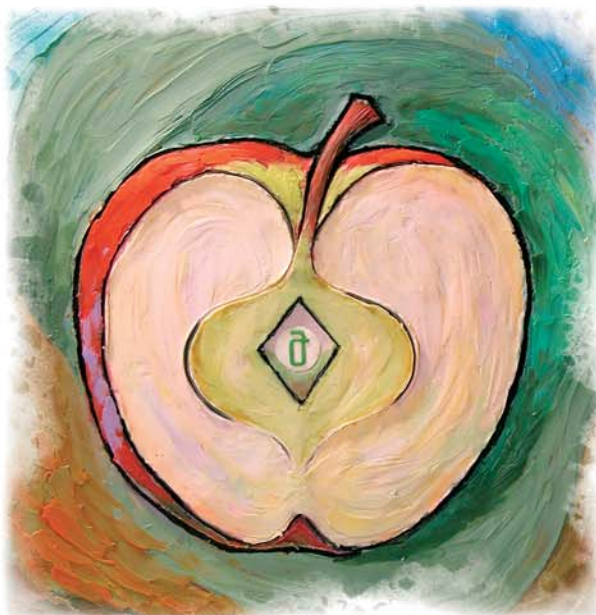
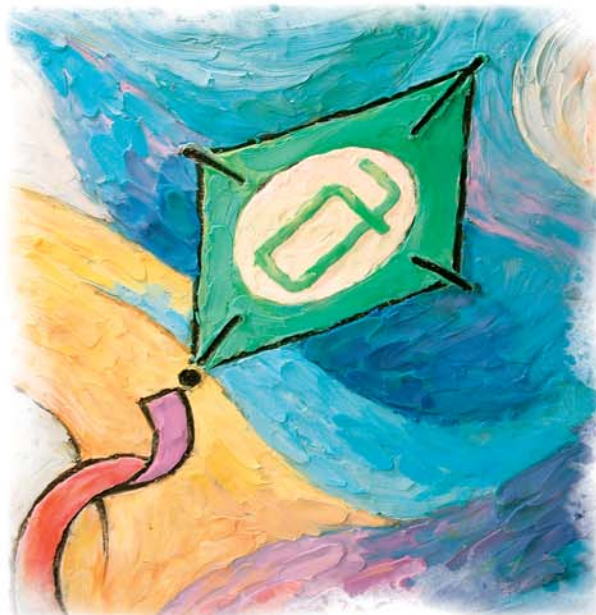


группа компаний «ремедиум»



www.remedium.ru



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ № 5-6 2013
НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ ■ № 5-6 (2013) ■ ГОСПИТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



ГОСПИТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Химиотерапия метастатического рака
предстательной железы

ДЖЕВТАНА® – ЗА ГРАНЬЮ ВОЗМОЖНОГО!

Увеличение общей выживаемости больных
метастатическим гормонорезистентным
раком предстательной железы после
химиотерапии доцетакселом¹⁻⁵



ДЖЕВТАНА®
(кабазитаксел)

Библиография: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Джевтана® (кабазитаксел), Российская Федерация. Номер регистрационного удостоверения: ЛП-001500. 2. Garney EG, Sartor O, Halabi S, Vogelzang NJ. Second-line chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2008;6(2):118-122, 127-132. 3. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer. 2007;110(3):556-563. 4. Stenberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol. 2009;27(32):5431-5438. 5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-1154.



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). Адрес: 125009, Москва ул. Тверская, дом 22. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411. <http://www.sanofi.ru> RU.LEN. 13.03.25
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению

КЛИФАР

ИНФОРМАЦИОННО-ПОИСКОВЫЕ СИСТЕМЫ

Представляем линейку продуктов
семейства «КЛИФАР»

✓ ФАРМКОНТРОЛЬ

Брак и фальсификация, реестр цен на ЖНВЛП,
предельные надбавки для всех регионов РФ

✓ ГОСРЕЕСТР

Фармконтроль+Реестр ЛС, БАД России

✓ ГОСРЕЕСТР ПЛЮС

Фармконтроль+Реестр ЛС, БАД России,
Украины, Белоруссии и Казахстана

✓ ГОСРЕЕСТР+АНАЛИТИКА

Фармконтроль+Реестр ЛС,
БАД+аналитика продаж для всех регионов РФ

✓ ИМПОРТ-ЭКСПОРТ ЛС

статистика по ввозу/вывозу ЛС и фармсубстанций

✓ РЕЕСТР ИЗДЕЛИЙ

МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

ежедневное
обновление



107082, Москва, ул. Бакунинская, д. 71
Тел. (495) 780-34-25
e-mail: sales@clifar.ru
www.drugreg.ru



СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Условные обозначения:

- Внутренний путь активации свертывания крови
- Внешний путь активации свертывания крови
- общий путь активации свертывания крови
- антикоагулянтное действие антитромбина
- антикоагулянтное действие активированного протеина С

- активизирующее действие тромбина на протеин С
- фосфолипидная поверхность
- Ca²⁺ — ионы кальция
- TAFI — тканевый активатор пламиногена
- TF — тканевый фактор

Антиромбин III — природный антикоагулянт

Является одним из важнейших естественных ингибиторов свертывания крови. В наибольшей степени ингибирует такие факторы как тромбин (IIa) и фактор Ха, а также факторы IXa, XIa и комплекс фактора VIIa/тканевого фактора. Активность антиромбина значительно усиливается в присутствии гепарина, а антикоагулянтное действие гепарина зависит от присутствия антиромбина. Активность антиромбина у взрослых в норме варьирует в диапазоне 80–120 %.

Сепротин — концентрат Протеина С, полученный из плазмы крови человека. Протеин С — прямой антикоагулянт. Активируется на поверхности эндотелия сосудов при помощи тромбин/тромбомодулинового комплекса, превращаясь в активированный протеин С (activated protein C — APC). Обладает также профибринолитическим действием. Заместительная терапия препаратом «Сепротин» у больных с недостаточностью протеина С призвана контролировать тромботические осложнения или предотвращать их при использовании с целью профилактики.

Внутренний путь

Повреждение тканей

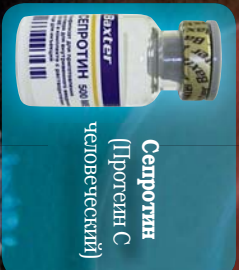
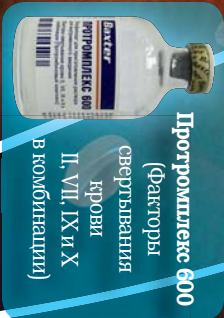
Внешний путь

Сгусток Фибрин

Плазмин (TAFI)

Плазминоген

Протромблекс 600 — внутреннее гемостатическое средство. Применение препарата протромбинового комплекса обеспечивает повышение уровня нейтральных и/или врожденных дефицитом факторов протромбинового комплекса, возникающего, например, при передозировке варфарина, при массивной кровопотере и др.



Литература:

1. Mitchell RN у Cottan RS. Thrombotic thrombocytopenic syndrome у shock. En Roberts Pathologia Esctructural у Functional. Sixth Edition. McGraw-Hill Interscience. 2000. pp. 129–131.
2. <http://www.docotzland.com/rofiles/blogs/physiological-regulators-of-coagulation-process>.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата «Антиромбин III человеческий, Вахтер».
4. Инструкция по медицинскому применению препарата «Сепротин, Вахтер».
5. Инструкция по медицинскому применению препарата «Протромблекс 600, Вахтер».

Владельцем товарных знаков Антиромбин III человеческий, Протромблекс 600, Сепротин, Вахтер и Вахтер является Вахтер, Интернешнл Лимс (Вахтер International Inc.).

Характеристики белков — основных участников системы гемостаза		
Название компонента	Молекулярная масса, кДа	Концентрация в плазме крови, мг/дл
Фибриноген (I)	330	3000
Протромбин (II)	72	90
Проакцелерин (V)	330	10
Проаконвертин (VII)	50	0,5
Антигемофильный фактор A (VIII)	330	0,1
Антигемофильный фактор B (IX)	56	5
Фактор Стюарта-Прауэра (X)	58,8	8
Плазменный преинициатор тромбостатина (XI)	160	5
Фактор Хагемана (XII)	80	30
Фибриностабилизирующий фактор (XIII)	320	10
Протеин С	62	4
Протеин S	69	10
Протромбин Z	62	2,2
Прекалликреин	86	50
Высокомолекулярный кининоген	110	70
Фибриноген	450	300
Антиромбин III	58	140
Плазминоген	90	216
Урокиназа	53	0,1
Кофактор II гепарина	66	90
Альфа2-аггиплазмин	63	60
Ингибитор протеина С	57	4
Альфа2-макротглобулин	725	2100

Конечный этап свертывания

Фибрин (Ia)

Фибрин-полимер

Продукты деградации фибрина

HH-PCC-VA-01-0713

Вахтер

125171, Россия, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, 5 этаж
Тел. +7 (495) 647-6807, www.vakhter.com

АНТИТРОМБИН III ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИТРОМБИНА III

АНТИТРОМБИН III ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ:

- Лечение и профилактика врожденного и приобретенного дефицита антитромбина III¹
- Антитромбин в составе комбинированной терапии повышает выживаемость больных сепсисом²
- Эффективен при резистентности к гепарину³
- 1 МЕ/кг увеличивает уровень антитромбина III в плазме¹:
 - при повышенном потреблении – на 1%
 - при нормальном потреблении – на 2%

1. Инструкция по применению препарата Антитромбин III человеческий
2. Dickneite G., Leithauser B. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1566-1572
3. Ferraris V.A., Brown J.R., Despotis G.J. et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 91:944-982.

НН-АТ-М-03-0813

ЗАО Компания «Бакстер»
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 647 68 07, факс: +7 (495) 647 68 08
www.baxter.com; www.baxter.ru

Владельцем товарных знаков Baxter и Бакстер является Бакстер Интернешнл Инк. (Baxter International Inc.)

Baxter

Протромплекс 600



Защита со всех сторон

Эффективное лечение для пациентов с дефицитом факторов протромбинового комплекса и гарантированная противовирусная безопасность

Краткое описание

Регистрационный номер: ЛСР-010486/08 от 24.12.2008 г. **Международное непатентованное или группировочное название:** Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]. **Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. **Состав.** Активные вещества: фактор свертывания крови (ФС) II 600 МЕ, ФС VII 500 МЕ, ФС IX 600 МЕ, ФС X 600 МЕ, протеин С не менее 400 МЕ. Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 80 мг, натрия хлорид 160 мг, гепарин натрия не более 0,5 МЕ гепарина/МЕ фактора IX; антитромбин III 15-30 МЕ. Флакон с растворителем содержит 20 мл воды для инъекций. **Форма выпуска:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы) в комплекте с растворителем – вода для инъекций (флаконы) 20 мл. По одному флакону с препаратом в комплекте с одним флаконом растворителя, иглой для переноса, иглой-фильтром, воздушной иглой, одноразовой иглой для инъекций и иглой-«бабочкой» для трансфузии вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Фармакотерапевтическая группа:** Гемостатическое средство. **Код АТХ:** B02BD01. **Показания:** Лечение кровотечений и профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, например, при дефиците, вызванном лечением антагонистами витамина К или передозировкой антагонистов витамина К, в случаях, когда требуется быстрая коррекция дефицита. Лечение кровотечений и профилактика кровотечений при оперативных вмешательствах у пациентов с врожденным дефицитом одного из витамин К-зависимых факторов свертывания, в тех случаях, когда препарат очищенного специфического фактора свертывания недоступен. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к активному ингредиенту или к любому из вспомогательных веществ. Аллергия на гепарин или гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе. **С осторожностью:** Пациенты, имеющие в анамнезе ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевания печени. Послеоперационный период. Новорожденные. Пациенты с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. **Способ применения и дозы:** Дозы и продолжительность терапии зависят от тяжести заболевания, локализации и выраженности кровотечения, а также клинического состояния пациента. Доза и частота введения должны быть рассчитаны для каждого пациента индивидуально. **Способ введения:** Лиофилизат растворяют в прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Следует использовать только прилагаемый набор для растворения и введения (см. Инструкцию по применению). **Побочное действие:** В ходе постмаркетингового применения препаратов того же класса, что и Протромплекс, были отмечены реакции гиперчувствительности (например, затрудненное дыхание, снижение артериального давления, возможность анафилактического шока). В редких случаях возможна выработка циркулирующих ингибиторов с последующей инактивацией факторов свертывания. Существует риск тромбоэмболических эпизодов. При применении препарата Протромплекс 600 были отмечены тошнота, рвота, лихорадочное состояние, покраснение кожных покровов, эритематозные высыпания, зуд, тромбофлебит, нефротический синдром, сердечная недостаточность, легочная эмболия, анафилактический шок, анафилактические реакции. **Передозировка:** В случае передозировки увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений или диссеминированного внутрисосудистого свертывания. **Взаимодействие:** Препараты протромбинового комплекса человека снижают лечебный эффект антагонистов витамина К, но не взаимодействуют с другими известными лекарственными препаратами. Несовместимость. Не смешивать с другими лекарственными препаратами или растворителями, кроме прилагаемой стерильной воды для инъекций. **Особые указания:** При применении препарата протромбинового комплекса человека, особенно при повторном, существует риск тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Риск может быть выше при лечении изолированной недостаточности фактора VII. При выполнении тестов свертывания крови, чувствительных к гепарину, необходимо принимать во внимание гепарин, входящий в состав препарата.

Условия отпуска: По рецепту.

За полной информацией о препарате обращайтесь к Инструкции по применению

ЗАО Компания «Бакстер»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 647 68 07, факс: +7 (495) 647 68 08
www.baxter.com; www.baxter.ru

Владельцем товарных знаков ПРОТРОМПЛЕКС, PROTHROMPLEX, Baxter и Бакстер является Бакстер Интернешнл Инк. (Baxter International Inc.)
НН-РКТ-М-02-0912

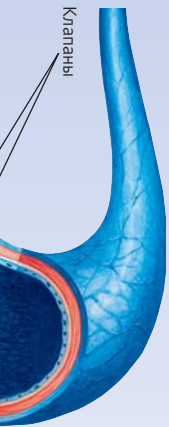
Baxter



ТРОМБОЗ

Тромбоз – формирование внутрисосудистых сгустков из нормальных компонентов крови. Механическая непроницаемость сосудов вызывает локальную реакцию системы гемостаза. Артериальный и венозный тромбозы встречаются довольно часто и представляют угрозу для жизни пациентов. Тромбы в коронарных артериях ответственны за развитие инфаркта или ишемии миокарда; тромботическая или эмболическая окклюзия церебральных артерий приводит к ишемическому инсульту или транзиторной ишемической атаке; венозный тромбоз может нарушить кровоток в легочной артерии.

ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

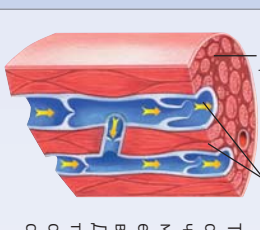


Тромбоз возникает в венах примерно втрое чаще, чем в артериях, поскольку кровоток в них медленнее. Так формируется один из трех необходимых для тромбообразования факторов (триады Вирхова), включающих помимо нарушения кровотока гиперкоагуляцию и повреждение эндотелия.

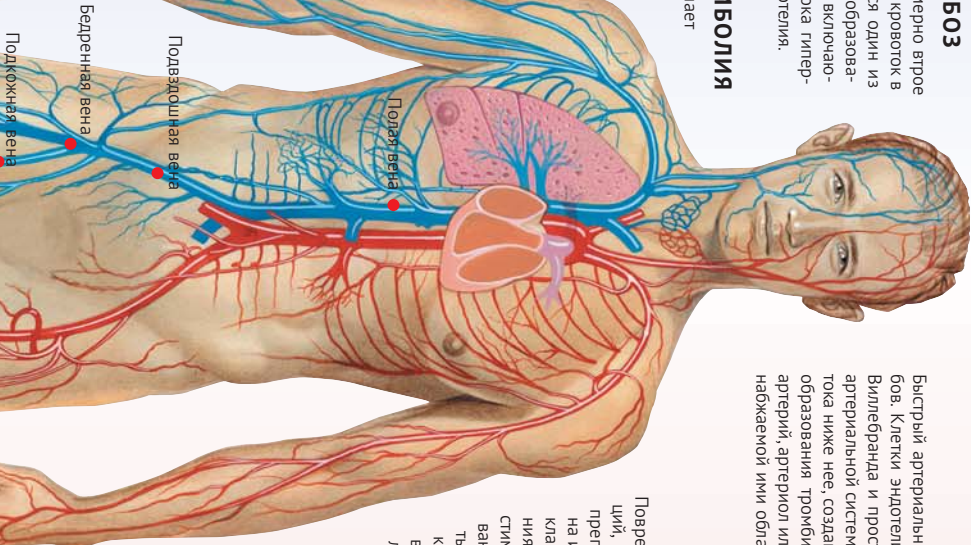
ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Венозная тромбоземболия включает венозный тромбоз и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА). Она чаще развивается при венозном стазе и активации белков свертывающей системы, чем в силу повреждения сосудов. Венозный тромб состоит преимущественно из фибрина и эритроцитов. Он расположен в местах повреждения сосудов, изгибах и сплетениях вен или под клапанами глубоких вен голени. Чаше тромбоз случается в поверхностных и глубоких венах ног. Тромбоз поверхностных вен ног может распространяться с подкожной на общую бедренную вену или сочетаться с тромбозом глубоких вен.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТРОМБОВ



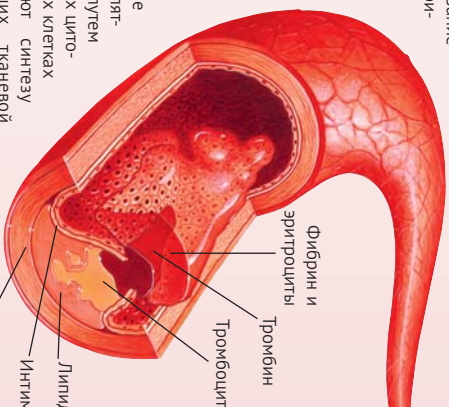
Тромбоз глубоких вен ног встречается весьма часто, особенно на уровне голени. Это объясняется тем, что на уровне камбаловидной мышцы их диаметр может превышать 1 см. Кровь из этих вен дренируется в подколенные и задние большеберцовые вены за счет сокращений окружающих мышц. Длительная вынужденная неподвижность в результате мнущихся заболеваний или хирургических операций создает условия для стаза и, как следствие, венозного тромбоза.



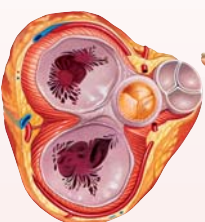
Быстрый артериальный кровоток приводит к образованию богатых тромбоцитами «белых» тромбов. Клетки эндотелия вырабатывают фактор свертывания VIII, который связан с фактором фон Виллебранда и протакцикином, адгезия и агрегация тромбоцитов может привести к тромбозу в артериальной системе. Окклюзия просвета сосуда приводит уменьшению или прекращению кровотока ниже нее, создавая условия для коагуляции и продукции тромбина. Начальный тромб по мере образования тромбина растет в дистальном направлении. Артериальные эмболы могут достигать артерий, артериол или капилляров ниже по течению, что приводит к ишемии или инфаркту кровоснабжаемой ими области.

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Повреждение сосуда запускает каскад реакций, направленных на формирование преград кровотоку из фибрина и тромбоцитов. Повреждения клапанных протезов, нарушения тока и состава крови стимулируют тромбообразование. Как правило, свертывание запускается при контакте крови с тканевыми факторами коагуляции на поверхности моноцитов и фибробластов, которые активируются при повреждении сосуда или ткани. Тканевое повреждение также препятствует фибринолизу путем выброса воспалительных цитокинов. В эндотелиальных клетках цитокины способствуют синтезу веществ, ингибирующих тканевый активатор плазминогена и тромболизин, что инвертирует защитный эффект эндотелия. Контакт субэндотелиальных структур с кровью вызывает агрегацию тромбоцитов в месте повреждения и выброс ими молекул, стимулирующих вазоспазм, митоз и коагуляцию. Активация тромбоцитов стимулирует коагуляцию путем активации факторов X и II (тромбина).

