З часу демонстрації ще в позаминулому столітті можливостей перших анестетиків наука про знеболення в світі постійно та динамічно розвивалася.

Концепція періопераційної медицини, яка є провідною темою майбутнього симпозіуму, дещо виходить за межі нашого «класичного» уявлення про анестезіологічне забезпечення. Складність сучасних оперативних втручань та наявність ускладненого стану пацієнтів потребують мультидисциплінарного підходу до проблеми з акцентом на те, що операція є невіддільним компонентом лікувального процесу хворого з хірургічною патологією. Такий підхід не є чимось кардинально новим, однак ми сподіваємося, що черговий Британсько-Український симпозіум стане важливим кроком у напрямку до сучасних світових тенденцій.

Ми також переконані в тому, що участь у третьому Британсько-Українському симпозіумі буде цікавою і корисною як для лікарів-анестезіологів, так і для лікарів суміжних фахів.

До зустрічі на симпозіумі!

З повагою,

завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика, професор І.П. Шлапак

Шановні друзі та колеги!

З нетерпінням чекаємо на зустріч з Вами на третьому Британсько-Українському симпозіумі, який відбудеться у жовтні 2011 року в Києві.

З радістю повідомляємо, що до плану доповідей симпозіуму введені нові теми з урахуванням Ваших побажань. Як завжди, доповідачами світового класу будуть висвітлені найновіші досягнення сучасної доказової медицини.

Професія анестезіолога розширила свої межі від простого знеболення та збереження життєдіяльності під час операцій до визначення періопераційних ризиків, інтра- та післяопераційної терапії. Ускладнення, пов'язані з будь-якою хірургічною процедурою, гострі та хронічні супутні захворювання є складовими періопераційного ризику. Нові досягнення хірургії та анестезіології, вдосконалення оцінки стану пацієнтів та моніторингу сприяють швидшому їх одужанню. Розвиток анестезіології спрямований на максимальне збільшення шансів на виживання хворих та якнайшвидше повернення їх до оптимального активного життя.

Відповідати сучасності — це ставити перед собою нові завдання, бачити нові горизонти. Ось це і надихнуло нас на організацію третього Британсько-Українського симпозіуму, який ми назвали «21 століття: від анестезіології до періопераційної медицини».

Ми впевнені у тому, що Ви зможете приєднатися до нас у цьому році і отримати відповіді на запитання, що постали перед Вами у щоденній професійній діяльності.

До скорої зустрічі!

З найкращими побажаннями,

Dr. Roman Cregg

Шановні колеги!

Вже стало доброю традицією організовувати роботу провідних анестезіологічних конгресів у стінах нашої клініки. 2011 рік також не буде винятком. Ми знову прийматимемо Британсько-Український симпозіум з анестезіології. Наші мета і прагнення залишаються незмінними — впровадження світових стандартів в українську медицину.

До зустрічі на конгресі!

З повагою,

головний лікар КЛ «Феофанія»

І.П. Семенів



МОЗ України



НМАПО
імені П.Л. Шупика



Асоціація
анестезіологів
України



КЛ Феофанія



Асоціація
анестезіологів
Великої Британії
та Ірландії



Лондонський медичний
університет

ОСТРОВЬ ІНТЕЛІКТОВІЙНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ
ІННОВАЦІЙ



5 років

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА V Національний конгрес березень 2012

Відеолекції з заходів дивіться на унікальному медичному інтернет-ресурсі
www.chil.com.ua



Донецьк
26 квітня 2011



Сімферополь
травень 2011



Одеса
червень 2011

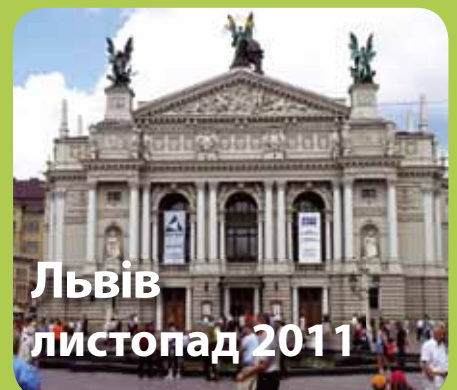
ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА регіональні конгреси