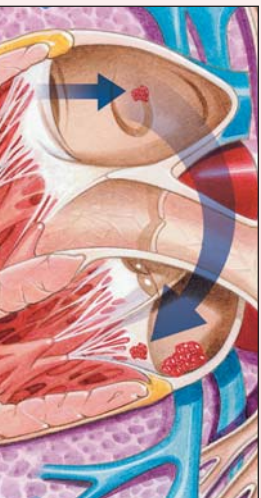


ПРОТЕЗ КЛАПАНА



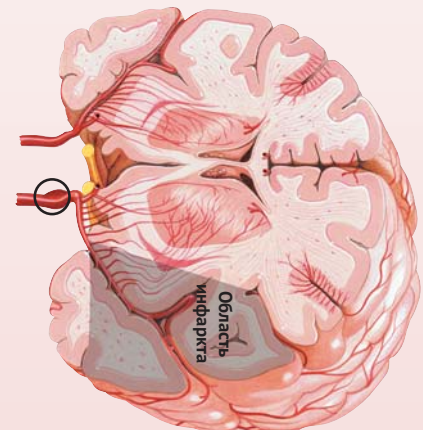
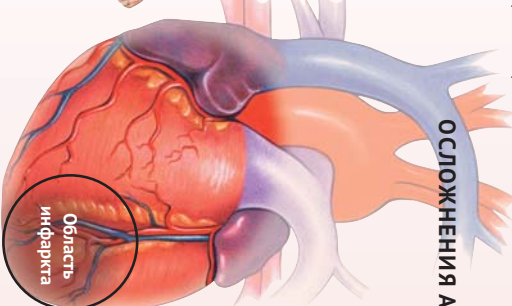
Повреждения клапанных протезов сердца стимулируют образование тромбов, закупоривающих просвет сосудов. На иллюстрации – биологический клапан. Он связан с меньшим риском тромбоземболии.

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ



На иллюстрации – артерия с эмболом из венозного тромба, попавшим в нее из-за дефекта межпредсердной перегородки. Эмбол из полых вен попал прямо в левое предсердие. Такое состояние также известно как перекрестная эмболия.

ОСЛОЖНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА



Недавняя хирургическая операция
Травмы
Стеноз вен
Иммобилизация
Окклюзия или дилатация вен
Повышение кровяного давления
Повышение вязкости крови
Тяжелые заболевания

Застойная сердечная недостаточность
Цереброваскулярные события
Эпикрические новообразования
Воспалительные заболевания кишечника
Антифосфолипидные антитела
Наследственная тромбофилия

ПРОГНОЗ

В отсутствие правильного лечения венозный тромбоз имеет высокую частоту осложнений. Около 20-30% тромбов вен голени вырастают до подколенной вены, и от 40 до 50% проксимальных тромбов являются причиной ТЭЛА. Частота рецидивов без лечения может достигать 40%.



Атеросклероз
Повреждение клапанов сердца и сосудов
Имплантация коронарных стентов
Операции на артериях
Турбулентные токи крови
Генетические и приобретенные дефекты тромбоцитов

МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ в любом месте
- ✓ в любых условиях
- ✓ в любое время



МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда
НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ**
при применении в течение первого часа⁵

1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42. (Воллентин, Гольдштейн, Армстронг и соавт., жур. «Кровообращение», 2003; 108: 135-42)
2. Danchin N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915. (Данчин и соавт., жур. «Кровообращение», 2004; 110: 1909-15)
3. Acute Coronary Syndrome Cardium Study. 2010 Decision Resources, Inc. (Острый коронарный синдром. Кардиологическое исследование, 2010, компания «Ресурсы решения»)
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92. (Моррисон и соавт., «Смертность и догоспитальный тромболитический ОИМ. Мета-анализ. Журнал Американской медицинской ассоциации, 2000; 283: 2686-92)
5. Verhaeght et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904. (Верхегт и соавт., Европейский журнал сердца, 2006; 27: 901-904)

Все материалы опубликованы на английском языке.
Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата.



 **Актилизе®**
алтеплаза



**Золотой стандарт
тромболитической
терапии¹**

Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата.
За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 5044
Регистрационный номер: П N014214/01 от 31.07.2008 г.
1. K.Ellis, S. Brenner, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2004; 71:20-37 (Эллис, Бреннер, Медицинский журнал клиники Кливленда, 2004; 71:20-37).
Опубликовано на английском языке.

 **Boehringer
Ingelheim**



ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Легочная гипертензия это заболевание, при котором артериальное давление в легочной артерии выше нормы. Диагноз легочная гипертензия можно поставить, если систолическое давление в легочной артерии выше 30 мм рт.ст., либо среднее давление в легочной артерии выше 20 мм рт.ст. Нормальное систолическое давление в легочной артерии в покое составляет 18–25 мм рт.ст., при этом среднее давление этой артерии варьирует в пределах 12–16 мм рт.ст.

Легочная гипертензия может быть первичной (также называют эссенциальной или идиопатической) или вторичной. Этиология первичной легочной гипертензии не известна. Вторичная легочная гипертензия может быть осложнением многих заболеваний легких, сердца и экстраторакальных патологий. Постоянная легочная гипертензия приводит к правожелудочковой недостаточности, которая создает угрозу для жизни.

НОРМАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ В ЛЕГКИХ

Легкие имеют двойное кровообращение. С одной стороны кровообращение в легких, по которому через легочную артерию в них поступает системная венозная кровь и с другой стороны кровообращение бронхов (оставляет 1% от сердечного выброса), снабжающее воздухоносные пути насыщенным кислородом артериальной кровью. Венозная кровь попадает в легкие через легочную артерию, насыщается кислородом на уровне альвеол и возвращается в сердце через легочные вены, чтобы снова войти в системный кровоток.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В основном, клинические проявления легочной гипертензии являются неспецифичными и неотличимы от обусловленных другими существовавшими ранее заболеваниями легких или сердца. Наиболее частые симптомы: одышка напряжения, усталость и обморок. Они свидетельствуют о неспособности сердечной мышцы отвечать на большие усилия. Несмотря на отсутствие коронарных заболеваний, может также развиваться типичная стенокардия (ее патофизиология не известна, однако считается, что она возникает в результате растяжения легочной артерии или ишемии правого желудочка).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

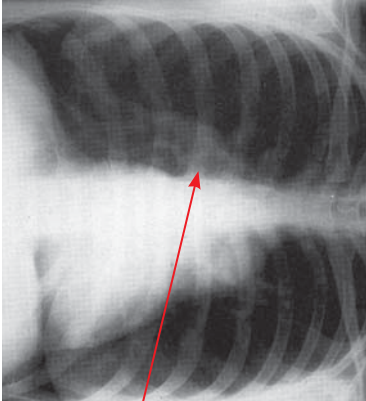
Заболеваемость первичной легочной гипертензией втрое выше у женщин в возрасте 20–40 лет. Вторичная легочная гипертензия относительно распространена, однако также часто это заболевание не диагностируют.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

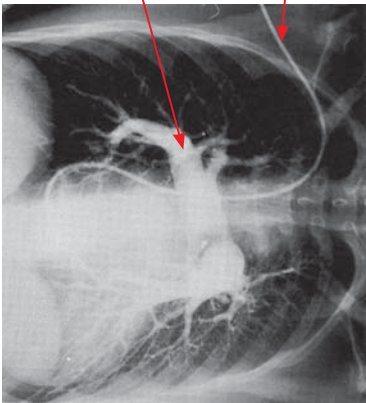
У пациента с легочной гипертензией и правожелудочковой недостаточностью можно выявить:

- **Признаки венозной гипертензии:** растяжение яремной вены, гепатомегалию, периферический отек.
- **Аускультация:** повышенная Р2 второго тона сердца, сердечный шум при митральной или трикуспидальной недостаточности, легочный систолический щелчок
- **ЭКГ:** признаки гипертрофии правого желудочка и отклонения правой оси
- **Рентгенограмма грудной клетки:** увеличение правой легочной артерии с ослаблением ветвей легочной артерии, увеличение правого желудочка.

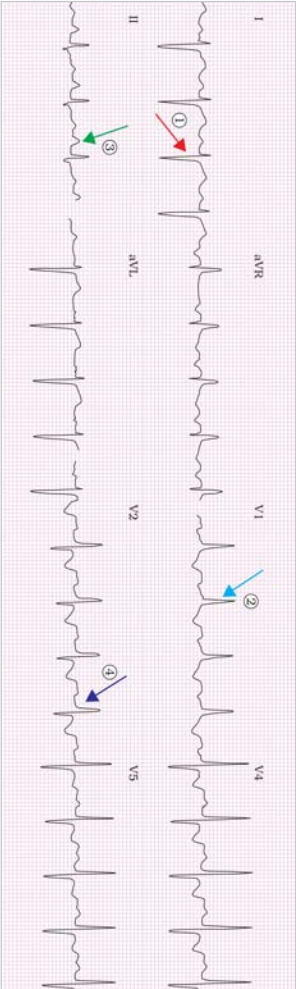
Тем пациентам, у которых подозревают легочную гипертензию нужно провести двустороннюю доплероэхокардиографию.



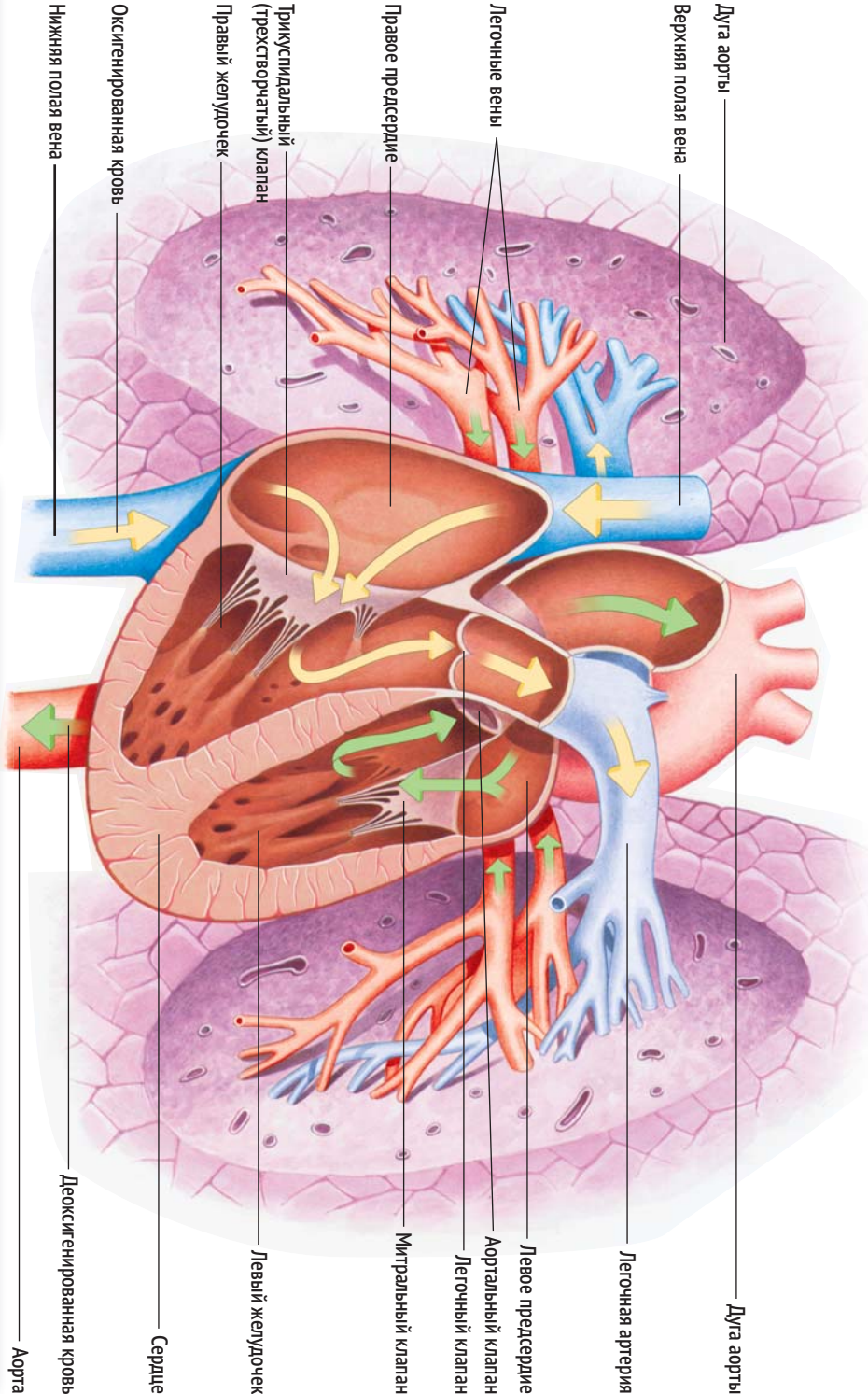
Рентгенограмма грудной клетки с первичной легочной гипертензией: видно важное расширение легочной артерии. Размер сердца не изменен



На данной легочной артериограмме также представлена расширенная артерия



Изменения на ЭКГ связаны с гипертрофией правого желудочка (2); отклонение оси вправо (1), увеличенная амплитуда R-волны (3) в отведении II и неполная блокада правой ножки пучка Гиса (4).



ПРОГНОЗ

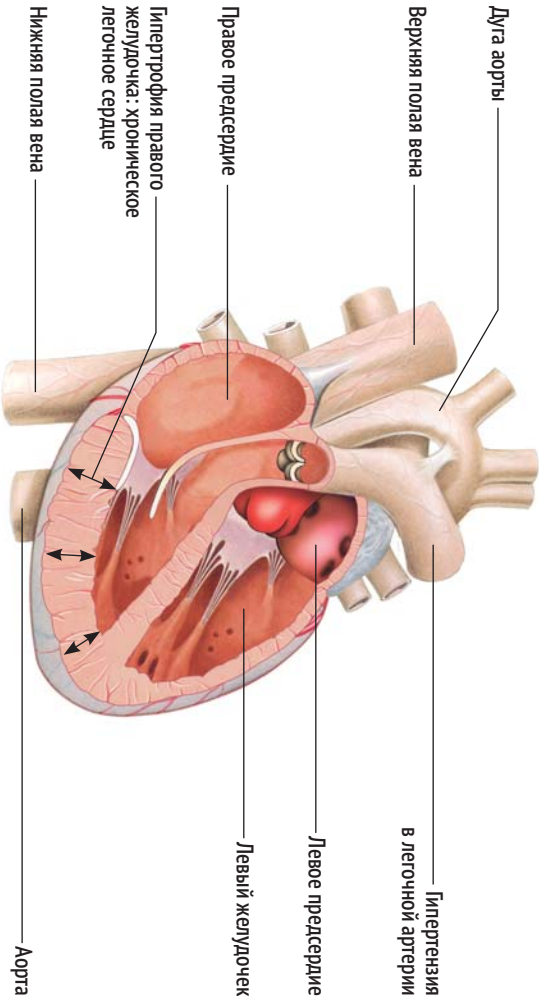
Прогноз для пациентов с первичной легочной гипертензией варьирует и зависит от лечения. У пациентов с вторичной легочной гипертензией прогноз зависит от развития основного заболевания.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

К развитию легочной гипертензии приводит возрастание сопротивления в сосудах малого круга кровообращения, либо легочному кровотоку. При первичной легочной гипертензии заболевание поражает сосудистую сеть легких. Патогенез этого заболевания не известен, однако предполагается наличие генетической основы заболевания. Считается, что становление заболевания ассоциировано с несколькими стимулами, такими как ремоделирование стенки сосуда, вазоконстрикция или тромбоз, которые в свою очередь можно использовать в качестве индикаторов.

Коллагеновые сосудистые заболевания (особенно склеродерма, системная красная волчанка и болезнь Рейно), поргальная гипертензия, ВИЧ-инфекция или средства, снижающие аппетит (фенфлурамин, дексфенфлурамин), могут приводить к развитию клинической картины, сходной с таковой при первичной легочной гипертензии.

Чрезмерный легочный кровоток, обусловленный врожденными пороками сердца с шунтом слева направо тоже может вызывать легочную гипертензию.



- Источники:**
- Nauseef T, D MD y Suites S MD. Diaprosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. En American Family Physician. Volumen 63, Número 9, Mayo 1, 2001, pp. 1789-1798
 - Cross J, PhelanD y McSee W T, MD. Pulmonary Arterial Hypertension, Idiopathic. En The 5-Minute Clinical Consult. 17Th. Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. pp. 1072-1073
 - Schapiro L.M., Carole A. W. y Kim M. F. Atlas en Color de la Angina de Pecto. Mosby de España S. A. 1993. pp. 171-172

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Более 60 000 пациенто-лет опыта применения по всему миру*



Начать и продолжить
с уверенностью
Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®
Торговое название: РЕВАЦИО®

Международное непатентованное название: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ)-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартеритной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились). **С осторожностью:** I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Лейдена) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодолом) и α-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь,

рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легкой или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хромотопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту, апноэ, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гингивит, пикнодерма. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом РЕВАЦИО® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эритропростеном). При совместном применении препарата РЕВАЦИО® с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО® одобрена Минздравсоцразвития РФ от 09.02.2011 г. с изменениями от 07.11.2012 г. и 22.04.2013 г.)



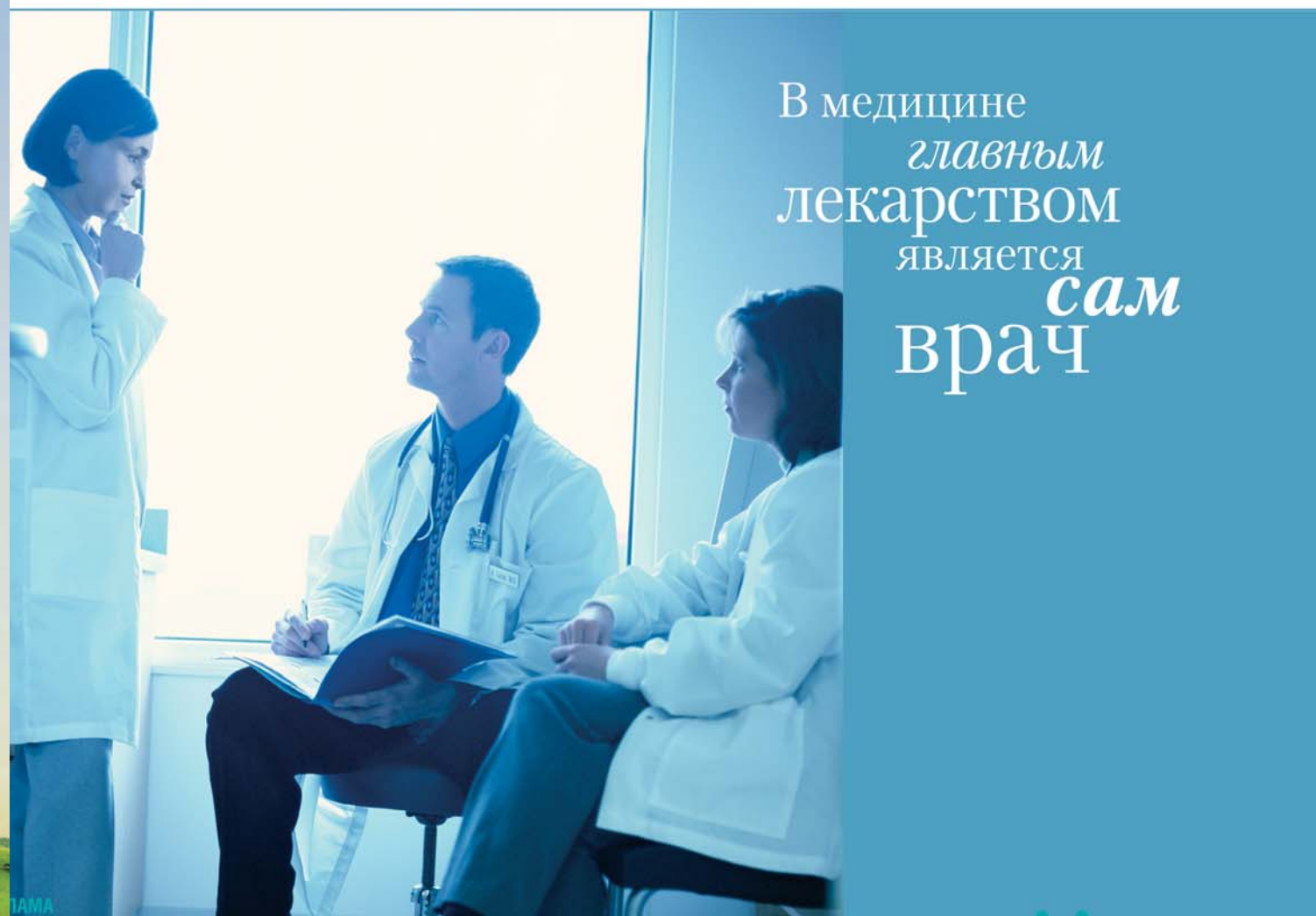
Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

* Data on file. Pfizer Inc, New York, NY. Предоставляется по первому требованию.

W09REVA2005



МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В медицине
главным
лекарством
является
сам
врач

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

«Медицинский совет» - научно-практический
журнал издательства «Ремедиум»,
для специалистов, назначающих лечение

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



ул. Бакунинская д. 71, строение 10
тел. (495) 780 3425
факс (495) 780 3426
medsovet@remedium.ru
www.remedium.ru
www.rosapteki.ru
www.remedium-journal.ru



№5-6 2013
часть 1

■ **НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** 4

■ **НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ**

Е.Г. СТАРОСТИНА

Гипогликемия и гипогликемическая кома 6

Г.М. ГАЛСТЯН, Г.А. СУХАНОВА

Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию 11

С.Д. ЭПШТЕЙН

Периоперационное анестезиологическое обеспечение больных с морбидным ожирением 17

И.С. ЯВЕЛОВ

Современная тромболитическая терапия у больных с признаками остро возникшей окклюзии коронарной артерии 28

■ **ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ**

В.Г. АКИМКИН

Современные аспекты эпидемиологии и профилактики нозокомиального сальмонеллеза 33

**Т.Н. ЛОПАТКИНА, Е.В. ВОЛЧКОВА,
Д.Т. АБДУРАХМАНОВ, Е.Л. ТАНАЩУК,
Е.А. АРИОН, Т.М. ИГНАТОВА**

Реактивация HBV инфекции у больных с лимфомой 40

**Н.Н. ХАЧАТРИАН, Н.К. ВАБИЩЕВИЧ, Л.В. ОХИНЬКО,
Б.Г. МУСЛИМОВ**

Место современных фторхинолонов III поколения в лечении распространенного перитонита 46

■ **ХИРУРГИЯ**

**В.В. КУЛАБУХОВ, А.Г. ЧИЖОВ, А.Н. КУДРЯВЦЕВ,
А.А. КЛЕУЗОВИЧ, Н.И. ЧАУС**

Опыт внедрения концепции «изолированный пациент» в отделении реанимации и интенсивной терапии ... 53

М.Д. ДИБИРОВ

Пролежни: профилактика и лечение 60

С.В. МИНАЕВ, Ю.И. СТЕРНИН

Роль протеолитических энзимов в разрешении раневого процесса и профилактике послеоперационных осложнений 66

Г.Р. КАСПРАНСКАЯ, А.С. ЛОПАТИН

Хронический тонзиллит: разные взгляды на старую проблему 69

■ **НЕФРОЛОГИЯ**

**С.А. МАРТЫНОВ, М.В. ШЕСТАКОВА,
И.М. КУТЫРИНА, Е.М. ШИЛОВ**

Современный взгляд на лечение анемии у больных с диабетическим поражением почек 72

■ **ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Н.А. ЦАРЕВА, С.Н. АВДЕЕВ

Ингибитор фосфодиэстеразы-5 в лечении легочной артериальной гипертензии 78

■ **ОНКОЛОГИЯ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ**

С.В. МИШУТИН, Т.Н. СКВОРЦОВА, И.Г. РУСАКОВ

Таксаны как первая и вторая линии химиотерапии метастатического рака предстательной железы 83

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, А.С. КАЛПИНСКИЙ

Сорафениб в последовательной терапии метастатического рака почки 86

А.В. ПИВНИК, Н.Н. ШАРКУНОВ

Лимфома Ходжкина 92

■ **ПРАКТИКА**

**С.А. МАРТЫНОВ, М.С. БИРАГОВА,
М.Ш. ШАМХАЛОВА, М.В. ШЕСТАКОВА**

Гиперфосфатемия при хронической болезни почек 98

■ **ДИССЕРТАНТ**

О.А. СИНЕЛЬНИКОВА, Р.А. КЕРИМОВ, Г.Т. СИНЮКОВА

Метод СВЧ-радиотермометрии в комплексной диагностике рака молочной железы 102

**С.Д. ЛЕОНОВ, Д.Ю. АГИБАЛОВ, Д.А. АСТАХОВ,
В.С. ЧУГУНОВ, Е.С. ЛЫТАСОВА,
М.М. ЭЛЬДЕРХАНОВ, М. ПЕРЕВЕДЕНЦЕВА,
Е.К. ОСИПОВА, О.О. СМОЛЬСКИЙ, Г.Г. КИМ,
И.А. КУРГАНОВ, М.Ш. МАМИСТВАЛОВ,
О.А. АГАФОНОВ, Ю.А. МЕРКУРЬЕВА,
В.В. ЩЕРБАЧЁВ, А.М. БЕЛОГЛАЗОВА**

Материалы Итоговой конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И.Евдокимова, 2013 год 105



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: **В.И. СТАРОДУБОВ**, д.м.н., профессор, академик РАМН, вице-президент РАМН
РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ :

М.Б. Анциферов, д.м.н., профессор, академик РАЕН, Москва
Д.М. Аронов, д.м.н., профессор, Москва
И.И. Балаболкин, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
А.А. Баранов, д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН, Москва
Ю.Б. Белоусов, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
Ю.Н. Беленков, д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН, Москва
Б.М. Блохин, д.м.н., профессор, Москва
С.А. Бойцов, д.м.н., профессор, Москва
Т.Э. Боровик, д.м.н., профессор, Москва
Ю.А. Бунин, д.м.н., профессор, Москва
А.Л. Верткин, д.м.н., профессор, Москва
Н.Н. Володин, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
В.Л. Голубев, д.м.н., профессор, Москва
О.В. Гончарова, д.м.н., Москва
И.Н. Денисов, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
Н.К. Дзеранов, д.м.н., профессор, академик МАИ, Москва
И.Н. Захарова, д.м.н., профессор, Москва
А.А. Ишмухаметов, д.м.н., профессор, Москва
И.Я. Конь, д.м.н., профессор, академик РАЕН, Москва
Н.А. Коровина, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
О.Б. Лоран, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
В.Ю. Мареев, д.м.н., профессор, Москва
А.И. Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва

Г.А. Мельниченко, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
А.М. Мкртумян, д.м.н., профессор, Москва
Л.С. Намазова-Баранова, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
Е.Л. Насонов, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
В.С. Никифоров, д.м.н., С.-Петербург
В.А. Парфенов, д.м.н., профессор, Москва
В.А. Петеркова, д.м.н., профессор, Москва
В.Г. Помников, д.м.н., профессор, С.-Петербург
В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, Москва
Д.Ю. Пушкарь, д.м.н., профессор, Москва
С.А. Рабинович, д.м.н., профессор, Москва
И.В. Сидоренко, д.м.н., профессор, Москва
В.И. Скворцова, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
В.П. Сметник, д.м.н., профессор, Москва
Г.И. Сторожаков, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
В.А. Ступин, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
В.Ф. Учайкин, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
И.Е. Чазова, д.м.н., профессор, Москва
А.Г. Чучалин, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
М.В. Шестакова, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, Москва
Е.В. Шляхто, д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, С.-Петербург
Н.Д. Ющук, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва
Н.Н. Яхно, д.м.н., профессор, академик РАМН, Москва

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ». Генеральный директор: Татьяна Косарева

Редакционная коллегия: Ирина Филиппова (ответственный за выпуск), Людмила Головина, Екатерина Грищенко, Илья Дьяков, Ксения Кириллова.

Ответственный секретарь: Галина Панина

Литературный редактор: Елена Шерстнева. Корректор: Сергей Палилов. Оформление и верстка: Анатолий Москвитин

Отдел продвижения и распространения: Галина Третьякова, Марина Ткачева, Андрей Качалин, rodiska@remedium.ru

Рекламное агентство «Ре Медиа»: Наталья Ливенская, Альбина Елеева, Юлия Калыгина, Евгений Колесов, Евгения Крылова, Анна Луковкина, Екатерина Морозова, reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер®

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный). Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007. Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы. Номер подписан в печать 30 августа 2013 г. Тираж 30 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2013

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи — 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Объем тезисов — 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего вещества — со строчной

(«маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и (при необходимости) объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filipova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Уважаемые коллеги!

Проблему улучшения качества медицинской помощи сегодня пытаются разрешить во всем мире. Связано это с тем, что медицинская помощь ненадлежащего качества является фактором, оказывающим негативное влияние как на показатели смертности, утраты трудоспособности и рождаемости, так и на эффективность применения бюджетных средств, выделяемых на развитие здравоохранения.

Одним из методов решения этой проблемы является стандартизация медицинской помощи. За рубежом под стандартами чаще всего понимаются клинические рекомендации, которые содержат сжатую, структурированную информацию по диагностике и лечению определенных заболеваний. Одновременно существуют специальные институты, которые с медицинской, социальной и экономической точек зрения оценивают стандарты перед включением их в регламентирующие документы.

Принятие Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вызвало бурное обсуждение таких вопросов, как обязательность стандартов и их влияние на качество медицинской помощи. Вновь разработанные стандарты вступили в силу с 01.01.2013. Пункт 4 статьи 10 Закона установил, что качество медицинской помощи обеспечивается применением порядков оказания медицинской помощи и стандартом медицинской помощи. Медицинская помощь организовывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи.

По словам министра здравоохранения В.И. Скуворцовой (интервью газете «Коммерсантъ» от 24.12.2012), «стандарты — это медико-экономические документы, которые пишутся не для врачей, а для организаторов здравоохранения... Медицинская помощь организовывается не в соответствии, а на основе стандартов, главная задача которых обосновать суммарную стоимость медицинской помощи при разных заболеваниях и состояниях». Поэтому даже полное выполнение стандартов не может служить критерием качества медицинской помощи.

Таким образом, у нас существуют разработанные научным сообществом клинические рекомендации, являющиеся основой медицинских знаний, основой поведения врача у постели больного. В свою очередь, стандарты используются для планирования тех объемов медицинской помощи, которые государство обязано обеспечить своим гражданам, и для расчета тех территориальных программ государственных гарантий РФ. При этом известно, что финансовые возможности у субъектов РФ разные и не все из них способны обеспечить исполнение стандартов.

Безусловно, сложившаяся ситуация требует дальнейшей работы по созданию цельной системы оценки медицинских технологий, сведение клинической и экономической составляющих стандартов. В отношении стандартизации, возможно, стоит подумать над разработкой разноразмерных стандартов. Если считать, что стандарт должен отражать состояние нашего здравоохранения и состояние финансирования, а не исходить из положения о стандарте как о документе, отвечающем движению мировой науки, -- наверное, этот путь для нашей страны на переходный период.

Владимир Иванович Стародубов,
академик РАМН, вице-президент РАМН

НМП: «СОЦИАЛЬНЫЙ ПАКЕТ» ЯВЛЯЕТСЯ НЕОБХОДИМОЙ МЕРОЙ

Национальная медицинская палата совместно с Профсоюзом медицинских работников РФ предложила правительству рассмотреть «Социальный пакет» для медицинских работников. НМП считает, что он не решит всех проблем кадрового кризиса в здравоохранении, однако является необходимой мерой, которая способна создать более привлекательные условия для работы в сфере здравоохранения как для молодых, так и для состоявшихся врачей.

При этом принятие «Социального пакета» ни в коем случае не исключает необходимость повышения заработной платы, создания нормальных условий работы, повышения уважения к профессии врача и формирования условий для профессионального роста, сообщает пресс-служба НМП.

Недавно обсуждение предложенных Национальной медицинской палатой мер социальной поддержки врачей прошло в Министерстве труда и социальной защиты. Должны ли быть у медицинских работников дополнительные меры социальной поддержки – этот вопрос оказался для представителей власти весьма дискуссионным. Коротко позиция Министра труда и социальной защиты – «никаких мер социальной поддержки у медицинских работников не будет. Государство инвестирует в повышение заработных плат, и этого достаточно».



В РОССИИ РАЗРАБАТЫВАЮТ ПОРЯДОК ТЕСТИРОВАНИЯ НА НАРКОТИКИ В ШКОЛАХ

Минздрав и Минобрнауки России в настоящее время разрабатывают порядок тестирования учащихся на употребление наркотиков, сообщил главный нарколог РФ Евгений Брюн.

Закон о тестировании учащихся на наркотики был подписан президентом РФ в июне и вступает в силу с 7 декабря текущего года, напомнил Брюн. По его словам, на сегодняшний день порядка 10–13% учащихся старших классов и порядка 15–30% студентов вузов имеют опыт употребления наркотических веществ.

«Сейчас министерство образования и министерство здравоохранения совместно разрабатывают порядок направления на тестирование», — сказал главный нарколог РФ.



МИНЗДРАВОМ РАЗРАБОТАН ПОРЯДОК ОКАЗАНИЯ МЕДПОМОЩИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИМ

Разработанный порядок впервые устанавливает правила оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных учреждениях, медицинскими организациями независимо от их организационно-правовой формы.

В проекте порядка отражены аспекты штатной численности медицинского персонала, оснащение медицинского кабинета, а также задачи и обязанности медицинских работников. Вводится ставка медицинской сестры или фельдшера на количество обучающихся от 100 до 500 человек и вводится должность врача по гигиене детей и подростков на 2 500 обучающихся.

Впервые в порядке прописан табель оснащения медицинского кабинета в образовательном учреждении. Теперь в оснащение кабинета может входить высокотехнологичное оборудование, например аппаратно-программный комплекс для скрининг-оценки здоровья обучающихся.



ПРАВИТЕЛЬСТВО УТВЕРДИЛО НОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ О СЛУЖБЕ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ

Премьер-министр РФ Дмитрий Медведев утвердил новое положение о Всероссийской службе медицины катастроф, сообщила пресс-служба правительства.

В новом положении задачи и полномочия службы приведены в соответствие с положениями закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Согласно положению, руководство службой осуществляет министр здравоохранения, который в т. ч. вправе принимать решение о медицинской эвакуации пострадавших при чрезвычайных ситуациях.

«При недостаточности сил и средств на муниципальном и (или) региональном уровнях для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайной ситуации на соответствующей территории могут быть привлечены силы и средства федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации и организаций, функционально объединенных в Службу, по согласованию с соответствующими органами исполнительной власти и организациями», — говорится в сообщении.

По решению руководителя службы для ликвидации последствий ЧС, с учетом ее масштаба и степени потенциальной опасности, могут привлекаться все находящиеся в зоне чрезвычайной ситуации силы и средства службы независимо от их уровня.

Организация и оказание медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в т. ч. медицинская эвакуация, осуществляются службой в порядке, установленном Минздравом России.



ВАЛОКОРДИН БЕЗ РЕЦЕПТОВ

В некоторых СМИ появилась информация о том, что якобы такие ЛП, как корвалол, валокордин, валосердин и андипал, содержащие вещество фенобарбитал, будут отпускаться по спецрецептам.

В наркоконтроле официально заявили: никаких ограничений и спецрецептов на эти препараты вводиться не будет. В соответствии с законом о наркотиках некоторые меры контроля могут исключаться для препаратов, содержащих малое количество подобных веществ.

К ним и относятся вышеперечисленные лекарства. Согласно приказу Минздравсоцразвития от 16 марта 2010 г., содержание психотропного вещества фенобарбитала не превышает 50 мг на 1 дозу твердой лекарственной формы либо 2 г на 100 г жидкой лекарственной формы. «Тревожные» лекарства по составу вполне вписываются в нормы Минздрава. И андипал, в котором количество фенобарбитала не превышает 20 мг на 1 дозу в таблетках, а также корвалол, валокордин и валосердин, в которых содержится 2 г этого вещества на 100 г жидкости, должны отпускаться аптеками без рецепта.



ОКОЛО 8–10% ВРАЧЕЙ В РФ ЕЖЕГОДНО УХОДЯТ ИЗ МЕДИЦИНЫ, ЗАЯВИЛА СКВОРЦОВА

Около 8–10% врачей ежегодно покидают медицинскую отрасль, только 2% из них выходит на пенсию, остальные разочаровываются в профессии, сообщила, выступая на Форуме молодых врачей РФ в Красногорске, министр здравоохранения РФ Вероника Скворцова.

Глава Минздрава напомнила, что в РФ около 640 тыс. врачей работают в государственной системе здравоохранения. При этом дефицит кадров составляет порядка 40 тыс. специалистов. В основном это врачи, которые работают в первичном звене, оказывают амбулаторную помощь в поликлиниках, фельдшерско-акушерских пунктах и т. д. Медицинские вузы ежегодно выпускают 24 тыс. врачей, которые учатся на бюджетном отделении, и 10 тыс. врачей, которые учатся на платном. «Наша задача — создать такие условия, чтобы ни один врач, выбрав профессию по любви и юношескому порыву — приносить людям добро, не ушел из отрасли», — сказала Скворцова.



СРЕДНЕМЕСЯЧНАЯ ЗАРПЛАТА ВСЕХ МЕДРАБОТНИКОВ В СФЕРЕ ОМС СОСТАВИЛА 23,72 ТЫС. РУБ.

По субъектам РФ темп прироста в отчетном периоде по сравнению с 2012 г. изменяется от -1,9% до 38,1%. опережение среднего темпа прироста заработной платы наблюдается в 54 субъектах РФ, снижение — в одном субъекте. Среднемесячная заработная плата за счет средств обязательного медицинского страхования составила 20,32 тыс. руб. и увеличилась по сравнению с 2012 г. на 34,6%.

Среднемесячная начисленная заработная плата врачей в отчетном периоде составила 40,36 тыс. руб., или 140,2% к средней заработной плате по экономике за первое полугодие 2013 г. (увеличилась по сравнению с 2012 г. на 12,3%). В сравнении с 6 мес. 2013 г. прирост составил 1,7%. Сохраняется снижение уровня заработной платы в сравнении с 2012 г. в 3 субъектах РФ. опережение среднего темпа прироста заработной платы наблюдается в 51 субъекте РФ. По отдельным врачебным специальностям темп прироста среднемесячной заработной платы опережает средний по категории «врачи»:

■ по терапевтам-участковым — 36,8 тыс. руб. (прирост к уровню 2012 г. +19,1%), снижения по сравнению с 2012 г. в субъектах РФ нет;

■ по педиатрам-участковым — 37,9 тыс. руб. (+20,4%), снижения по сравнению с 2012 г. в субъектах РФ нет;

■ по врачам общей практики — 34,3 тыс. руб. (+19,6%) (снижение в 1 субъекте РФ).

Вместе с тем темп прироста среднемесячной заработной платы врачей-специалистов в среднем по РФ в отчетном периоде составил 11,9%. Снижение среднемесячной заработной платы по указанной категории наблюдается в 4 регионах.

Среднемесячная заработная плата среднего медицинского (фармацевтического) персонала в отчетном периоде составила 22,6 тыс. руб. (78,5% к средней по экономике за первое полугодие 2013 г.) и увеличилась по сравнению с 2012 г. на 13,9%.

В сравнении с 6 мес. 2013 г. прирост составил 1,1%. В сравнении с 2012 г. снижение заработной платы наблюдается в одном субъекте РФ.

Темп роста среднемесячной заработной платы медицинских сестер опережает средний показатель по среднему медицинскому персоналу и составляет 15,9%. Среднемесячная заработная плата указанных работников в отчетном периоде составила 22,5 тыс. руб. Снижение наблюдается в одном субъекте РФ.

Среднемесячная заработная плата младшего медицинского персонала в отчетном периоде составила 12,5 тыс. руб. (43,4% к средней по экономике за первое полугодие 2013 г.) и увеличилась по сравнению с 2012 г. на 18,7%. В сравнении с 6 мес. 2013 г. прирост составил 1,5%. Снижения заработной платы по сравнению с 2012 г. в субъектах РФ нет. опережение среднего темпа прироста заработной платы наблюдается в 43 субъектах РФ.



Е.Г. СТАРОСТИНА, д.м.н., профессор, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Термин «гипогликемия» означает буквально «низкий сахар (глюкоза) крови». Единого определения гипогликемии не существует. У лиц, не страдающих сахарным диабетом (СД), гипогликемией считается снижение концентрации глюкозы крови до уровня менее 2,8 ммоль/л в сочетании с определенной клинической симптоматикой или до уровня менее 2,2 ммоль/л независимо от симптомов. Об особенностях определения гипогликемии у больных СД будет сказано далее.