Дніпропетровськ
14 вересня 2011



Харків
жовтень 2011



Львів
листопад 2011

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150 e-mail: office@newvivo.com.ua

www.chil.com.ua



Вельмишановні колеги!
22–23 вересня 2011 року у місті Харків
відбудеться Всеукраїнська науково-практична конференція молодих науковців
«Актуальні питання хірургії та анестезіології»

Маємо за честь сповістити Вас, що Рада молодих вчених та спеціалістів Інституту загальної та невідкладної хірургії Національної академії медичних наук України проводить Всеукраїнську науково-практичну конференцію молодих науковців «Актуальні питання хірургії та анестезіології».

Конференція входить до реєстру конференцій України (посвідчення УкрІНТІ №270 від 8 червня 2010 р.). У програмі конференції планується робота за такими напрямками:

1. Невідкладна допомога в хірургії.
2. Невідкладна допомога в акушерстві та гінекології.
3. Невідкладна допомога в травматології, онкології, офтальмології та оториноларингології тощо.
4. Анестезіологічне забезпечення та питання інтенсивної терапії в невідкладній хірургії.

Мета конференції — висвітлення досягнень у виконанні наукових робіт молодими вченими та спеціалістами, впровадження їх у сучасну клінічну практику та консолідація зусиль молодих науковців. Матеріали доповідей будуть опубліковані в журналі «Хірургічна перспектива».

Вимоги до публікацій

Текст тез має бути оформлений у редакторі MS WORD 97-2003 українською або російською мовою, шрифт Times New Roman, 14 кегель, 1,5 інтервал, поля з усіх боків 2,5 см, обсяг — до 2 сторінок формату А4. Тези не повинні бути раніше опубліковані. В структурі тез мають бути коротко відображені мета та завдання роботи, матеріали та методи, результати дослідження та висновки. Назва тез друкується великими літерами,

на наступному рядку — прізвище та ініціали авторів. Необхідно представити оригінал тез у двох примірниках. Обов'язкове надання тез на **CD** диску. Другий примірник підписується авторами із зазначенням їх поштової адреси, телефону, факсу та e-mail. Від одного автора приймається не більше двох тез.

Текст статей має бути оформлений у редакторі MS WORD 97-2003 українською або російською мовою, шрифт Times New Roman, 14 кегель, 1,5 інтервал, поля з усіх боків 2 см, обсяг — до 7 сторінок формату А4. Статті не повинні бути раніше опубліковані. В структурі статей мають бути коротко відображені мета та завдання роботи, матеріали та методи, результати дослідження та висновки, перелік літературних джерел — не більш 7, резюме трьома мовами та ключові слова. Назва статей друкується великими літерами, на наступному рядку — прізвище та ініціали авторів. Необхідно представити оригінал статей у двох примірниках та електронну версію на **CD**. Другий примірник підписується авторами із зазначенням їх поштової адреси, телефону (факсу) та e-mail. Від одного автора приймається не більше двох статей.

Статті будуть опубліковані в авторському варіанті. Вартість публікації — 20 гривень/стор.

КРАЙНІЙ ТЕРМІН НАДХОДЖЕННЯ ТЕЗ та СТАТЕЙ — 15 серпня 2011 р.

Конференція відбудеться 22–23 вересня 2011 року.

Адреса: 61103, Україна, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1; ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», Крутько Є.М., тел. (057) 349-41-98, (067) 931-43-14, e-mail: e.krutko@mail.ru.

Третя науково-практична конференція з міжнародною участю
«Сучасні методи лікування
навколо- та внутрішньосуглобових ушкоджень»,
що відбудеться 16–17 червня 2011 року, присвячена 90-річчю кафедри травматології та ортопедії
Одеського національного медичного університету

Питання, які будуть розглянуті на конференції:

1. Сучасні методи діагностики і лікування навколо- та внутрішньосуглобових ушкоджень.
2. Реабілітація хворих з наслідками навколо- та внутрішньосуглобових ушкоджень.
3. Ендопротезування суглобів.
4. Питання підготовки фахівців ортопедів-травматологів.