Ключевые слова: сахарный диабет, концентрация глюкозы крови, гипогликемия

Гипогликемия может возникать в следующих ситуациях:

1. Под действием сахароснижающих (антидиабетических) ЛС, таких как инсулин и стимуляторы секреции инсулина – пероральные сахароснижающие препараты групп сульфонилмочевины и глинидов).
2. Под действием больших доз иных лекарственных средств, одним из побочных эффектов которых является снижение уровня глюкозы крови, например дизопирамида, пентамидина, некоторых противомаларийных препаратов, салицилатов, а также интоксикации этиловым спиртом.
3. При наличии инсулиномы – опухоли из бета-клеток островков поджелудочной железы, продуцирующих инсулин.
4. При гиперплазии островков поджелудочной железы (микроаденоматоз и незидиобластоз), также сопровождающейся гиперсекрецией инсулина.

■ Несмотря на высокую распространенность гипогликемий в целом, тяжелые гипогликемии занимают лишь 3–4% в структуре летальности при СД

5. При различных заболеваниях и синдромах, сопровождающихся изменением процессов глюконеогенеза в печени, утилизации глюкозы периферическими тканями или концентрации инсулина и/или инсулиноподобных факторов в крови, а именно:

- 5.1. Хронической сердечной, почечной, печеночной недостаточности.
- 5.2. Септическом шоке.
- 5.3. Гипофункции эндокринных желез (гипотиреозе, надпочечниковой, гипофизарной и эндокринной полигландулярной недостаточности).
- 5.4. Больших (обычно более 5 см в диаметре) опухолях, как доброкачественных, так и злокачественных, например при мезенхимальных опухолях, гепатоме, адренокортикобластоме, эпителиальных опухолях желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, лимфомах и др.

- 5.5. Синдроме инсулинорезистентности типа В (наличии аутоантител к рецепторам инсулина) и др.

6. При нарушении или замедлении всасывания углеводов пищи – после операций на желудке (демпинг-синдром), диабетический гастропарез.

7. При реактивной гипогликемии при употреблении богатой легкоусвояемыми углеводами пищи.

Клиническая картина гипогликемии и мероприятия по неотложной помощи сами по себе практически не зависят от вызвавшей ее причины. Чаще всего в повседневной практике приходится иметь дело с гипогликемиями у больных СД, которым и посвящена данная статья.

Определение гипогликемии, данное в начале статьи, не всегда применимо к больным СД. Некоторые из них не ощущают снижения гликемии даже до уровня менее 2 ммоль/л, в то время как другие, как правило длительно декомпенсированные, чувствуют симптомы гипогликемии при уровне глюкозы выше 4–5 ммоль/л; причины этого обсуждаются далее.

Гипогликемию, которую больному удастся самостоятельно купировать приемом углеводов, относят к легкой, вне зависимости от выраженности симптомов. Тяжелой считают гипогликемию, для выведения из которой потребовалась помощь другого лица в виде в/в введения глюкозы, или в/м или п/к введения глюкагона, или пероральной дачи углеводов пациенту, который не мог поесть самостоятельно.

Если больной СД получает медикаментозную сахароснижающую терапию и его целевой уровень гликемии установлен на близких к нормальным значениям, то при достижении целевого уровня гликемии полностью избежать гипогликемий не представляется возможным. У больных СД с хорошей компенсацией (показатель гликированного гемоглобина, или HbA1c менее 7,0%) легкие гипогликемии могут отмечаться 1–2 раза в неделю. Частота тяжелых гипогликемий у больных СД 1-го типа, имеющих HbA1c около 7,5%, составляет около 0,15 (диапазон 0,05–0,54) случая/больного в год. У пожилых больных СД 2-го типа, получающих инсулин, при уровне HbA1c 8,5% средняя частота тяжелых гипогликемий составляет 0,10 случая/больного в год. По нашим данным, частота тяжелых гипогликемий у российских больных СД 1-го типа (HbA1 9,2% – 12,3%) находится в диапазоне от

0,08 до 0,14 на 1 больного в год, у больных СД 2-го типа – от 0 до 0,2 случая/больного в год.

Несмотря на высокую распространенность гипогликемий в целом, тяжелые гипогликемии занимают лишь 3–4% в структуре летальности при СД. Основное клиническое значение гипогликемии заключается в том, что она является одним из главных препятствий для достижения близкого к нормальному уровня гликемии, необходимой для профилактики поздних сосудистых осложнений СД.

■ Основным фактором риска тяжелой гипогликемии является неимение при себе легкоусвояемых углеводов для незамедлительного купирования легкой гипогликемии (недостаточное обучение пациента)

■ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Нормальная концентрация глюкозы в крови поддерживается в том случае, если поступление глюкозы в кровоток равно исчезновению глюкозы из крови.

Следовательно, главная причина гипогликемии – избыток инсулина в организме по отношению к поступлению глюкозы извне (с пищей) или из эндогенных источников (печень), а также по отношению к ускоренному поглощению глюкозы тканями (мышечная работа). Факторы, провоцирующие дисбаланс между количеством инсулина и глюкозы в крови, перечислены в *таблице 1*.

Наиболее частыми из них можно считать три: несоответствие дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (из групп сульфонилмочевины и глинидов) принятому количеству углеводов, незапланированная физическая нагрузка выше обычного уровня и прием алкоголя. Другие пероральные препараты при монотерапии, как правило, не вызывают или крайне редко вызывают тяжелую гипогликемию.

Основным фактором риска *тяжелой* гипогликемии является неимение при себе легкоусвояемых углеводов для незамедлительного купирования легкой гипогликемии (недостаточное обучение пациента). Кроме того, риск тяжелой гипогликемии повышается у больных с повторными тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, а также при отсутствии остаточной секреции инсулина, длительном течении СД, потере ощущения симптомов гипогликемии, терминаль-

ной диабетической нефропатии, в старческом возрасте и низкий социальный статус пациента.

В норме у здорового человека первые электрофизиологические признаки реакции головного мозга регистрируются при снижении гликемии до 3,8 ммоль/л, однако недостатка в глюкозе при этом мозг еще не испытывает. При гликемии около 3,8 ммоль/л начинает увеличиваться секреция контринсулярных гормонов, направленная на поддержание нормального уровня глюкозы. Увеличение секреции контринсулярных гормонов идет в следующем порядке: глюкагон, затем, при недостаточном эффекте глюкагона, адреналин. Гормон роста и кортизол реагируют лишь при более длительной гипогликемии. Активация вегетативной нервной системы при снижении глюкозы крови примерно до 3,3 ммоль/л проявляется т. н. вегетативными симптомами гипогликемии. При уровне около 2,7 ммоль/л возникают симптомы недостаточного поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопении). При очень быстром падении гликемии вегетативные и нейрогликопенические симптомы возникают одновременно.

У больных с непродолжительным СД вышеописанная система противорегуляции при гипогликемии функционирует

Таблица 1. Пусковые факторы развития гипогликемии при сахарном диабете

А. Непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией	
1. Передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов	- ошибка больного (ошибка в дозе, отсутствие самоконтроля и обучения) - неисправность инсулиновой шприц-ручки - ошибка глюкометра (завышение показателей) - ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы сахароснижающих препаратов) - намеренная передозировка с целью суицида или манипуляции
2. Изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов	- смена препарата инсулина - замедленный клиренс (при почечной и печеночной недостаточности, при наличии антител к инсулину) - неправильная техника инъекций инсулина (изменение глубины или неправильная смена места инъекции, массаж места инъекции или воздействие высокой температуры) - лекарственные взаимодействия препаратов сульфонилмочевины
3. Повышение чувствительности к инсулину	- длительная физическая нагрузка - ранний послеродовой период - сопутствующая надпочечниковая или гипопитарная недостаточность
Б. Связанные с питанием	
1. Пропуск своевременного приема пищи или недостаточное количество углеводов	
2. Кратковременные незапланированные физические нагрузки (без приема углеводов до и после нагрузки)	
3. Прием алкоголя	
4. Преднамеренное снижение массы тела или голодание (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов)	
5. Замедление опорожнения желудка (при вегетативной диабетической нейропатии желудочно-кишечного тракта), рвота	
6. Синдром мальабсорбции (например, при недостаточности ферментов поджелудочной железы)	
7. Беременность (первый триместр) и кормление грудью	

так же, как у здоровых лиц. При длительном СД эта функция может нарушаться: в первую очередь уменьшается секреция глюкагона, позднее – адреналина, что повышает риск тяжелых гипогликемий. Система противорегуляции может не функционировать при высокой концентрации инсулина в крови. В силу этих причин больные СД никогда не должны ожидать самостоятельного прекращения гипогликемии – всегда следует принимать активные и неотложные меры для ее купирования.

Выброс контринсулярных гормонов вызывает относительную инсулинорезистентность после гипогликемии, ведущую к повышению уровня глюкозы в крови (феномен Сомоджи). Его клиническое значение как причины утренней гипергликемии переоценивается. На самом деле феномен Сомоджи выражен не слишком резко: он повышает гликемию не более чем на 1,1–4,4 ммоль/л и отмечается лишь у пациентов с адекватно функционирующей контринсулярной системой, т. е. у хорошо компенсированных, с небольшой длительностью СД. Напротив, при декомпенсации СД и нарушенной противорегуляции феномен Сомоджи почти никогда не возникает. Чаше постгипогликемическая гипергликемия развивается из-за приема избытка углеводов во время гипогликемии. Ошибкой при этом является введение дополнительного количества инсулина, который может вызвать повторную гипогликемию. Еще чаще утренняя гипергликемия возникает из-за недостаточного эффекта вечерней дозы инсулина продленного действия, поскольку потребность в инсулине с 5 до 8 ч утра увеличивается под влиянием физиологического суточного ритма секреции контринсулиновых гормонов («утренняя заря»).

При гипогликемии отмечается компенсаторное усиление мозгового кровотока в 2–3 раза, поэтому большинство случаев легких гипогликемий не сопровождается необратимыми последствиями недостатка глюкозы в клетках коры головного мозга. В отличие от легкой, тяжелая гипогликемия повышает риск сердечно-сосудистых, нейropsychических и иных осложнений, хотя и при тяжелой гипогликемии, даже повторной, они развиваются далеко не всегда. Вопреки распространенному мнению, гипогликемии не являются причиной и не утяжеляют течение диабетических микроангиопатий, в частности ретинопатии. Так, в основополагающем исследовании компенсации диабета и его осложнений (DCCT) длительное поддержание близкого к нормальному уровня гликемии достоверно замедляло появление и прогрессирование микроангиопатий, хотя и сопровождалось повышением частоты тяжелых гипогликемий.

КЛИНИКА

К вегетативным симптомам (симптомам-предвестникам) гипогликемии относят сердцебиение, дрожь, бледность кожи, усиленную потливость, тошноту, сильный голод, беспокойство, агрессивность, мидриаз, ощущение покалывания (обычно губы, язык, кончики пальцев). *Нейрогликопенические* симптомы включают слабость, нарушение концентрации, головную боль, головокружение, парестезии, чувство страха, дезориентацию, речевые, зрительные, поведенческие нару-

шения, амнезию, нарушение координации движений, спутанность сознания, кому, судороги. Далеко не все симптомы возникают при каждой гипогликемии; ее картина может меняться у одного и того же пациента. К особенностям алкогольной гипогликемии относятся трудность ее распознавания пациентом и окружающими за счет большого сходства субъективных и объективных симптомов гипогликемии и опьянения, отсроченное возникновение и затяжное течение и возможность повторных гипогликемий. Три последних признака характерны и для гипогликемии, вызванной продолжительной физической нагрузкой.

**■ Далеко не все симптомы
возникают при каждой гипогликемии;
ее картина может меняться
у одного и того же пациента**

Чем быстрее снижается уровень глюкозы в крови, тем ярче обычно проявляются симптомы. Индивидуальный порог гликемии, при котором появляются вегетативные и нейрогликопенические симптомы, может меняться. Так, при длительной декомпенсации СД пациенты могут ощущать гипогликемию при 5–7 ммоль/л, т. е. в отсутствие истинной гипогликемии. После постепенного улучшения компенсации порог ощущения гипогликемии у таких больных нормализуется. С другой стороны, к снижению восприятия гипогликемии может приводить постоянно слишком низкий уровень глюкозы; в этом случае снижение ощущения гипогликемии также обратимо, если избегать гипогликемий. Бывают изначально бессимптомные гипогликемии, которые либо проходят самостоятельно, либо заканчиваются «внезапной» потерей сознания.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Поскольку клиническая картина гипогликемии неспецифична и изменчива, ее диагноз нуждается в лабораторном подтверждении. Это особенно касается ночной гипогликемии; основывать ее диагноз на косвенных признаках (потливость, тревожный сон, «пищевые» или кошмарные сновидения) недостаточно. Лабораторное подтверждение особенно важно и потому, что нередко пациенты с очень высокой гипергликемией, т. е. имеющие выраженную инсулиновую недостаточность, испытывают сильный голод (глюкоза не поступает в клетки из-за дефицита инсулина), могут жаловаться на потливость и сердцебиение (при вегетативной диабетической нейропатии, при длительно декомпенсированном СД). Без лабораторного контроля гликемии эти клинические признаки ошибочно трактуют как гипогликемию и уменьшают дозу инсулина вместо ее увеличения. Анализ крови на глюкозу во время судорожного приступа и плановая ЭЭГ обязательны для дифференциального диагноза между тяжелой гипогликемией с судорожным синдромом и эпилепсией; возможно сочетание двух этих форм патологии. Еще одной «маской» легкой гипогликемии с клинически не различимой вегетативной симптоматикой являются панические

атаки, здесь дифференциальный диагноз невозможен без определения гликемии в период наличия симптомов. После пролонгированных тяжелых гипогликемий показано неврологическое обследование, включая компьютерную или магнитно-резонансную томографию.

ЛЕЧЕНИЕ

Легкую гипогликемию купируют приемом простых углеводов в количестве 1,5–2 хлебных единиц (ХЕ) (1 ХЕ равна 10–12 г углеводов). Это количество углеводов можно принять в виде сахара (12–20 г, лучше растворить в воде или в чае), или меда, или варенья (1,5–2 ст. л.), или 200 мл сладкого фруктового сока, или 100 мл лимонада (либо пепси-колы, фанты и т. д.), или 5 больших таблеток глюкозы (удобный вариант – упаковка из 10 таблеток по 3 г в виде конфеты).

Больной, получающий инсулин, препараты сульфонилмочевины или глиниды, должен постоянно иметь при себе легкоусвояемые углеводы. Прием 2 ХЕ повысит гликемию до уровня не менее 5 ммоль/л, т. е. до полной нормы. Это важно знать, чтобы не съесть больше необходимого количества ХЕ. Однако следует помнить, что чем больше доза инсулина, вызвавшего гипогликемию, тем больше углеводов нужно для нормализации уровня глюкозы. До 3–4 ХЕ потребуется в том случае, если гипогликемия развилась утром натощак или после длительной физической нагрузки, т. к. в этих случаях содержание гликогена в печени невелико, следовательно, его «вклад» в купирование гипогликемии будет крайне малым. Если гипогликемия вызвана действием инсулина продленного действия, особенно ночью, то после ее купирования дополнительно нужно съесть еще 1 ХЕ медленноусвояемых углеводов (кусоч хлеба, 2 столовые ложки каши и т. д.) для «подстраховки» повторной гипогликемии в ночное время.

При тяжелой гипогликемии потерявшего сознание пациента следует уложить на бок и освободить полость рта от остатков пищи; нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (риск аспирации и асфиксии). Внутривенно струйно вводится 40% глюкозы в количестве 20–30 мл (максимум – до 100 мл), до восстановления сознания. Альтернативой, особенно в домашних условиях до приезда медицинской бригады, является подкожное или внутримышечное введение 1–2 мл (1–2 мг) препарата глюкагона, который выпускается в виде заполненных раствором шприц-тюбиков. Ввести препарат глюкагона должны родственники или близкие больного, что значительно упрощает и ускоряет выведение больного из бессознательного состояния. Один миллиграмм глюкагона повышает гликемию в среднем на 8,5 ммоль/л; сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин после введения. Глюкагон стимулирует эндогенную продукцию глюкозы печенью, поэтому для его эффекта необходимо наличие гликогена в печени. Он будет неэффективен при алкогольной гипогликемии и гипогликемии, вызванной массивной передозировкой инсулина или препаратов сульфонилмочевины. В первом случае продукция глюкозы печенью будет заблокирована этанолом, во втором – инсулином.

Если сознание не восстанавливается после внутривенного введения 100 мл 40%-ной глюкозы, то начинают внутривенное капельное введение 5–10%-ной глюкозы и госпитализируют больного. Другими показаниями к госпитализации являются отсутствие явной причины гипогликемии, передозировка препаратов сульфонилмочевины, ночная тяжелая гипогликемия, признаки неврологического дефицита. Если первые мероприятия по купированию тяжелой гипогликемии не восстанавливают сознание, необходимо исключить массивную передозировку сахароснижающих препаратов, интоксикации (алкоголем, седативными и снотворными препаратами) и другие причины потери сознания, которые могли быть спровоцированы гипогликемией, прежде всего сердечно-сосудистые, инсульт, черепно-мозговую травму. Если сознание не восстанавливается свыше 4 ч, весьма вероятен отек мозга и неблагоприятный исход.

Гипогликемическая кома может быть протрагированной, если она вызвана избыточным приемом алкоголя, передозировкой инсулина продленного действия и препаратов сульфонилмочевины с большой продолжительностью действия (например, глибенкламида), особенно у больных старческого возраста или при сопутствующем нарушении функции почек. Внутривенное капельное введение 10%-ной глюкозы, чередуя с 40%-ным раствором во избежание перегрузки жидкостью, необходимо продолжать столько, сколько необходимо для нормализации гликемии. При передозировке препаратов сульфонилмочевины необходимо сделать промывание желудка и назначить энтеросорбенты, при массивной передозировке инсулина выполняют хирургическое иссечение места инъекции (это целесообразно сделать, если после передозировки прошло не более 2–3 ч).

■ Гипогликемическая кома может быть протрагированной, если она вызвана избыточным приемом алкоголя, передозировкой инсулина продленного действия и препаратов сульфонилмочевины с большой продолжительностью действия

Основные ошибки в диагностике и лечении гипогликемий связаны с отсутствием их лабораторного подтверждения. Ошибкой также является неопределение гликемией любому больному с внезапно возникшими нарушением сознания, парезом, судорожным приступом, вычурным или агрессивным поведением. Если измерить гликемию невозможно, показано эмпирическое внутривенное введение 40% глюкозы и другие мероприятия, исходящие из предполагаемого диагноза гипогликемии. При гипогликемии они окажутся адекватными, а при других состояниях, в т. ч. диабетическом кетоацидозе или гиперосмолярном гипергликемическом состоянии, это количество глюкозы не ухудшит состояние пациента.

Введение тиамина (витамина В1) при тяжелой гипогликемии как таковой у больного СД патогенетически не обосновано.

вано и не имеет доказанного клинического значения. Тиамин в дозе 100 мг показан лишь тем пациентам с тяжелой гипогликемией, у которых имеется высокая вероятность авитаминоза В1 и развития энцефалопатии Вернике, а именно: а) при хроническом алкоголизме и наличии не менее чем одного симптома энцефалопатии Вернике (рвота, нистагм, односторонняя офтальмоплегия, атаксия, лихорадка); б) в регионах, где встречается болезнь бери-бери – авитаминоз В1; в) при наличии недостаточности питания (алиментарно-го истощения).

■ Основные ошибки в диагностике и лечении гипогликемий связаны с отсутствием их лабораторного подтверждения

Адреналин или глюкокортикоиды при затяжных тяжелых гипогликемиях не показаны, и вот почему. Как уже отмечалось, каждые 15–20 г глюкозы повышают гликемию на 3,8 ммоль/л. Следовательно, 60–100 мл 40% глюкозы (24–40 г глюкозы) повысят гликемию на 4–7 ммоль/л и должны восстановить сознание у любого пациента с неосложненной тяжелой гипогликемией. Если этого не происходит, остается предположить либо сопутствующую негипогликемическую причину потери сознания (тогда адреналин или кортикостероиды для повышения гликемии не показаны даже теоретически), либо то, что тяжелая гипогликемия вызвана массивной передозировкой сахароснижающих препаратов. В таком случае адреналин и кортикостероиды также не повысят гликемию, поскольку их механизм действия – стимуляция про-

дукции глюкозы печенью, а при массивной передозировке печень полностью заблокирована и не может выбросить в кровь дополнительное количество глюкозы даже при стимуляции адреналином и стероидами. Дексаметазон может вводиться при затяжных тяжелых гипогликемиях только для профилактики отека мозга при подозрении на сопутствующую внутричерепную катастрофу, но никак не для купирования самой гипогликемии.

■ ПРОФИЛАКТИКА

Каждый больной СД, получающий сахароснижающие препараты (особенно инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды), должен знать симптомы гипогликемии, ее причины, пусковые факторы, правила купирования и предотвращения. Еще во время пребывания в стационаре больные, которым впервые назначается инсулин, должны испытать легкую гипогликемию, чтобы знать, какие симптомы при этом возникают. Гипогликемию можно целенаправленно вызвать, например физической нагрузкой перед приемом пищи.

Важнейший показатель адекватного поведения больного по отношению к диабету – постоянное наличие при себе легкоусвояемых углеводов. Углеводы считаются в наличии только в том случае, если больной может непосредственно предъявить их врачу при опросе. Для формирования и поддержания этого навыка рекомендуется, чтобы при каждом амбулаторном визите врач неизменно просил пациента *показать* углеводы, который тот имеет при себе на случай гипогликемии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бергер М., Старостина Е., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. Шпрингер, Берлин-Гейдельберг, Германия. 1995.
2. Потемкин В.В., Старостина Е.Г. Руководство по неотложной эндокринологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2008.
3. Старостина Е.Г. Острые осложнения сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. С. 25–58.
4. Bledsoe B.E. No more coma cocktails. Using science to dispel myths & improve patient care // J. Emerg. Med. Serv. 2002. №27(11). P. 54–60.
5. DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial // Am. J. Med. 1991. №90. P. 450–459.
6. Mühlhauser I., Overmann H. et al. Risk factors of severe hypoglycemia in adult patients with Type 1 diabetes – a prospective population based study // Diabetologia. 1998. №41. P. 1274–1282.
7. Mühlhauser I. Hypoglykämie // Berger M. Diabetes Mellitus. 2 Aufl. Urban & Fisher, Muenchen-Jena. 2000. P. 370–386.

Г.М. ГАЛСТЯН, д.м.н., заведующий отдела реаниматологии и интенсивной терапии

Г.А. СУХАНОВА, д.м.н., главный специалист отдела гемостазиологии

ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения» РФ

ВВЕДЕНИЕ В ГЕМОСТАЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ КРОВИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КОАГУЛЯЦИЮ

Важность изучения системы гемостаза в общемедицинской практике трудно переоценить, т. к. понимание врачом физиологических основ свертывания крови является необходимым инструментом в оказании помощи пациентам с жизнеугрожающими состояниями. Но как показывает практика, именно этот раздел довольно часто является белым пятном в знаниях врача, что приводит к диагностическим ошибкам, влекущим за собой ошибочную тактику в лечении пациентов с тяжелой соматической патологией.

Ключевые слова: кровь, свертывание крови, тромбообразование, протромбиновый комплекс

Кровь – это многофункциональная ткань, состоящая из плазмы и клеточных элементов, которая для выполнения своих функций должна оставаться в жидком состоянии. Жидкое состояние крови обеспечивается системой гемостаза, которая во взаимодействии с эндотелиальными клетками не только сохраняет текучесть крови, но и обеспечивает ее свертывание при повреждении кровеносного сосуда, для предотвращения чрезмерной кровопотери. Таким образом, система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих образование сгустка, предотвращение системной гиперкоагуляции (антикоагулянтные механизмы) и лизис избыточных по величине сгустков (фибринолитические механизмы). Любые отклонения в равновесии этой системы могут привести к кровотечению или тромбозу.

Система свертывания должна быстро распознать повреждение и сформировать адекватный сгусток, причем в сосудах разного калибра, при различных скоростях тока крови и типах повреждений. При этом необходимо недопустить распространения активированных ферментов свертывания по кровотоку. Многообразие задач, стоящих перед системой гемостаза, обусловило высокую сложность данной системы, представляющей собой каскад ферментов, содержащей многочисленные положительные и отрицательные обратные связи и активно взаимодействующей с клетками крови, эндотелия и субэндотелия.

Конечным результатом активации системы свертывания является образование фибринового каркаса (сгустка). Процесс свертывания крови представляют в виде каскадной активации факторов свертывания, которая начинается с первичного небольшого стимула и усиливается на каждой последующей стадии. В результате образуется большое количество конечного фермента, тромбина, который превращает фибриноген в фибрин. Установлено, что свертывание крови инициируется при повреждении стенки сосуда и дисфункциях эндотелия, вызываемых физическими и хими-

ческими воздействиями, бактериальными токсинами, вирусной инфекцией, цитокинами (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и др.), окисленными липопротеидами, иммунными комплексами и др. Причем некоторые из вирусов, например вирус герпеса, могут непосредственно стимулировать генерацию тромбина. Химическое повреждение может развиваться в результате нарушений метаболизма, например при гипергомоцистеинемии, являющейся одним из распространенных факторов риска тромбозов.

Система свертывания состоит из факторов свертывания. Большинство из них – протеины, которые в небольшом количестве циркулируют в плазме в качестве неактивных проэнзимов (зимогенов). Когда инициирующая реакция запускает процесс свертывания, факторы начинают активировать друг друга в определенном порядке.

Факторы свертывания крови обозначаются римскими цифрами. Для обозначения активированного фактора к римским цифрам добавляется буква «а».

Активация каскада свертывания крови происходит двумя путями – «внешним» и «внутренним» – в зависимости от характера активирующих факторов на начальных этапах свертывания крови. Для «внешнего» пути свертывания таким фактором является тканевой фактор (ТФ), который высвобождается из поврежденных тканей, в т. ч. из стенки сосудов, в виде липопротеидных осколков клеточных мембран, т. е. поступает в кровь извне, поэтому этот путь и получил название внешнего. Тканевой фактор, взаимодействуя с фактором VII, активирует его, таким образом запуская дальнейший каскад, ведущий к активации фактора X.

Запуск второго пути активации свертывания крови осуществляется посредством активированных тромбоцитов, отсюда его название – «внутренний» путь. Он начинается с активации фактора XII, происходящей при контакте крови с фосфолипидами наружной мембраны активированных тромбоцитов. Активированный фактор XII в свою очередь активирует фактор XI, который, образовавшись в достаточном количестве, приводит к активизации факторов IX и VIII, влияющих в свою очередь на активизацию фактора X.

Разделение путей свертывания на внешний и внутренний является достаточно условным, т. к. оба пути тесно взаимодействуют между собой. Они сходятся на факторе X и далее протекают одинаковым образом с неизменным набором факторов и обозначаются как общий путь свертывания крови. Активация фактора X при участии фактора V и ионов кальция приводит к образованию тромбина из фактора II (протромбина) – ключевого фермента гемостаза, а взаимодействие тромбина с фибриногеном – к образованию фибрин-мономеров. Момеры фибрина подвергаются спонтанной полимеризации с образованием растворимого, а в дальнейшем нерастворимого фибрина. В формировании нерастворимого фибрина – конечного продукта процесса коагуляции – участвует также активированный фактор FXIII (фибринстабилизирующий фактор), который образует прочные ковалентные связи между волокнами фибрина.

■ Современным перспективным препаратом для возмещения дефицита факторов является концентрат факторов протромбинового комплекса Протромплекс 600, получаемый из плазмы крови человека (производитель «Бакстер»). В его состав входят четыре витамин К-зависимых фактора свертывания: фактор II 600 МЕ; фактор VII 500 МЕ; фактор IX 600 МЕ; фактор X 600 МЕ. Выпускается в форме лиофилизата, который перед применением следует растворить в 20 мл воды для инъекций

В коагуляционном каскаде участвуют неферментативные белки-акселераторы (фактор VIII и фактор V), которые в присутствии кальция ускоряют активацию и взаимодействие остальных факторов свертывания крови на фосфолипидных поверхностях тромбоцитов. Комплекс внутреннего пути, в который входит акселератор – FVIII, состоит из FIX, FVIII и Ca^{2+} и называется «теназа», а комплекс внешнего пути свертывания, включающий акселератор FV, состоит из FX, FV и Ca^{2+} – называется «протромбиназным комплексом». После того как произошло включение системы свертывания, продукцию фибрина продолжают поддерживать механизмы положительной обратной связи – образовавшийся тромбин вновь активирует FVIII и FV до того момента, пока она не будет выключена системой антикоагуляции. Ингибиторы свертывания активируются на поверхности эндотелиальных клеток. Поэтому антикоагулянтная система ограничивает процессы свертывания областью повреждения сосуда и предотвращает распространенный тромбоз.

При заболеваниях и патологических состояниях, в основе которых лежит дефицит одного или нескольких факторов свертывания крови, оптимальная лечебная тактика состоит в замещении дефицитных факторов. Это требуется при наследственном дефиците, например VIII и IX факторов (гемофилия A и B соответственно), а также при приобретенном

дефиците, возникающем, в частности, в результате кровотечения (травма, хирургическая операция), а также при тяжелой патологии печени, нарушениях нутриционного статуса и ряде других состояний.

Антикоагулянтная система состоит из ингибиторов свертывания крови. Наиболее значимым ингибитором является антитромбин III (AT III). На его долю приходится 80% антикоагулянтной активности плазмы. Этот ингибитор образует стабильные комплексы с сериновыми протеазами плазменного гемостаза – факторами XII, XI, X, IX, II. Активность AT III в плазме в норме составляет 80–120%. При снижении его активности менее 70% возрастает риск тромбозов.

Активность антитромбина усиливается в присутствии отрицательно заряженных гликозаминогликанов (гепариноидов), вырабатываемых в организме базофилами и тучными клетками соединительной ткани, и гепарина. Гепарин, образуя комплекс с AT III, увеличивает его антикоагулянтное действие в 1 000–10 000 раз. Таким образом, гепарин реализует свое антикоагулянтное действие только посредством AT III.

Дефицит в организме AT III – как врожденный, так и приобретенный, может быть возмещен за счет введения концентрата AT III, произведенного из плазмы крови человека.

Если AT III ингибирует ферментативные факторы свертывания, то два неферментативных фактора – FV и FVIII (акселераторы процесса свертывания крови) подвергаются протеолитическому расщеплению антикоагулянтом – протеином C. Система протеина C включает в себя непосредственно сам протеин C, его кофактор протеин S, а также мембранный белок тромбомодулин. Протеин C и протеин S – два витамин К-зависимых плазменных протеина, синтезируемых в печени. Протеин C циркулирует в плазме как неактивный проэнзим. Активация протеина C с образованием активированного протеина C (APC) происходит под воздействием комплекса тромбин-тромбомодулин на поверхности эндотелиальных клеток, с которыми протеин C связывается с помощью специфического рецептора EPCR (endothelial Protein C-receptor). Эта система является одним из наиболее важных компонентов, блокирующих действие факторов V и VIII. Нарушения в системе протеина C значительно увеличивают риск патологического тромбообразования. Например, при мутации FV (Лейден) развивается устойчивость (резистентность) молекулы FV к протеолитическому воздействию этого антикоагулянта. Состояние, называемое APC-резистентностью – это наиболее распространенный наследственный фактор риска развития венозного тромбоза.

Важным антикоагулянтом внешнего пути свертывания является ингибитор пути тканевого фактора (TFPI-tissue factor pathway inhibitor). Этот ингибитор синтезируется различными клетками, но основным его источником является эндотелий. В относительно низкой концентрации он содержится в плазме и в тромбоцитах. Он ограничивает синтез тромбина комплексом TF–FVIIa–FXa, блокируя его вскоре после образования, а также способствуя его поглощению и деградации.

Ограничение роста сгустка и растворение фибриновой пробки происходит с помощью *фибринолитической системы*. Фибринолитическая система является многокомпонент-

ной, в ее состав входят активаторы, ингибиторы и конечный фермент – плазмин, образующийся из плазминогена. Плазминоген представляет собой одноцепочный гликопротеин. Активация плазминогена также происходит по внутреннему или внешнему пути. Внешний путь обеспечивается тканевым активатором плазминогена (t-PA), внутренний путь обеспечивается урокиназой (u-PA), стрептокиназой и др. Процесс физиологической активации плазминогена происходит только на фибриновом сгустке, к которому присоединяется как плазминоген, так и его активаторы (t-PA и u-PA). Тканевой активатор плазминогена (t-PA) – высокоспецифичная сериновая протеаза, синтезируемая преимущественно эндотелием, является основным физиологическим активатором фибринолиза в просвете сосуда. Урокиназа (u-PA) наиболее активно синтезируется в почках и поэтому наиболее эффективна в почечных канальцах. Синтез u-PA также осуществляется эпителиальными и обкладочными клетками всех протоков, включая протоки слезных, потовых и других желез. Т-РА и u-РА играют роль в большом количестве физиологических и патологических процессов, например заживление ран, воспаление, эмбриогенез, метастазирование опухолевых клеток.

Плазмин способен подвергать протеолитической деградации как фибрин, так и фибриноген. В результате распада фибрина (в составе тромба) образуются D-димеры и DDE-комплексы, а в результате деградации фибриногена – фрагменты гораздо меньшего размера X, Y, D, E (D-димеры при этом не образуются). Большое клиническое значение имеет определение в крови D-димеров, т. к. они являются маркерами образования фибрина внутри сосуда. D-димеры – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмينا и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

Ограничение процесса фибринолиза осуществляется за счет его ингибиторов. К ним относят специфический ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI), препятствующий активации плазминогена, а также альфа2-антиплазмин, альфа2-макроглобулин и альфа1-антитрипсин, принимающие участие в инактивации плазмينا. PAI-1 обнаруживается в плазме и в тромбоцитах. Он синтезируется эндотелиальными клетками и гепатоцитами. Синтез усиливается под воздействием эндотоксинов, провоспалительных цитокинов. Наиболее значительная стимуляция происходит в условиях сепсиса и обширных тромбозов. В месте тромбозов количество PAI-1 увеличивается в 300 раз. Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (TAFI-thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) – один из наиболее важных ингибиторов, играет большую роль в формировании тромба, предотвращая его распространение.

В клинической практике мы встречаемся с огромным количеством заболеваний и патологических состояний, влияющих на систему свертывания крови, поэтому для клинициста любой специальности важно понимать основы работы со схемой свертывания и уметь интерпретировать основные параметры гемостаза.

Основная схема свертывания крови: внутренний механизм – XII-XI-IX-VIII-(X-V-II-фибриноген-фибрин) и внешний механизм – VII-(X-V-II-фибриноген-фибрин). Для выявления патологии внутреннего механизма используется тест – АПТВ или АЧТВ (активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время), а внешнего механизма – ПВ (протромбиновое время) и/или его производные ПТИ, МНО. Для выявления патологии конечного этапа свертывания крови (фибриноген-фибрин) используют тест – ТВ (тромбиновое время). Например, при выявлении нормального значения АЧТВ и ТВ, но резко удлинённом ПВ можно сделать заключение, что общий механизм (X-V-II-фибриноген-фибрин) тоже в норме, а значит, ПВ может быть изменено за счет дефицита фактора VII.

■ Препарат АТ III человеческого (производитель «Бакстер»), произведенный из плазмы крови человека, содержит 500 МЕ или 1 000 МЕ антитромбина. Выпускается в форме лиофилизата, который перед применением следует растворить в воде для инъекций (10 мл или 20 мл соответственно)

При удлинении значений АЧТВ и нормальных значениях ПВ и ТВ можно думать о дефиците факторов внутреннего механизма – XII, XI, IX, VIII, при этом дефицит фактора XII протекает без клинического проявления кровоточивости, при дефиците фактора XI – кровоточивость преимущественно при операциях (гемофилия С). Дефицит факторов IX или VIII – гемофилия В или А соответственно – встречается только у лиц мужского пола и проявляется тяжелой кровоточивостью. Дефицит фактора VIII может быть связан также с болезнью Виллебранда и встречается как у лиц женского, так и мужского пола. Удлинение ТВ связано с патологией фибриногена или его дефицитом, а также нарушением полимеризации фибрина. Наряду с врожденными дефицитами отдельных факторов свертывания есть и приобретенные дефициты, развивающиеся при появлении иммунного ингибитора к любому из факторов.

Важно также помнить, что на показатели свертывания крови могут влиять лекарственные средства, например, антикоагулянты. При лечении гепарином удлиняются два времени – АПТВ и ТВ, при лечении варфарином или другими антикоагулянтами непрямого действия – преимущественно удлиняется ПВ, снижается ПТИ, увеличивается показатель МНО. Удлинение ПВ при лечении варфарином связано с нарушением синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови – VII, IX, X, II. Их уровень также может быть нарушен при патологии печени или лечении антибиотиками, нарушающими синтез витамина К в кишечнике. А при применении антиагрегантов (аспирин, клопидогрел и др.) ни

один из вышеуказанных показателей нарушен не будет, т. к. точками приложения действия препаратов этой группы являются только рецепторы тромбоцитов.

Укорочение одного или нескольких времен свертывания крови – это проявление гиперкоагуляции. Нередко при гиперкоагуляции или наличии тромбозов назначается гепарин, который должен удлинять АПТВ. При отсутствии удлинения показателя АПТВ на фоне терапии гепарином предполагается наличие гепаринорезистентности, развитие которой в большинстве случаев связано с дефицитом АТ III, являющегося субстратом для действия гепарина.

Конечно, данными примерами не ограничивается многообразие нарушений гемостаза и, следовательно, лабораторных показателей, их характеризующих. Данный материал поясняет, как можно работать со схемой свертывания крови и интерпретировать выявленные нарушения коагуляции.

■ ПРОТРОМПЛЕКС 600

Препарат Протромплекс 600 (протромбиновый комплекс) – оригинальный препарат компании «Бакстер», производимый из плазмы крови человека. Представляет собой комбинацию четырех витамин К-зависимых факторов свертывания – II, VII, IX и X. Помимо четырех прокоагулянтных факторов, в состав препарата входят компоненты с антикоагулянтной активностью – гепарин, АТ III и протеин С, что снижает тромбогенность препарата.

Тромбогенность может повышаться при повторных введениях больших доз КПК, поскольку при повторных введениях происходит кумуляция факторов с более длительным периодом полужизни, прежде всего факторов свертывания крови II и X.

■ Для возмещения дефицита протеина С показано применение препарата Сепротин (производитель «Бакстер»), представляющего собой плазматический протеин С. Выпускается в форме лиофилизата 500 МЕ и 1 000 МЕ, в комплекте с растворителем (вода для инъекций 5 мл и 10 мл соответственно).

Основное показание к назначению – коррекция дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания крови при геморрагическом синдроме или при необходимости экстренного инвазивного вмешательства в случаях, когда другие терапевтические мероприятия неэффективны. КПК не назначают, если протромбиновое время может быть нормализовано отменой антикоагулянтов или назначением витамина К. После введения КПК в дозе 41 МЕ/кг (медиана) уровни факторов II, VII, IX и X повышаются на 80%. Достигнутая после введения КПК концентрация факторов свертывания сохраняется в течение 6 ч. Снижение МНО достигается у 93% больных через 15 мин. [1]. Для реверсии действия варфарина введение КПК более эффективно, чем переливание свежзаморожен-

ной плазмы (класс рекомендаций IА, уровень доказательности В [2]). Другими преимуществами КПК по сравнению с СЗП являются: вирусная безопасность, большая (в 25 раз) концентрация факторов свертывания, малый объем вводимой жидкости, быстрое приготовление раствора для инфузии, возможность хранения при комнатной температуре, введение без предварительного оттаивания и без учета группы крови.

При дефиците одного из витамин К-зависимых факторов свертывания КПК назначаются лишь в тех случаях, когда недоступен монокомпонентный препарат дефицитного фактора, т. к. в этих случаях повторные введения КПК могут привести к кумуляции остальных факторов свертывания и тромботическим осложнениям.

Имеются данные об эффективности КПК при дилуционной коагулопатии, при массивной кровопотере при травме, хирургических вмешательствах. Введение КПК позволило выполнить кардиохирургические операции (аортокоронарное шунтирование, замена митрального, аортального клапанов сердца, хирургические вмешательства на грудном и брюшном отделах аорты) у больных, не получавших до операции варфарин, с развившимся кровотечением, не купирующимся переливанием компонентов крови. После введения КПК частичный или полный гемостаз был достигнут у 78% больных, уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов (на 64%), свежзамороженной плазмы (на 23%), концентратов тромбоцитов (на 22%), криопреципитата (на 70%) [3].

Введение препарата больным с кровотечениями (желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в ЦНС, оперативные вмешательства и т. д.), среди которых у 39% кровотечение развилось на фоне приема оральных антикоагулянтов, а у остальных дефицит факторов свертывания и увеличение МНО возникли без приема антикоагулянтов, позволило укоротить МНО, остановить кровотечение у большинства больных. При этом не было зафиксировано тромботических осложнений.