З наукових та редакційних питань:

Ігнат'єв Олександр Михайлович
 +38 (067) 723-32-45, +38 (067) 723-32-45

З організаційних питань:

Бодня Олександр Іванович
 (048) 720-22-20, (048) 720-22-20

Харітонов Олег Денисович
 (048) 720-11-57, (048) 720-11-57

Питання зустрічі і транспорту:

Гурієнко Олександр Валентинович
 (048) 720-10-06, (048) 720-10-06

Питання поселення:

Попов Олександр Ігорович
 (048) 720-13-23, (048) 720-13-23
 e-mail: orthocentrod@ukr.net

Реєстрація та робота конференції відбудеться у приміщенні санаторію «Біла Акація» за адресою: вул. Французький бульвар, 59, м. Одеса, Україна.

Докладна інформація розміщена на сайті:
www.orthocentrodess.ucoz.com



Шановні колеги !

Інформуємо вас про проведення науково-практичної конференції з міжнародною участю

«Сучасні технології в хірургії раку шлунково-кишкового тракту»,

яка відбудеться 05–06 травня 2011 року в місті Києві

та запрошуємо взяти в ній участь

Конференція зареєстрована в УкрІНТЕІ (посвідчення № 115 від 17 лютого 2011 р.) та увійшла до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться в 2011 році», затвердженим МОЗ і НАМН України. Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 20.11.1991 р. №332 запрошення є офіційним документом для оформлення відряджень.

Установа-організатор проведення заходу:

Національний інститут раку

Місце проведення і проживання учасників конференції:

01601, Київ, вул. Госпітальна, 4, готель «Русь»

Початок реєстрації: 05 травня 2011 р. о 8:00

НАУКОВА ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Сучасні підходи до хірургічного лікування раку шлунка
- Хірургічне та комбіноване лікування раку печінки та підшлункової залози
- Хірургічне лікування ускладнених форм раку ободової та прямої кишки
- Сучасні методики сфінктерозберігаючих операцій у хворих на рак прямої кишки
- Ускладнення хірургічного лікування хворих на рак шлунково-кишкового тракту, їх лікування та профілактика
- Сучасні напрями хірургічного та комбінованого лікування метастатичного колоректального раку.

Під час роботи конференції будуть проведені пленарні засідання, майстер-класи, стендові доповіді, виставки провідних вітчизняних та іноземних виробників лікарських препаратів і медичних приладів.

Форма участі:

- усна доповідь
- стендова доповідь
- відео-сесія
- майстер-клас
- публікація
- тільки участь.

Матеріали конференції у вигляді статей і коротких повідомлень будуть опубліковані у журналі «Клінічна онкологія».

Вимоги до публікації

Стаття подається українською, російською або англійською мовою, розміром до 10–12 сторінок. Обов'язково вказати повну назву організації(й), де була виконана робота, прізвища та ініціали всіх авторів. Стаття супроводжується резюме (150–200 слів), викладеним трьома мовами (російською, українською та обов'язково англійською) і ключовими словами (6–8). У резюме необхідно чітко визначити мету, об'єкт і методи дослідження, основні результати і висновки (не застосовувати аббревіатури). Поля зверху та знизу — 2 см, праворуч — 2 см, ліворуч — 3 см, шрифт Times New Roman, розмір шрифту — 12, через 1,5 інтервалу.

Структура статті: вступ; об'єкт і методи дослідження; результати; обговорення; висновки; література.

Бібліографічний опис джерел літератури до статті подається згідно з ГОСТ 7.1 «Библиографическое описание документа: общие требования и правила составления».

Посилання виділяються в тексті цифрами в квадратних дужках. Нумерація посилань здійснюється за алфавітом або в порядку згадування в тексті.