Существует несколько **схем расчета дозы КПК при дефиците витамин К-зависимых факторов.**

I. С помощью протромбина по Квику. Протромбиновый индекс и активность протромбина по Квику могут совпадать друг с другом в области нормальных значений, однако расходятся в зоне низких значений. Формула расчета дозы КПК с использованием протромбина по Квику:

$(PK_{\text{целевой}} - PK_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$,
где PK – протромбин по Квику, %.

Пример. Пациент с массой тела 70 кг и протромбином по Квику 15%. Целевое значение протромбина по Квику 50%.
Доза КПК = $(50\% - 15\%) \times 70 \text{ кг} = 2450 \text{ МЕ}$.

II. Расчет дозы можно провести по МНО, пересчитанному в процент протромбинового комплекса (табл. 1). «Процентный» метод основан на допущении, что 1 мл нормальной плазмы содержит 1 ед. каждого из коагуляционных факторов и что протромбиновый комплекс, выраженный в % от нормальной плазмы, соответствует среднему уровню витамин К-зависимых факторов свертывания крови (табл. 1).

Для расчета дозы КПК целевое и имеющееся у больного МНО пересчитывается в % протромбинового комплекса (ПК), и доза препарата рассчитывается по формуле:

Таблица 1. Соотношение между МНО и величиной протромбинового комплекса в плазме больного

МНО	Протромбиновый комплекс как % от нормальной плазмы
Выше 5	5
4,0–4,9	10
2,6–3,2	15
2,2–2,5	20
1,9–2,1	25
1,7–1,8	30
1,4–1,6	40
1	100

$(PK_{\text{целевой}} - PK_{\text{исходный}}) \times \text{масса тела (кг)} = \text{Доза КПК (МЕ)}$,
где КПК – протромбиновый комплекс, %.

Пример. Пациент с массой тела 80 кг и МНО 7. Целевое значение МНО 1,5.

Доза КПК = $(40\% - 5\%) \times 80 \text{ кг} = 2800 \text{ МЕ}$.

III. Метод расчета дозы КПК с учетом исходного МНО и массы тела больного (табл. 2).

Таблица 2. Дозы КПК в зависимости от значений МНО

Исходное значение МНО	Разовая доза препарата из расчета на 1 кг массы тела, МЕ
2,0–3,9	25 МЕ/кг МЕ/кг
4,0–5,9	35 МЕ/кг МЕ/кг
≥ 6,0	50 МЕ/кг МЕ/кг

IV. Эмпирический подход. В большинстве случаев независимо от величины МНО доза КПК 30 МЕ/кг обеспечивает купирование геморрагического синдрома.

V. При назначении КПК пациентам с изолированным дефицитом одного из факторов протромбинового комплекса дозы рассчитывают для каждого пациента индивидуально, интервалы между введениями устанавливают в зависимости от значения периода полувыведения дефицитного фактора.

Формулы расчета необходимой дозы

FP: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,5;

FVII: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,6;

FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 1,2;

FX: доза (МЕ) = масса тела (кг) × желаемое повышение фактора (%) × 0,6.

Больным с нарушенной функцией печени рекомендуется назначать 2/3 от дозы, рассчитанной по массе тела и величине дефицита фактора, при этом АТ III в плазме следует поддерживать на уровне не менее 80%.

Препарат вводят внутривенно медленно, со скоростью не более 2 мл/мин. Вопрос о введении повторной дозы решают

индивидуально, с учетом динамики клинического состояния пациента, динамики лабораторных показателей и сопутствующей терапии.

АНТИТРОМБИН III ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

Антитромбин III человеческий (МНН – антитромбин III) – оригинальный препарат компании «Бакстер», производимый из плазмы крови человека. Обладает всеми свойствами и физиологическими эффектами, присущими эндогенному АТ III. Нормальный уровень активности антитромбина в плазме – 80–120%. Назначение препарата АТ III показано пациентам с активностью АТ III в плазме менее 70% для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Дефицит антитромбина в организме может иметь как врожденный, так и приобретенный характер.

Врожденный дефицит встречается с частотой от 1:500 до 1:5 000, в зависимости от вида генетических нарушений. Некоторые виды врожденной патологии протекают скрыто и диагностируются при внезапном развитии спонтанной тромбоэмболии, возникающей на фоне полного здоровья под воздействием провоцирующих факторов, таких как травма, иммобилизация, оперативное вмешательство, инвазивная процедура, в т. ч. установка венозного катетера, беременность, особенно осложненная токсикозом, роды; прием эстроген-содержащих контрацептивов, терапия глюкокортикоидными гормонами.

Приобретенный дефицит АТ III имеет место при целом ряде патологических состояний, таких как инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения, септические состояния, нефротический синдром, недостаточность функции печени, в т. ч. на фоне противоопухолевой химиотерапии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; веноокклюзионная болезнь, представляющая собой осложнение операции по трансплантации костного мозга; дефицит АТ III на фоне процедур гемодиализа, плазмафереза, во время операций с применением экстракорпорального кровообращения [4–7, 9].

Дефицит АТ III проявляется рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоэмболиями легочной артерии, реже артериальными тромбозами, которые могут приводить к инфарктам внутренних органов с последующим развитием полиорганной недостаточности и инвалидизации пациента.

Независимо от этиологии, клинические проявления дефицита АТ III однотипны: тромбоз подкожных и глубоких вен нижних конечностей, вен малого таза, тромбоэмболия в бассейне легочной артерии, тромбозы магистральных вен и, реже, артерий. Тромбозы нередко осложняются инфарктами внутренних органов (легких, миокарда, мозга, почек), с возможным последующим развитием полиорганной недостаточности и инвалидизации пациента. Общей характерной чертой тромбозов, протекающих на фоне дефицита антитромбина, является резистентность к гепарину разной степени выраженности. Дефицит АТ III играет существенную роль в патогенезе привычного невынашивания беременности, приводя к развитию

тромботической микроангиопатии, нарушениям плацентарного кровотока и дегенеративным изменениям плаценты [5, 8].

Дефицит АТ III является основной причиной развития гепаринорезистентности при проведении системной антикоагуляции во время процедур с использованием экстракорпорального контура: искусственном кровообращении, экстракорпоральной мембранной оксигенации, гемодиализе, гемодиализаффилтрации, в детоксикационных системах при печеночной недостаточности (молекулярно-адсорбционной рециркуляционной системе (МАРС), системе сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (технология Prometheus). Риск тромбообразования в экстракорпоральном контуре резко повышается при снижении плазменной активности АТ III ниже 60%, поэтому при плазменной активности АТ III менее 60% требуется проведение заместительной терапии концентратом АТ III [10].

Дефицит АТ III, как врожденный, так и приобретенный, требует проведения заместительной терапии препаратом человеческого АТ III.

Режим дозирования зависит от этиологии, выраженности исходного дефицита АТ III, скорости потребления АТ III в организме. Для расчета индивидуальных доз учитывают следующее: (1) величину активности АТ III в плазме крови пациента до начала лечения; (2) тот факт, что 1 МЕ/кг массы тела вызывает повышение активности АТ III в плазме на 2% в отсутствие ДВС синдрома и на 1% – при наличии ДВС синдрома; (3) величину целевого значения активности АТ III, которая должна составлять от 70% до 100%.

Пример. Пациент с массой тела 70 кг, ДВС синдромом, исходным уровнем АТ 40%. Целевое значение АТ 100%.

Разовая доза: $(100-40)\% : 1 \times 70 = 60 \text{ МЕ/кг} \times 70 = 4\,200 \text{ МЕ}$.

Препарат вводят внутривенно струйно медленно.

Длительность лечения определяется динамикой лабораторных показателей и клинических проявлений заболевания.

Для преодоления гепаринорезистентности АТ III вводится в виде болюса или постоянной инфузии так, чтобы поддерживать плазменную активность АТ III выше 60%. У большинства больных при использовании экстракорпорального контура можно достичь плазменной активности АТ III 100% и

выше при дозе вводимого АТ III более 50 МЕ/кг, оптимальной дозой является 75 МЕ/кг.

СЕПРОТИН

Сепротин (МНН – протеин С человеческий) – оригинальный препарат компании «Бакстер», производимый из плазмы крови человека. Обладает всеми свойствами и физиологическими эффектами, присущими эндогенному протеину С. Препарат показан при молниеносной пурпуре и варфариновом некрозе кожи, развившемся у пациентов с тяжелым врожденным дефицитом протеина С. С целью профилактики показан больным с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С при неизбежном хирургическом или инвазивном вмешательстве, в начале курса лечения варфарином, при недостаточном эффекте от лечения варфарином, при невозможности проведения курса лечения варфарином.

Режим дозирования зависит от выраженности исходного дефицита протеина С. Для расчета индивидуальных доз учитывают (1) величину активности протеина С в плазме крови пациента до начала лечения; (2) целевые значения активности протеина С, а именно в начале лечения – 100%, а в процессе дальнейшего лечения – не менее 25%.

Начальная доза – 60–80 МЕ/кг массы тела.

При остром тромбозе активность протеина С в плазме следует определять каждые 6 ч, вплоть до наступления стабилизации состояния пациента, а в дальнейшем – перед каждым введением.

Препарат вводят внутривенно медленно, со скоростью не более 2 мл/мин.

Длительность лечения определяется динамикой лабораторных показателей и клинических проявлений заболевания. В дальнейшем ряд пациентов переводят на постоянный прием пероральных непрямых антикоагулянтов, в этом случае заместительную терапию Сепротином можно прекратить только после достижения стабильного эффекта непрямых антикоагулянтов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121: 9–16.
2. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guidelines - Ferraris VA et al., 2011
3. Bruce D., Nokes T.J.C. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit. Care* 2008, 12: R105. doi:10.1186/cc6987.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. // Формат. СПб. - 2006. - 208 с.
5. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003; 3:13-23.
6. Папаян Л.П. Новое представление о процессе свертывания крови. В кн: Система гемостаза? Под ред. Н.Н. Петрищевой.-СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003:17-25.
7. Кацадзе Ю.Л. Современные представления о системе гемостаза. В кн: Гематология: Новейший справочник? Под ред. К.М. Абдулкадырова.-М.: Эксмо; СПб: Сова, 2004:231-249.
8. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В. М. — М. 2005.—304 с.
9. Руководство по гематологии. Под ред. А.И.Воробьева.-М.: Издательство Ньюдиамед– 2005. – Т. 3, с. 9-147.
10. Dietrich W., Braun S., Spannagl M., Richter JA. Low preoperative antithrombin activity causes insufficient heparin in adult but not in infant cardiac surgery. // *Anesth. Analg.* -2001.-vol. 92(1).-p. 66-71.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

БОЛЬНЫХ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение – важный фактор риска развития различных серьезных заболеваний, приводящих к физической дезадаптации, повышению смертности в популяции, по сравнению с группой людей с нормальной массой тела. Очевидные анатомические трудности, скрытые особенности физиологии и фармакокинетики анестезиологических препаратов создают определенные проблемы для анестезиолога в периоперационном периоде [21].

Ключевые слова: масса тела, морбидное ожирение, госпитализация, анестезия

ОЖИРЕНИЕ И СИСТЕМА ДЫХАНИЯ

Одной из наиболее опасных дисфункций респираторной системы у больных с морбидным ожирением является синдром сонного апноэ (ССА) [10]. Синдром характеризуется эпизодами ночного гипопноэ и апноэ, сопровождающихся гипоксемией, гиперкапнией, возрастанием системного и легочного артериального давления, нарушениями ритма сердца [26]. Перманентная гипоксемия приводит к развитию полицитемии, ишемической болезни сердца, легочной гипоксической вазоконстрикции и правожелудочковой недостаточности [39]. Надо иметь в виду, что многие средства, применяемые при общей анестезии, снижают тонус мышц глотки, угнетают сознание и провоцируют развитие ССА.

Предоперационная оценка состояния верхних дыхательных путей крайне важна для анестезиолога в аспекте предстоящей при проведении общей анестезии масочной вентиляции и последующей интубации трахеи. Необходимо оценить подвижность шеи, величину ее окружности, широту открывания рта, полноценность визуализации ротоглотки в соответствии с классификацией по Mallampati. Отмечена высокая корреляция между величиной окружности шеи более 60 см, III–IV классом по Mallampati и трудной прямой ларингоскопией и соответственно интубацией трахеи [15]. Рутинное применение фибробронхоскопии для интубации трахеи в бариатрической хирургии не показано и должно быть резервировано для пациентов с реальными анатомическими проблемами.

Морбидное ожирение ассоциируется со снижением функциональной остаточной емкости легких, резервного объема выдоха и общей емкости легких, причем функциональная остаточная емкость легких снижается с возрастанием ИМТ [16]. Лапаротомия при ИМТ >30 кг/м² приводит к снижению ЖЕЛ на 40% и более, тогда как у пациентов с нормальной массой тела редукция этого параметра не превышает 10% [15].

Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений с внутрилегочным шунтированием 10–25%, по сравнению с 2–5% у больных с нормальной массой тела, может приводить к выраженной и стойкой гипоксемии во время анестезии, обладающей эффектом увеличения внутрилегочного шунтирования [65]. Уже на этапе вводного наркоза у пациентов с ожирением развиваются ателектазы, еще более увеличивающие степень гипоксемии [46]. У лиц с морбидным ожирением, по сравнению с персонками с нормальной массой тела, существенно выше потребление энергии, следовательно, выше абсолютное потребление кислорода и продукция углекислого газа. Это обязательно следует учитывать при интерпретации монитруемых уровней кислорода и СО₂ на входе и выходе при проведении ИВЛ во время анестезии, особенно ингаляционной с низким или минимальным потоком [15]. Уровень исходной гиперкапнии следует учитывать при проведении ИВЛ при анестезии. Не следует стремиться к нормокапнии, т. к. это может привести к вполне понятной дыхательной депрессии в постнаркозном периоде у пациентов с пониженной чувствительностью дыхательного центра к СО₂, а именно этим и отличаются больные с морбидным ожирением, постоянно живущие в условиях гиперкапнии той или иной степени.

ОЖИРЕНИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

В сравнении с людьми с нормальной массой, у пациентов с морбидным ожирением отмечаются более высокие в абсолютных цифрах показатели объема циркулирующей крови (ОЦК) и минутного объема сердца (МОС). При этом относительные показатели, отнесенные к единице поверхности тела, могут быть нормальными или даже сниженными [66]. Для пациентов с ИМТ более 40 кг/м² характерно увеличение спланхического кровотока в среднем на 20%, у 50% пациентов имеется умеренно выраженная артериальная гипертензия, а у 5–10% эта патология приобретает выраженный характер.

Многие пациенты с морбидным ожирением, особенно страдающие синдромом сонного апноэ, демонстрируют прогрессирующее повышение легочного артериального давления,

приводящего к развитию правожелудочковой недостаточности, периферическим отекам и печеночной дисфункции. При наличии признаков правожелудочковой недостаточности следует быть особенно осторожным при проведении инфузионной терапии, избегать избыточной нагрузки жидкостью, по возможности снижать пиковое давление и положительное давление в конце выдоха при проведении искусственной вентиляции легких [32]. При прогрессировании правожелудочковой недостаточности приводит к редукции сердечного выброса и становится угрожающим предиктором развития полиорганной недостаточности, на фоне которой сложно вести разговор о хирургическом лечении [46], так любое стрессовое воздействие (интубация трахеи, операция, послеоперационная боль) способно привести к декомпенсации сердечно-сосудистой системы.

Для достижения оптимального статуса сердечно-сосудистой системы перед большой травматичной операцией больные с гипертензией, нарушениями ритма сердца, гиперволемией, дислипидемией должны иметь серьезную антигипертензивную поддержку [29]. Препараты группы «статинов» должны быть отменены за неделю до операции ввиду их миотоксического действия, повышающего риск развития рабдомиолиза, достаточно специфического осложнения бариатрической хирургии [27].

■ ОЖИРЕНИЕ И АБДОМИНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ожирение характеризуется повышением интраабдоминального давления, что приводит к негативным сердечно-сосудистым изменениям (снижение жизненной емкости легких, аортокавальная компрессия). При достижении определенного уровня интраабдоминальная гипертензия может приводить к развитию абдоминального компартмент-синдрома, полиорганной, в т. ч. почечной, дисфункции и недостаточности [15]. Аспирация и развитие аспирационного пневмонита вполне реальны. Не стоит игнорировать такие эффективные профилактики регургитации и аспирации, как быстрая индукция в анестезию и прием Селлика. Поскольку риск аспирационных осложнений сохраняется и в ближайшем постнаркозном периоде, экстубацию трахеи следует выполнять при полном восстановлении сознания и мышечного тонуса.

■ ОЖИРЕНИЕ И РИСК ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА

Риск тромбоза глубоких вен ног и ТЭЛА у пациентов в бариатрической хирургии вдвое превышает аналогичный риск у больных с нормальной массой тела. Риск тромбоэмболических осложнений возрастает при длительной иммобилизации, сопровождающейся венозным стазом, полицитемией, нередко встречающейся у больных с морбидным ожирением, повышении интраабдоминального давления, сердечной недостаточности, снижении фибринолитической активности и повышении уровня фибриногена в плазме [10]. Следует отметить, что более трети, а по некоторым данным [59], 80% тромбоэмболических осложнений регистрируется после выписки больного из стационара в течение 30 дней. Открытые опера-

ции сопровождаются более высокой частотой тромбоэмболических осложнений, по сравнению с лапароскопическим (0,95% : 0,30%). Больные с суперожирением (ИМТ >55 кг/м²), имеющие в анамнезе эпизоды тромбоэмболических осложнений, тяжелую варикозную болезнь ног, гиповентиляционный синдром, представляют группу особого риска развития тромбоэмболических осложнений. В определенных случаях следует рассматривать вопрос о превентивной имплантации CAVA-фильтра [60]. Внедрение в практику рутинного применения гепарина для профилактики венозного тромбоэмболизма в бариатрической хирургии существенно снизило частоту осложнений [20]. Очевидно также, что профилактику ТЭЛА следует пролонгировать в послеоперационном периоде в

■ Одной из наиболее опасных дисфункций респираторной системы у больных с морбидным ожирением является синдром сонного апноэ

амбулаторных условиях в течение по крайней мере 30 дней. В настоящее время нет единого протокола профилактики ТЭЛА в бариатрической хирургии, авторы используют нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины в разных дозах. С равной степенью эффективности применяются нефракционированный гепарин по 5 000–7 500 ед. подкожно через 8 ч, внутривенная инфузия гепарина 400 ед. в час, подкожное введение надропарина 0,3–0,6 через 12 ч, эноксапарина 30–40 мг 1–2 раза в сутки [59], дальтепарина по схеме: 2 500 ед. подкожно перед операцией и по 5 000 ед. подкожно в течение недели после лапароскопических операций, и в течение 3 недель после открытых [22]. Эластическая компрессия ног является обязательным дополнительным фактором профилактики венозного тромбоэмболизма.

■ ОЖИРЕНИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИКА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Фармакокинетический профиль анестезиологических препаратов может изменяться в зависимости от особенностей абсорбции, распределения и элиминации, обусловленных ожирением.

Абсорбция препаратов, принимаемых внутрь, как правило, не изменена, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Абсорбция препаратов, доставляемых парентерально, зависит от системной гемодинамики и особенностей регионарного кровообращения. Жировая ткань получает всего 5% сердечного выброса, внутренние органы – 73% и тощая ткань – 22%. Очевидно, что при прогрессировании ожирения и появлении признаков сердечной недостаточности регионарная перфузия ухудшается. Объем распределения препаратов определяется содержанием общей воды, величиной сердечного выброса и объемом циркулирующей крови. Сердечный выброс и объем циркулирующей крови у больных с ожирением, как правило, повышены, а содержание воды снижено, что обусловлено низким содержанием ее в жировой ткани, составляющей значимую долю в общей массе тела.

Очевидно, что липофильные средства будут иметь большой объем распределения и длительную элиминацию в отличие от гидрофильных. Эффекты препаратов определяются величиной их свободной фракции в плазме. При ожирении отмечаются высокие плазменные концентрации триглицеридов, холестерина, свободных жирных кислот. В этих условиях снижается связь плазменных белков с лекарствами, в результате чего может существенно повыситься их свободная фракция с непрогнозируемым усилением эффекта. С другой стороны, при ожирении в плазме повышен уровень кислого α_1 -гликопротеина, повышающего аффинитет плазменных белков к препаратам. Таким образом, вероятно, концентрация препаратов, не связанных с протеинами, не будет отличаться от таковой у пациентов с нормальной массой тела [24]. Элиминация препаратов зависит от функционального состояния печени, почек, в известной мере легких. По мере прогрессирования ожирения нарастает жировая дегенерация печени, развивается жировой гепатоз, возможно, цирроз, потенциально снижающие клиренс препаратов с преимущественно печеночным метаболизмом. У пациентов без признаков цирроза и жирового гепатоза печеночный клиренс нормальный или даже повышенный, по сравнению с таковым у людей с нормальной массой тела [10]. Почечный кровоток и гломерулярная фильтрация у больных с ожирением повышены, клиренс креатинина нормальный или высокий, однако при прогрессировании ожирения и коморбидных состояний, в т. ч. сахарного диабета, может развиваться почечная дисфункция со снижением клиренса креатинина [21].

Пропофол – наиболее широко применяемый для индукции и поддержания анестезии внутривенный анестетик. Сравнение фармакокинетики пропофола у больных с ожирением и нормальной массой тела выявило одинаковый объем распределения и клиренс препарата. Период полувыведения был также сравним, не было отмечено признаков аккумуляции препарата и пролонгирования его действия у пациентов с ожирением [64]. При расчете дозы препарата для индукции или поддержания анестезии следует пользоваться показателем актуальной массы тела. Во избежание эпизодов нексанционированного пробуждения, а также излишней нагрузки пропофолом с риском депрессии сердечно-сосудистой системы целесообразно регистрировать величину BIS-индекса, оценивающего уровень седации и позволяющего поддерживать ее на оптимальном уровне.

Бензодиазепины – препараты, широко применяемые для премедикации, седации, в определенных ситуациях – для индукции в анестезию и ее поддержания. Бензодиазепины высоко липофильны, их объем распределения существенно зависит от количества жира в организме. Мидазолам, наиболее востребованный в анестезиологической практике бензодиазепин, демонстрирует изменение фармакокинетики у больных с ожирением, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Объем его распределения в 3 раза больше при ожирении, а период полувыведения при использовании одинаковых доз у больных с ожирением составляет более 8 ч, тогда как у субъектов с нормальной массой тела – менее 3 [31]. При этом клиренс препарата не зависит от

массы тела. Таким образом, применяя у больных с ожирением мидазолам, а другие бензодиазепины в большей степени, следует предвидеть возможность их пролонгированного седативного действия, способного ухудшить условия для оптимальной послеоперационной реабилитации.

Современный ингаляционный анестетик **севофлуран** обладает низкой растворимостью в тканях, в т. ч. жировой. Время насыщения тканей и время элиминации препарата после прекращения его подачи у больных с ожирением и с нормальной массой тела практически идентичны, что делает препарат безусловно показанным к применению в бариатрической анестезиологии [46].

■ Риск тромбоза глубоких вен ног и ТЭЛА у пациентов в бариатрической хирургии вдвое превышает аналогичный риск у больных с нормальной массой тела

Не следует сбрасывать со счетов старейший анестезиологический препарат закись азота. У больных с морбидным ожирением, демонстрирующим склонность к гипоксемии во время анестезии и операции, нередко возникает необходимость повышать концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси до 100%, что исключает применение закиси азота как компонента ингаляционной анестезии. Кроме того, способность закиси азота диффундировать в различные полости может приводить к вздутию кишечника и ухудшению условий для операции, особенно лапароскопической. Не следует сбрасывать со счетов и эметогенный эффект. Тем не менее закись азота занимает достаточно прочное место в арсенале анестезиолога, в частности и потому, что в сочетании с современным, весьма дорогостоящим севофлураном способна значительно снизить его минимальную альвеолярную концентрацию (МАК), а следовательно, снизить его расход и стоимость анестезии [5].

Миорелаксанты. Наиболее современными, используемыми в бариатрической анестезиологии средствами этой группы являются цисатракуриум и рокурониум, препараты средней продолжительности действия, недеполяризующего типа. Не следует обходить вниманием и единственный миорелаксант депполяризующего типа действия, сукцинилхолин с ультракороткой продолжительностью эффекта. Сравнение фармакокинетики цисатракуриума у больных с ожирением и нормальной массой тела не выявило различий в скорости элиминации, объеме распределения и величине клиренса. Скорость регресса нейромышечного блока также существенно не отличалась. При расчете дозы препарата принимали во внимание актуальную массу тела. Применение цисатракуриума безусловно показано при наличии у пациента признаков печеночной и почечной недостаточности, т. к. его разрушение носит неферментативный характер (элиминация Хоффмана) [21, 5]. Изучение действия рокурониума у больных с ожирением и нормальной массой тела не выявило разницы в фармакокинетике и фармакодинамике. Сравнимыми были время распределения, период полувыведения и клиренс пре-

парата [58]. Препарат является высокоионизированным соединением с малым объемом распределения, в связи с чем при расчете его индукционной и поддерживающих доз целесообразно опираться на величину идеальной массы тела или тощей массы тела, превышающей идеальную у больных с ожирением примерно на 20%. Препарат метаболизируется в печени и экскретируется с желчью, в связи с чем при выраженной печеночной недостаточности возможно значительное пролонгирование действия. С другой стороны, сегодня рокурониум может быть быстро инактивирован специфическим антагонистом сугаммадексом с полным восстановлением нейромышечной проводимости [5]. Сукцинилхолин занимает довольно прочную позицию в анестезиологическом формуляре пациентов с ожирением и проблемными верхними дыхательными путями, способными создать трудности при прямой ларингоскопии и интубации трахеи. Расчет дозы сукцинилхолина следует проводить исходя из актуальной массы тела. Также следует принять во внимание, что повышение веса пациента сопровождается увеличением активности псевдохолинэстеразы плазмы – фермента, разрушающего сукцинилхолин. Вследствие этого действие ультракороткого миорелаксанта может быть еще сокращено, что следует рассматривать как безусловный положительный момент [46].

Опиоиды. Фентанил, единственный, широко применяемый при операционном обезболивании в России синтетический анальгетик, является высоколипофильным средством. Тем не менее он не демонстрирует изменений фармакокинетики у больных с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [63]. Однако пациенты с ожирением демонстрируют повышенную чувствительность к опиоидам, чреватую развитием депрессии дыхания и гипоксемии на фоне их действия [46]. При расчете дозы фентанила предпочтительнее пользоваться показателем тощей массы тела, нежели актуальной.

Местные анестетики. Фармакокинетика местных анестетиков у пациентов с морбидным ожирением и нормальной массой тела практически идентична [21]. Не следует пренебрегать мнением авторов, утверждающих, что идентичные дозы местного анестетика вызывают более широкую блокаду, в частности эпидуральную, у пациентов с ожирением, чем у больных с нормальным весом [54].

■ МОНИТОРИНГ В ОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Залогом безопасности пациента является Гарвардский стандарт мониторинга, предполагающий выполнение ряда обязательных действий:

- 1) присутствие в операционной анестезиологической бригады;
- 2) мониторинг параметров вентиляции, оксигенации и кровообращения;
- 3) проведение капнометрии и оксиметрии;
- 4) нейромышечный мониторинг;
- 5) температурный мониторинг;
- 6) регистрация BIS-индекса с целью оценки глубины седации во время анестезии;

7) регистрация концентрации ингаляционных анестетиков и их минимальной альвеолярной концентрации (МАК);

8) исследование КЩС, газов крови, электролитов, глюкозы, лактата.

Мониторинг позволяет зарегистрировать опасные тенденции или реальные события в состоянии жизненно важных систем пациента и наркозно-дыхательной аппаратуры, провести их целенаправленную и быструю коррекцию. Эффективность различных методик при регистрации опасных интраоперационных инцидентов следующая: пульсовая оксиметрия (SpO₂) – 27%, капнометрия – 24%, кардиоскопия – 19%, мониторинг АД – 12%, системы разгерметизации контура – 8%, оксиметрия дыхательной смеси – 4%.

Мониторинг у больных с морбидным ожирением в некоторых позициях может быть сопряжен с определенными трудностями. Регистрация АД неинвазивным методом в стандартном месте бывает затруднительна или невозможна при использовании манжетки обычного размера. Вполне обосновано применение прямого метода регистрации АД через канюлю, установленную в лучевую артерию. Помимо точности тонометрии постоянный доступ в артериальное русло позволяет исследовать газы в артериальной крови и иметь полное представление об индексе оксигенации пациента. Очень важен показатель напряжения CO₂ в артериальной крови (раCO₂), обычно практически равный напряжению CO₂ в конце выдоха, регистрируемому капнометром (ЕТCO₂). Физиология дыхательной системы пациентов с морбидным ожирением характеризуется высоким внутрилегочным шунтом, возрастающим до 20–25% во время общей анестезии и ИВЛ. Помимо гипоксемии, эта особенность приводит к большой разнице между ЕТCO₂ и раCO₂. Напряжение CO₂ в артериальной крови, как правило, на 15–20 мм рт. ст. выше, чем в последней порции выдыхаемого воздуха. Но именно на раCO₂ следует ориентироваться при проведении ИВЛ и поддержании оптимального для данного пациента напряжения CO₂ в крови, имея в виду, что гипокапния в конце операции и анестезии может привести к депрессии спонтанного дыхания, а гиперкапния может вызвать тяжелый респираторный ацидоз, карбонаркос с депрессией сознания.

Мониторирование темпа мочеотделения через установленный в мочевого пузырь катетер – важный элемент мониторинга, но следует иметь в виду, что при лапароскопических операциях один из эффектов пневмоперитонеума заключается в снижении почечной перфузии и, следовательно, в олигурии. Понимая механизм этого явления, не следует использовать объем выделенной мочи как знак к увеличению темпа инфузионной терапии [19].

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Проведение любой анестезии требует надежного венозного доступа. Предпочтение следует отдавать дистальным сосудам, расположенным на тыльной поверхности кисти. Для профилактики катетерной инфекции необходимо применять специальные фиксационные повязки, препятствующие движению катетера в вене и инфицированию места пункции.

Крупные операции, такие как открытые билиопанкреатические шунтирования с резекцией желудка, как правило, требуют доступа в центральную вену для проведения более агрессивной инфузионной терапии, парентерального питания. Оптимальным доступом является правая внутренняя яремная вена, через которую катетер легко устанавливается в верхнюю полую вену. Толстая шея не является непреодолимым препятствием. Ультразвуковой аппарат может существенно облегчить поиск вены и повысить успех ее катетеризации. Не стоит исключать из арсенала катетеризацию подключичной вены, но следует иметь в виду, что катетер нередко устанавливается в неверную позицию, например в наружную или внутреннюю яремные вены, что приводит к тромбозам [6]. Преодолеть это возможно при использовании рентгеноскопического контроля или специального адаптера Certodyn.

■ ПРЕМЕДИКАЦИЯ

Во избежание развития глубокой гипотензии во время индукции и при поддержании анестезии в день вмешательства необходимо отменить прием ингибиторов АПФ и ингибиторов рецепторов ангиотензина II. И хотя б-блокаторы также способны привести к гипотензии при анестезии, принимается во внимание их протективный миокардиальный эффект. Их прием, возможно, в сниженной дозировке, целесообразно продолжить утром в день операции. Статины обладают миотоксическим эффектом, в связи с чем при обширных бариатрических операциях могут способствовать развитию специфического для бариатрической хирургии осложнения – рабдомиолиза. В этих случаях прием статинов необходимо прекратить. Не следует принимать в день операции и сахароснижающие препараты. Гликемия корректируется простым инсулином под постоянным контролем уровня глюкозы в крови.

Профилактика возможного кислотно-аспирационного синдрома. У больных с морбидным ожирением, даже натощак, в желудке имеется больший, чем у пациентов с нормальным весом, объем содержимого с низким pH. В сочетании с высоким интраабдоминальным давлением, грыжами пищеводного отверстия диафрагмы эти факторы могут приводить к развитию кислотно-аспирационного синдрома [33]. На этом основании в схему премедикации рекомендовано включать прокинетики и блокаторы кислотообразования. Однако дальнейшие исследования этой темы показали, что через 8 ч голодания объем и кислотность желудочного содержимого больных с морбидным ожирением и с нормальной массой тела практически идентичны. Не подтверждается более высокая частота развития кислотно-аспирационного синдрома у больных с ожирением [43]. С этих позиций вышеописанные профилактические меры необязательны.

Больные с ожирением, как правило, хорошо мотивированы к оперативному лечению, направленному на снижение массы тела, но страх перед операцией и анестезией — вполне естественные эмоции, поэтому анксиолитический аспект премедикации очень важен. Оптимальным анксиолитиком, с лучшими фармакокинетическими и фармакодинамическими качествами, хорошей прогнозируемостью эффекта является

мидазолам (дормикум). И если основной способ его введения в качестве средства премедикации в общехирургической практике — внутримышечный, то в бариатрической хирургии этот путь введения лекарств не должен рассматриваться как перспективный, ибо никогда нет уверенности, что игла для внутримышечных инъекций преодолела подкожно-жировую клетчатку. Следовательно, эффект препарата будет непрогнозируем. Внутривенное введение мидазолама может вызвать слишком глубокую седацию, нарушив респираторное равновесие и лишив пациента необходимой мобильности. Мидазолам обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, создавая при этом достаточно поверхностный, безопасный анксиолитический эффект. Оптимальной дозой мидазолама при приеме внутрь за 30–40 мин до операции является 0,1 мг/кг ИМТ (идеальной массы тела). При всей «мягкости» седативного эффекта мидазолама при пероральном приеме у значительной группы больных с ожирением следует отказаться от премедикации. В эту группу входят больные с синдромом сонного апноэ, гиповентиляционным синдромом, характеризующиеся повышенной чувствительностью к депрессивным эффектам бензодиазепинов, опиоидов, общих анестетиков.

■ Больные с ожирением, как правило, хорошо мотивированы к оперативному лечению, направленному на снижение массы тела, но страх перед операцией и анестезией — вполне естественные эмоции, поэтому анксиолитический аспект премедикации очень важен

Позиция пациента с ожирением на операционном столе — проблема, имеющая, как минимум, два аспекта.

Первый заключается в высоком риске развития неврологических и мышечных осложнений при длительной иммобилизации на операционном столе. В послеоперационном периоде нередко выявляются признаки полинейропатий в виде парестезий, онемения, моторных нарушений, особенно в зоне иннервации плечевого и пояснично-крестцового сплетений. Длительное давление определенных групп мышц на операционный стол может привести к рабдомиолизу. Профилактика этих осложнений заключается в применении специальных подушек, прокладок, располагаемых под выступающие части тела и возможном сокращении времени операции с быстрой активизацией пациентов в послеоперационном периоде [27]. По возможности время операции следует ограничить 5 ч, при необходимости пролонгирования вмешательства следует рассмотреть вопрос о разделении операции на этапы.

Второй аспект позиционирования на операционном столе обусловлен тем, что в горизонтальном положении на спине у больных с ожирением повышается интраабдоминальное давление, ухудшается подвижность диафрагмы, снижается компретируемая исходно, жизненная емкость легких, нарастает внутрилегочное шунтирование, развивается выраженная гипоксемия, способная привести у наиболее тяжелых больных к развитию «синдрома смерти при ожирении» в горизон-

тальном положении [68]. Компрессия нижней полой вены в положении на спине может привести к развитию синдрома низкого сердечного выброса, похожего на синдром аортокавальной компрессии в акушерской клинике. При адекватной преоксигенации перед вводным наркозом время безопасного периода апноэ (до снижения SaO_2 до 85%) при горизонтальном положении на спине составляет 123 ± 24 сек. Аналогичный показатель при обратном положении Тренделенбурга составляет 178 ± 55 сек., при положении с приподнятым головным концом – 153 ± 63 . Время восстановления оксигенации артериальной крови до исходного уровня составляет соответственно 206, 80 и 97 сек. [46]. Очевидно, что именно обратное положение Тренделенбурга оптимально с точки зрения профилактики глубокой гипоксемии при индукции в анестезию и в течение операции и анестезии.

Помимо общей позиции тела на операционном столе специальная позиция головы и верхней части грудной клетки применяются для улучшения условий ларингоскопии и интубации трахеи. Под верхнюю часть грудной клетки и головы подкладываются подушки. Создаваемая позиция называется «head elevated laryngoscopy position – HELP», она обеспечивает меньшее легочное сопротивление, улучшает условия масочной вентиляции, ларингоскопии и интубации трахеи [19].

Индукция в анестезию. Преоксигенация 100% кислородом всегда предшествует индукции. Этот маневр увеличивает время возможного безопасного апноэ, обеспечивает денитрогенизацию альвеол и эффективное насыщение организма ингаляционным анестетиком по завершении индукции [5]. Наиболее применимые средства индукции в анестезию — фентанил, пропофол и миорелаксант. В определенных ситуациях, когда имеются реальные опасения трудной интубации трахеи, целесообразно провести индукцию севофлюраном с сохранением спонтанного дыхания. По достижении достаточной глубины анестезии можно провести пробную ларингоскопию для определения дальнейшей тактики. При достаточной визуализации голосовой щели можно ввести миорелаксант и выполнить интубацию трахеи. При невозможности визуализировать голосовую щель можно прибегнуть к помощи фибробронхоскопа, при этом сохраняющееся спонтанное дыхание предоставляет определенный резерв времени. Второй вариант – вывести пациента из анестезии, прекратив ингаляцию севофлюрана, и выполнить интубацию трахеи при ясном сознании и спонтанном дыхании с помощью фибробронхоскопа.

Выбор миорелаксанта для индукции следует провести между депполяризующим препаратом короткого действия сукцинилхолином и недеполяризующими препаратами средней продолжительности действия – рокурониумом и цисатракуриумом. В случае затруднительной масочной вентиляции во время индукции и предполагаемой трудной интубации трахей целесообразно воспользоваться сукцинилхолином в дозе 2 мг/кг актуальной массы тела. Действие препарата прекращается в течение 5 мин, и при неудачной интубации трахеи довольно быстро можно вывести пациента из анестезии и прибегнуть к альтернативным методикам интубации трахеи. Представляется, что применение рокурониума во время индукции удобнее, чем

цисатракуриума, ввиду его более быстрого действия. Уже через 1,5–2 мин после введения 0,6–0,9 мг/кг идеальной или тощей массы тела возможно выполнить интубацию трахеи. Аналогичное действие на фоне применения цисатракуриума в дозе 0,1–0,15 мг/кг актуальной массы тела возможно не менее, чем через 4 мин. Стратегически применение рокурониума в бариатрической анестезиологии более оправданно, т. к. имеется его антидот сугаммадекс, способный полностью устранить нейромышечный блок с восстановлением спонтанного дыхания на любом этапе анестезии, в т. ч. во время индукции в наркоз и неудавшейся интубации трахеи.

Стратегия вентиляции. Уже на этапе индукции в анестезию у больных с морбидным ожирением развивается подчас весьма выраженная гипоксемия и гиперкапния, обусловленные особенностями физиологии дыхательной системы этой категории пациентов, в основе которой лежит нарастание внутрилегочного шунтирования и ателектазирования ниже расположенных участков легких [65, 46]. В рутинных случаях при нарастании гипоксемии и гиперкапнии анестезиолог увеличивает дыхательный объем и минутную вентиляцию легких, однако у больных с ожирением подобные действия чреваты выраженным повышением пикового давления на вдохе и развитием вентилятор-ассоциированной травмой легких, что может лишь усугубить сложную ситуацию [44]. Увеличение FiO_2 до 1,0 для коррекции гипоксемии также должно проводиться с осторожностью и ограничением во времени, имея в виду, что гипероксия дыхательной смеси способствует усилению ателектазирования. Наркозно-дыхательный аппарат должен быть способен осуществлять ИВЛ как по заданному объему, так и по давлению. Для профилактики ателектазирования легких уже на этапе вводного наркоза необходимо создавать положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), во избежание развития резорбционных ателектазов не следует превышать $\text{FiO}_2 > 0,8$. Ограничение дыхательного объема 7–10 мл/кг ИМТ предупреждает легкие от перерастяжения и баротравмы. Конечно положительное давление на вдохе необходимо поддерживать на уровне не выше 30 см вод. ст., для чего необходимо маневрировать различными методиками вентиляции, соотношением продолжительности вдоха и выдоха, созданием плато на вдохе или его исключением. При необходимости возможно поддержание контролируемой умеренной гиперкапнии. Во время анестезии необходимо поддерживать ПДКВ в пределах 8–12 см вод. ст. При развитии тяжелой гипоксемии вследствие ателектазирования легких может потребоваться проведение «рекруитмент маневра», заключающегося в создании пикового давления на вдохе ≥ 40 см вод. ст. и ПДКВ 12–15 см вод. ст. в течение 10–12 сек. [19] с периодическим его повторением, при необходимости в ходе анестезии. Маневр небезопасен, чреват развитием баротравмы легких и гемодинамической нестабильностью.