Таблиці (посилання і примітки містяться безпосередньо під таблицею), малюнки (підписи до них — на окремій сторінці) повинні бути розміщені на окремих сторінках. Нумерація таблиць — арабськими цифрами відповідно до їх згадування в тексті. Малюнки підписані олівцем на зворотному боці листа із позначенням номера (арабськими цифрами), прізвища першого автора та орієнтації (верх, низ). Нумери малюнків повинні відповідати порядку розміщення в тексті, розташування кожного з них відзначене на полях тексту. Необхідні 2 повних комплекти малюнків. Фотоматеріали повинні бути високої якості, мати розмір не більш 200 × 250 мм і по можливості подані (крім мікрофотографій) у вигляді чорно-білих слайдів.

Рукопис статті подається у двох екземплярах, надрукованих з одного боку листа формату А4. Електронна версія надсилається на **e-mail:** eakolesnik@ukr.net.

Подані до друку статті повинні супроводжуватися відношенням установи, в якій вони написані, з рекомендаціями до друку, висновком експертної комісії, підписом наукового керівника або керівника установи, завірені печаткою. На останній сторінці статті повинні бути підписи всіх авторів (на одному екземплярі). Під текстом зазначити, що дана робота раніше не подавалася до друку в інші видавництва.

Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються і не повертаються.

До матеріалів додаються відомості про автора (доповідача).

Матеріали приймаються до 01 квітня 2011 р.

Робоча мова конференції: українська, російська, англійська (синхронний переклад).

Організаційний внесок за участь у конференції — 600 гривень (участь у засіданнях, портфель з матеріалами конференції, сертифікат учасника, кофе-паузи, обіди, банкет). Для молодих фахівців (до 35 років) — 300 гривень.

Проживання в готелі «Русь» за спеціальними цінами.

Реєстрація можлива через веб-сайт конференції:

www.oncodigestive.com.ua або e-mail: eakolesnik@ukr.net

Публікація матеріалів безкоштовна.

Оргкомітет конференції:

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

Національний інститут раку

Відповідальна особа:

д. мед. н. Колеснік Олена Олександрівна

тел./факс (044) 259-01-76

моб. 050 356-05-49

e-mail: eakolesnik@ukr.net

Офіційний партнер — компанія «Лайт-тревел».



Міністерство охорони здоров'я України
Дніпропетровська державна медична академія
ГУОЗ Дніпропетровської облдержадміністрації
Асоціація анестезіологів України

Шановний колего!
Запрошуємо Вас до участі в роботі
Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»,
яка відбудеться 8–9 вересня 2011 року в м. Дніпропетровськ

Конференція включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій МОЗ України на 2011 р. На основі наказу МОЗ та НАМН України від 07.07.2006 р. №450/4 за наявності запрошення від оргкомітету є підставою для відрядження. Участь у конференції платна, реєстраційний внесок за участь становить 250 гривень та сплачується під час реєстрації.

Зареєстровані учасники отримують портфель із матеріалами конференції та сертифікат учасника.

Матеріали, які відповідають вимогам та надані для публікації до 01 червня 2011 р., будуть надруковані у фаховому виданні ВАК України.

1. Текст матеріалів (до 5 стор.) на паперовому носії (з підписами авторів) — 1 примірник.

2. Електронний варіант матеріалів надсилати електронною поштою aaaukr@ukr.net (файл *dos MS Word, 1997–2003, шрифт TNR 14, 1,5 інтервали, поля 2 см з обох боків). Назва файлу — за прізвищем першого автора. Окремо вказати інформацію про авторів та адреси для листування.

3. Структура роботи. Перший абзац (по центру): ініціали та прізвище автора та співавторів. Другий абзац: назва роботи. Третій абзац: назва закладу, де виконувалася

робота (курсивом, по центру). Назви рубрик: «Мета», «Матеріали та методи», «Результати та їх обговорення», «Висновки» необхідно виділяти жирним шрифтом і друкувати з абзацу. Стаття повинна мати не більше 2 таблиць та не містити рисунків, не використовувати переносів тексту.

4. Копія квитанції про оплату публікації в сумі 20 грн за одну сторінку, перераховану на рахунок ААУ: р/р № 26003010042234 в ПАТ «Укресімбанк» в м. Києві, МФО 322313, ЄДРПОУ 14282781.

5. Без копії квитанції про оплату матеріали не будуть опубліковані. Матеріали надсилати за адресою:

Дуброву С.О., Асоціація анестезіологів України, пров. Лабораторний, 14-20, Київ 01133.

Місце проведення конференції: санітарно-гігієнічний корпус ДДМА (пл. Жовтнева, 4).

Початок реєстрації: 08.09.2011 р. з 8:00; засідань — з 10:00.

Контактні дані оргкомітету:

професор Глумчер Фелікс Семенович (044) 528 5495;

к. м. н. Дубров Сергій Олександрович (050) 353 9689;

e-mail: aaaukr@ukr.net; sergii.dubrov@gmail.com;

професор Клігуненко Олена Миколаївна

e-mail: Kligunenko@yandex.ua

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі IV міжрегіональної науково-практичної конференції
«Актуальні проблеми гастроентерології та абдомінальної хірургії»,
присвяченої пам'яті почесного громадянина Хмельниччини — професора Миколи Петровича
Чорнобрового, що відбудеться 15 вересня 2011 року в м. Хмельницький

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозіумів та конференцій 2011 р.

На конференцію запрошуються: професори, доктори медичних наук, провідні спеціалісти (для читання лекцій майстер-класу), гастроентерологи, хірурги, лікарі загальної практики — сімейної медицини, терапевти, практичні лікарі інших спеціальностей. В роботі конференції планується участь фармацевтичних, медико-технічних, медичних та лабораторних фірм, які зорієнтовані на гастроентерологію та абдомінальну хірургію.

Оргкомітет та його адреса:

Кафедра внутрішньої та сімейної медицини
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
21050 м. Вінниця, вул. 1-го Травня, 44

Усі питання щодо конференції просимо завчасно узгоджувати з оргкомітетом:

тел.: (0432) 67-16-53 (9:00–17:00);

тел./факс: (0432) 67-44-21 (9:00–17:00);

e-mail: pavlovao1963@mail.ru



**ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»
спільно з Асоціацією інфекціоністів України та Тернопільським медичним університетом
запрошують Вас взяти участь у роботі щорічної науково-практичної конференції,
присвяченої щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського
та 115-річчю з дня заснування Інституту**

**«Теоретичні засади оптимізації системи епідеміологічного нагляду
за інфекційними хворобами в Україні та світі на сучасному етапі»**

**яка відбудеться у м. Києві 13–14 жовтня 2011 року
згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій
і наукових семінарів на 2011 рік №157**

Пріоритетні програмні питання

1. Удосконалення системи епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами в сучасних умовах.
2. Роль оцінки імунологічного статусу в системі епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами.
3. Сучасні методи лабораторної діагностики інфекційних хвороб.
4. Актуальні питання вакцинопрофілактики.
5. Оптимізація епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами на підставі вивчення біологічних властивостей збудника.
6. Убіквітарне значення резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів.
7. Особливості епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами в період проведення масових міжнародних заходів.
8. Етіопатогенетична терапія інфекційних хвороб.
9. Особливості клінічних проявів інфекційної патології в сучасних умовах.
10. Роль інфекційної служби в системі епідеміологічного нагляду за інфекційними хворобами.

Місце проведення конференції:

м. Київ, вул. Госпітальна, 12

Президент-Готель, конгрес-хол

Проїзд: станція метро «Палац спорту» та тролейбус №14 — від Залізничного вокзалу.

Шановні колеги!

Інформуємо Вас про проведення науково-практичної конференції з міжнародною участю.

22–23 вересня 2011 року в м. Києві

відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю

«V Український гастроентерологічний тиждень»

**за підтримки МОЗ України, НАМН України, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
НМАПО імені П.Л. Шупика та Української гастроентерологічної асоціації**

На конференції буде розглянуто такі питання:

- сучасні аспекти діагностики та лікування гастроентерологічних хворих;
- дієтичне харчування при хворобах внутрішніх органів;
- інфекційні хвороби в практиці гастроентеролога;
- педіатрична гастроентерологія;
- народна та нетрадиційна медицина в лікуванні хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, терапевти, педіатри, сімейні лікарі та лікарі інших спеціальностей.

Науково-практичну конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України.

Контактні дані:

Харченко Наталя В'ячеславівна

Михайличенко Ірина Сергіївна

тел. (044) 432-04-73



Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Українське товариство фахівців з клінічної імунології та алергології
ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Маємо честь запросити Вас взяти участь у II науковому симпозиумі
«Імунопатологія при респіраторних захворюваннях»,
яка відбудеться 06–07 жовтня 2011 року на базі Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського

Ми будемо раді вітати Вас у спеціально створеному для проведення наукових форумів конгрес-центрі медичного університету, розташованому у лісовій зоні поблизу Тернополя. Конгрес-центр забезпечений усім необхідним для проведення наукових засідань, творчих зустрічей і дозвілля.

Наукова програма конференції присвячена назрілим питанням імунопатології при внутрішніх хворобах і у фтизіатрії.

Науково-практичні напрями роботи конференції

Новітні досягнення у діагностиці та лікуванні імунологічних порушень в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії.

Імунопатологія при ураженні органів дихання.

Імунопатологія при туберкульозі.

Презентація клінічних та експериментальних досліджень молодих вчених та студентів (виступ на секції англійською мовою).

Місце проведення конференції:

м. Тернопіль, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, конгрес-центр «Червона калина»

За потреби оргкомітет організовує транспорт для перельоту учасників з Тернополя у конгрес-центр.

Офіційні мови конференції — українська, російська, польська, англійська.

Регламент доповіді: усна доповідь — до 10 хв, обговорення — до 3 хв, презентація стендової доповіді — до 3 хв.

Адреса оргкомітету:

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, відділ організації наукових форумів, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001

e-mail: vnf@tdmu.edu.te.ua

web-сайт: www.tdmu.edu.te.ua

Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського»,
кафедра психіатрії, психотерапії, наркології з курсом загальної та медичної психології,
Кримська республіканська асоціація психіатрів, психотерапевтів, психологів,
Громадська організація «Кримнейронауки»
запрошують взяти участь у роботі X міжнародної конференції
психіатрів, психотерапевтів, психологів

«Невідкладні стани в психіатрії та неврології»,
яка відбудеться 29–30 вересня 2011 року в м. Симферополь.
Конференція внесена до Реєстру Міністерства охорони здоров'я України 2011 р. №101

Наукова тематика конференції

1. Актуальні проблеми та досягнення сучасної психіатрії.
2. Невідкладні стани в наркології.
3. Новітні методи їх діагностики та терапевтичні технології.
4. Сучасні проблеми терапії психічних розладів.

Конференція відбудеться в конференц-залі готелю «Москва» за адресою:

м. Симферополь, вул. Київська, 2.

Реєстрація учасників в холі готелю 29.09.2011 року о 9:00–10:00.

Початок роботи конференції в конференц-залі готелю 29.09.2011 року о 10:00.

Проживання передбачається в готелі «Москва».

Поряд з конференцією планується проведення виставки досягнень психофармакотерапії та видання збірника тезисів. Учасники конференції отримують сертифікати.

Адреса оргкомітету:

Україна, 95006, м. Симферополь

вул. Р. Люксембург, 27, кафедра психіатрії КДМУ

тел. кафедри: (0652) 27 63 18, 25 53 80, (050) 201 85 08

факс: (0652) 60 06 78

e-mail: verbenko@home.cris.net, irina.iliadya@gmail.com.