ПОДДЕРЖАНИЕ АНЕСТЕЗИИ

В большой абдоминальной хирургии «золотым стандартом» обезболивания является комбинированная эпидуральная анестезия, под которой следует понимать грудную эпиду-

ральную анестезию в сочетании с поверхностной общей анестезией современными ингаляционными анестетиками, в частности севофлюраном, или тотальной внутривенной анестезией пропофолом [76] с ИВЛ на фоне миорелаксации рокурониумом или цисатракуриумом. Именно такой вид анестезии обеспечивает наилучшее обезбоживание, антистрессовую защиту и быструю постнаркозную реабилитацию [12, 53]. Пролонгирование эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде сопровождается наиболее полным обезбоживанием, хорошим самочувствием, ранним разрешением пареза кишечника и возможностью начала естественного питания. Весьма важным обстоятельством является возможность избежать продленной ИВЛ в послеоперационном периоде [35]. Применение эпидуральной анестезии в качестве компонента анестезиологического пособия при крупных абдоминальных операциях сопровождается снижением частоты венозного тромбоэмболизма, пневмоний, инфарктов миокарда, острой почечной недостаточности и летальности. При операциях менее травматичных, чем открытое билиопанкреатическое шунтирование, таких как лапароскопическое бандажирование желудка или лапароскопическая продольная резекция желудка, вариант комбинированной эпидуральной анестезии не является методом выбора, оптимальной методикой признан эндотрахеальный наркоз современными ингаляционными анестетиками, такими как севофлюран и дезфлюран [19].

■ Выбор миорелаксанта для индукции следует провести между деполаризующим препаратом короткого действия суцинилхолином и недеполаризующими препаратами средней продолжительности действия – рокурониумом и цисатракуриумом

Разумеется, у пациентов с морбидным ожирением возникают специфические проблемы при выполнении пункции и катетеризации эпидурального пространства:

- 1) отсутствие видимых и пальпируемых анатомических ориентиров;
- 2) невозможность нормального позиционирования больного;
- 3) необходимость использования нестандартного расходного материала и специальных методик.

Создать оптимальную позицию для верификации зоны пункции также сложно из-за размеров живота. Естественно, в положении лежа эти условия обеспечить еще труднее, поэтому пункция и катетеризация эпидурального пространства у больных с ожирением должна производиться в положении сидя. Актуальны наборы для эпидуральной анестезии с иглами 110 мм и 120 мм. Наш опыт применения эпидуральной анестезии у пациентов с морбидным ожирением свидетельствует, что в 86% случаев расстояние от кожи до эпидурального пространства на среднегрудном уровне Th₆-Th₇-Th₈ превышало 8 см (в среднем 10,0 ± 0,60 см). Это расстояние у людей с нормальной массой тела составляет 5–7 см.

Тактика интраоперационного применения эпидуральной анестезии при операциях билиопанкреатического шунтирования. Тест-дозу лидокаина 2%–4,0 вводим после начала внутривенной инфузии жидкости на операционном столе. Через 5–6 мин при отсутствии признаков спинальной блокады приступаем к введению основной дозы местного анестетика. В случае применения в качестве тест-дозы 0,75%–3,0 ропивакаина период наблюдения, в течение которого может развиться спинальная блокада, увеличивается до 10–11 мин. Убедившись в отсутствии признаков спинальной анестезии, можно приступить к вводному наркозу и параллельному введению основной дозы местного анестетика в эпидуральное пространство. Оптимальным местным анестетиком для эпидуральной анестезии является ропивакаин.

Вопрос дозирования местного анестетика во время операции в настоящее время не имеет строгого научного подтверждения. Нет данных об объеме препарата, необходимом для блокады одного сегмента.

Основную дозу ропивакаина 0,5–0,75% следует вводить дробно по 3,0–4,0 с интервалами 10 мин до достижения объема 10,0–13,0, выбранного эмпирически и, по-видимому, близкого к реально необходимому для обеспечения сенсорной и симпатической блокады в зоне иннервации брюшной полости Th₄-Th₁₂-L₁. Пошаговое, дробное введение ропивакаина профилактирует развитие быстрой грудной симпатической блокады, чреватой гипотензией, усугубляемой средствами для вводного наркоза. С учетом фармакокинетики ропивакаина и длительности латентного периода вызываемой им блокады [49] повторную дозу препарата в объеме 75% основной необходимо вводить через 2,5 ч после завершения пошагового введения основной дозы. Фармакокинетика местных анестетиков у пациентов с морбидным ожирением и нормальной массой тела практически идентична [31]. Не следует пренебрегать мнением авторов, представляющих данные, что идентичные дозы местного анестетика вызывают более высокий уровень эпидуральной блокады у пациентов с ожирением, чем у больных с нормальным весом [36, 48].

Введение в эпидуральное пространство фентанила 100 мкг до начала хирургического вмешательства и за 30–40 мин до его окончания существенно улучшает анальгетический потенциал эпидуральной блокады.

Применение комбинированной грудной эпидуральной анестезии позволяет поддерживать достаточно поверхностный уровень общей анестезии, оптимизируемый с помощью мониторинга BIS-индекса, поддерживаемого на уровне 40–60. Концентрация севофлюрана, необходимая для такой глубины анестезии, обычно составляет 1 МАК, а средние дозы фентанила не превышают 1 мкг/кгАМТ/ч, что позволяет избежать опиоидной депрессии дыхания в конце операции [8].

Неудача при выполнении эпидуральной блокады, отказ пациента или наличие к ней противопоказаний предполагают проведение анестезиологической защиты методом эндотрахеального наркоза севофлюраном, фентанилом, рокурониумом или цисатракуриумом. Естественно, в отсутствие нейроаксиальной блокады требуется существенно большая доза опиоидного анальгетика фентанила. Наш опыт свиде-

тельствует, что доза фентанила 2,0–2,5 мкг/кгАМТ/ч достаточна для поддержания адекватной анестезии [8].

Разумное снижение нагрузки опиоидами – важный аспект быстрой постнаркозной реабилитации больных с морбидным ожирением. Фентанил – липофильный опиоид, характеризуется повышенным объемом распределения и пролонгированным периодом полувыведения у больных с морбидным ожирением, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [15]. Снижение чувствительности дыхательного центра к CO_2 на фоне действия опиоидов – характерная особенность больных с ожирением [21]. Примененные нами дозы существенно ниже рекомендуемых [1] как в группе пациентов, оперированных в условиях комбинированной эпидуральной анестезии, так и в группе, где эпидуральную анестезию не использовали. Достаточность анальгетического компонента определяли, ориентируясь на стабильность показателей АД, ЧСС, BIS, отсутствие таких клинических признаков, как потливость, саливация, покраснение лица.

Проведение комбинированной грудной эпидуральной анестезии, особенно при использовании ропивакаина в средних и высоких концентрациях (0,5–0,75%), может сопровождаться развитием гипотензии. Как правило, пациенты с морбидным ожирением характеризуются стабильностью гемодинамики в условиях нейроаксиальной блокады в связи с особенностями физиологии сердечно-сосудистой системы, заключающимися в гиперволемии, повышенном минутном объеме кровообращения, увеличенном объеме спланхического кровотока [10, 41]. Тем не менее всегда должна быть предусмотрена возможность терапии гипотензии эфедрин, титруемым по 5–10 мг.

У пациентов с рядом коморбидных состояний (ИБС, гипертоническая болезнь) гипотензия, развивающаяся вследствие фармакологической симпатэктомии, весьма небезопасна. Преследуя цели эффективной нейроаксиальной интраоперационной защиты и профилактики нарушения системной гемодинамики у пациентов данной группы, целесообразно проведение интраоперационной нейроаксиальной «анальгезии» смесью 0,2% ропивакаина в сочетании с фентанилом 2 мкг/мл и адреналином 2 мкг/мл. Подобная тактика хорошо зарекомендовала себя у онкологических больных при обширных абдоминальных и торакоабдоминальных операциях [3]. Инфузию смеси 0,2% ропивакаина с адъювантами начинают после введения тест-дозы и периода наблюдения, необходимого для исключения развития спинальной блокады. Скорость инфузии анальгетической смеси на уровне 8,0–10,0/ч с продолжением в этом же режиме в послеоперационном периоде. Улучшение анальгетического потенциала ропивакаина при комбинации его с опиоидами (фентанилом) и адреналином, обладающими антиноцицептивными возможностями, было продемонстрировано Niemi G. et Bravik H. в большой торакальной и абдоминальной хирургии [52].

Время пробуждения пациентов после окончания операции при проведении эндотрахеального наркоза севофлораном, вне зависимости от применения эпидуральной анестезии и несмотря на разные дозы фентанила, практически не отличалось. Все пациенты были экстубированы в течение 10–15 мин

после завершения операции [8]. Ни в одном случае не потребовалась продленная искусственная вентиляция легких, являющаяся существенным фактором риска у больных с морбидным ожирением. Проведение искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде, обусловленное сохраняющейся депрессией сознания и дыхания, сопровождается возрастанием частоты легочных и тромбоэмболических осложнений [35]. Еще более быструю постнаркозную реабилитацию при операциях гастропунтирования продемонстрировали авторы, применившие комбинированную эпидуральную анестезию в сочетании с пропофолом 2–3 мг/кг/ч, поддерживая BIS в пределах 60 [53]. Спонтанное дыхание восстанавливалось через 4 ± 3 мин, экстубацию проводили через 8 ± 3 мин.

Следует отметить важное отличие. При использовании эпидуральной анестезии в качестве компонента анестезиологического пособия уровень болевых ощущений при пробуждении стремился к нулю по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), тогда как без применения нейроаксиальной блокады уровень боли соответствовал 30–40 по ВАШ. Уровень анальгезии с болевыми ощущениями <30 можно считать оптимальным [7]. Повышение уровня анальгезии в первые послеоперационные часы может быть достигнуто с помощью надплевротической инфильтрации послеоперационной раны при ее ушивании ропивакаином 0,2% в максимально возможной разовой дозе 220 мг (110,0).

Важным аспектом быстрой и эффективной postanестетической реабилитации является полное восстановление нейромышечной проводимости. Традиционно на завершающем этапе анестезии для устранения остаточного действия миорелаксантов применяются антихолинэстеразные препараты, обладающие такими общеизвестными побочными эффектами, как нарушения ритма сердца, гиперсаливация, повышение частоты послеоперационной тошноты и рвоты, увеличение вероятности ларингоспазма. Исследование нейромышечной проводимости демонстрирует далеко не полное ее восстановление, что чревато серьезными респираторными осложнениями. В настоящее время в распоряжении анестезиологов имеется современный препарат сугаммадекс, являющийся специфическим антагонистом стероидных миорелаксантов (рокурониум, векурониум). Введение препарата на завершающем этапе анестезии в дозе 2 мг/кг полностью устраняет нейромышечную блокаду без каких-либо побочных эффектов. Сугаммадекс может быть применен и в случае неудавшейся интубации трахеи. Введение антагониста в дозе 16 мг/кг полностью устраняет глубокий нейромышечный блок, вызванный рокурониумом, и в течение 1,5–2 мин восстанавливает спонтанное дыхание [4]. Применение сугаммадекса при лапароскопических гастропунтированиях (1 500 операций) в дозе 2–4 мг/кг при выходе из анестезии привело к устранению респираторных осложнений. При аналогичных операциях такой же численности, выполненных до 2009 г., когда сугаммадекса не было в клинической практике, было отмечено 9 случаев острой дыхательной недостаточности вследствие развития ателектазов, карбонаркоза, продленной ИВЛ [48]. Сугаммадекс, безусловно, облегчает и ускоряет экстубацию трахеи в операционной [42].

■ НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Несмотря на особенности физиологии и наличие многих коморбидных состояний, анализ информации свидетельствует: нет разницы в частоте послеоперационных осложнений у больных с ИМТ <30 кг/м², ИМТ =30–34,9 кг/м² и ИМТ >35 кг/м² [25]. Тем не менее у больных с морбидным ожирением имеются специфические послеоперационные проблемы, на которые необходимо обратить внимание.

Очень важно обеспечить нахождение пациента в позиции, обеспечивающей максимально лучшую оксигенацию в послеоперационном периоде. Уже на этапе экстубации необходимо поднять головной конец стола на 30–35° и поддерживать позицию с поднятым головным концом или полулежа. Во избежание травмы плечевых сплетений и развития пареза рук важно удобное, приведенное к телу положение рук с использованием подушек.

Для оптимизации респираторных функций в ближайшие послеоперационные часы больным с морбидным ожирением, а пациентам с синдромом сонного апноэ и в дальнейшем, показано проведение вспомогательной неинвазивной вентиляции легких. Опасения несостоятельности желудочных швов и анастомозов при проведении неинвазивной масочной вентиляции с постоянным повышенным давлением в дыхательных путях (CPAP, BiPAP) и возможной аэрофагии не получили подтверждения [45, 74]. Не было отмечено клинически значимого повышения давления внутри желудочно-кишечной трубки и напряжения в стенке желудка в зоне расположения швов. Также авторы не отметили увеличения частоты послеоперационной тошноты и рвоты на фоне применения CPAP и BiPAP.

Тошнота и рвота – серьезные послеоперационные осложнения, но ожирение как таковое не является важным фактором их развития [19]. Введение в схему премедикации дексаметазона в дозе 4–8 мг и применение ондансетрона в дозе 4–8 мг на завершающем этапе анестезии позволяет снизить частоту развития этого неприятного и небезопасного осложнения [50].

Трудности послеоперационной аналгезии и послеоперационной реабилитации — следующие важные аспекты послеоперационного периода.

Во-первых, у больных с ожирением, подвергающихся бариатрическим операциям, снижена потребность в аналгетиках, по сравнению с пациентами с нормальным весом. Во-вторых, стандартное применение препаратов группы НПВП может усугубить нефропатию, особенно в случае развития выраженного интраоперационного рабдомиолиза. В-третьих, внутривенное введение парацетамола сопровождается повышенным его клиренсом, вследствие чего в ближайшем послеоперационном периоде целесообразно применять по 1 г 5 раз в сутки вместо традиционных 4. В-четвертых, применяя для послеоперационного обезболивания опиоиды, следует опасаться усугубления гипоксии и гиперкапнии, особенно у пациентов, страдающих синдромом сонного апноэ и гиповентиляционным синдромом, увеличения числа респираторных осложнений. В-пятых, применение наиболее эффективных центральных нейроакси-

альных блокад, в частности грудных эпидуральных, сопряжено с техническими трудностями при выполнении и высокой частотой неудач ввиду анатомических особенностей [15].

Тем не менее, принимая во внимание все риски и воплощая в жизнь принципы мультимодальной аналгезии, можно достичь хорошего уровня послеоперационного обезболивания, применяя современные высокотехнологичные методики послеоперационного обезболивания.

Эпидуральная аналгезия является логическим продолжением комбинированной грудной эпидуральной анестезии, проводимой интраоперационно. Эпидуральную аналгезию следует продолжить сразу по поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии. Анальгетическая смесь состоит из ропивакаина 0,2%, фентанила в концентрации 2 мкг/мл и адреналина в концентрации 2 мкг/мл. Скорость инфузии устанавливается методом «клинического титрования» и варьирует в пределах 7–14 мл/ч, продолжительность инфузии не менее 72 ч. Во избежание ортостатических реакций при активизации больных, риск которых на фоне нейроаксиальной аналгезии и грудной симпатической блокады повышен, целесообразно тщательно контролировать волемический статус пациентов, не допуская гиповолемии. Поскольку в формировании ноцицептивных импульсов принимают участие не только нервные структуры, но и гуморальные факторы, то сегментарную, даже высокоэффективную, эпидуральную аналгезию необходимо сочетать со средствами системной терапии острой послеоперационной боли. Препараты первой линии — НПВС и парацетамол. Учитывая ульцерогенный эффект НПВС, целесообразно ограничить время их использования 3–4 днями послеоперационного периода и сочетать с применением ингибиторов протонной помпы.

■ Эпидуральная аналгезия является логическим продолжением комбинированной грудной эпидуральной анестезии, проводимой интраоперационно

При лапароскопических операциях, когда применение эпидуральной анестезии не является необходимым элементом анестезиологического пособия, инфильтрация портов раствором местного анестетика (ропивакаин 0,5%) существенно улучшает аналгезию в первые послеоперационные часы.

Внутривенная, контролируемая пациентом аналгезия опиоидами (КПА). Ввиду повышенного риска развития депрессии дыхания у больных с морбидным ожирением, особенно при наличии синдрома сонного апноэ, целесообразно отказаться от использования длительно действующего и очень эметогенного морфина, сделав ставку на короткодействующий фентанил. Мы располагаем определенным опытом применения КПА фентанилом [8]. Доставку опиоида осуществляем шприцевым дозатором Compact fm с блоком КПА. Режим дозирования: болюс 30 мкг, локаут-интервал 10–12 мин, скорость постоянной инфузии 10 мкг/ч. Длительность проведения КПА после операций билиопанкреатического шунтирования, как правило, составляет 3–4 сут. Опираясь на принципы

мультиmodalной послеоперационной анальгезии, КПА комбинируем с внутривенным введением перфалгана в дозе 4–5 г в сут. в течение 4–5 дней и внутримышечным введением кеторолака 90 мг в сут., или лорноксикама 32 мг в сут. в течение 3–4 дней. Доза фентанила в первые послеоперационные сутки составила 1 800 – 200 мкг, во вторые – 1500 – 150 мкг, в третьи и четвертые – 1200 – 250 мкг. Не следует забывать, что при использовании для такого варианта послеоперационной анальгезии необходим пульсоксиметрический мониторинг.

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Стремление к меньшей инвазивности, большей простоте исполнения и хорошей эффективности обратило наше внимание на неинвазивную доставку наркотических анальгетиков с помощью ТТС (пластырей).

Методика применения ТТС. ТТС с содержанием фентанила 8,4 мг и скоростью диффузии 50 мкг/ч апплицируется на свободные от волосаного покрова участки кожи, как правило, в подключичной зоне или в верхней части спины в 21:00–22:00 накануне предстоящей операции. Через 72 ч, по окончании действия ТТС, апплицируется аналогичная ТТС еще на 3 сут. Поскольку послеоперационное обезбоживание должно носить мультиmodalный характер, ТТС комбинируется с внутривенным применением парацетамола 4–5 г/сут. и лорноксикама 32 мг/сут. Для улучшения послеоперационной анальгезии, перед ушиванием раны целесообразно выполнить надплевротическую инфильтрацию ропивакаином 0,2%–110,0 (220 мг). Применение всех вышеописанных методик послеоперационного обезбоживания обеспечивало достаточный уровень анальгезии при активизации пациентов [8, 9].

Через 3–5 ч после завершения билиопанкреатического шунтирования – весьма травматичной и длительной операции, все пациенты, независимо от использованной методики послеоперационного обезбоживания, были активизированы (стояли, ходили), что свидетельствует о хорошем обезболивании в результате всех примененных нами методик послеоперационной анальгезии.

Важным аспектом быстрой послеоперационной реабилитации является профилактика пареза кишечника, и не последнюю роль в этом следует делегировать послеоперационному обезболиванию [38]. Независимо от примененной методики послеоперационного обезбоживания шумы перистальтики кишечника выслушивались у всех пациентов утром первых послеоперационных суток. Однако регистрация такого объективного фактора разрешения пареза кишечника, как отхождение газов, происходила существенно позже у пациентов, обезболенных системным введением опиоидов, трансдермально или внутривенно по методике КПА [8].

Мы также наблюдали побочные эффекты при использовании всех методик послеоперационной анальгезии [8]. Тошнота и рвота встречаются достаточно часто, хотя при проведении эпидуральной анальгезии рвота регистрируется существенно реже, чем при использовании ТТС и КПА фентанилом. Из других побочных эффектов эпидуральной анальгезии в 5% случаев был отмечен кожный зуд, не требовавший проведения специальной терапии. Эпидуральная анальгезия не сопровождалась седацией, эйфорией и депрессией дыхания.

Напротив, применение опиоидных методик послеоперационного обезбоживания у части пациентов сопровождалось избыточной седацией, что требует постоянного пульсоксиметрического контроля и при необходимости коррекции программы дозирования фентанила или уменьшения площади ТТС, контактирующей с кожей. Кроме того, должны быть доступны к применению антагонисты μ -опиоидных рецепторов.

Несмотря на эффективность послеоперационной анальгезии фентанилом, применяемым внутривенно или трансдермально, следует помнить об опасности системного применения опиоидов у пациентов с синдромом сонного апноэ. У этого контингента больных с ожирением методом выбора послеоперационной анальгезии является эпидуральная анальгезия, НПВС и парацетамол.

Важным аспектом профилактики респираторных осложнений у больных с морбидным ожирением является применение различных физиотерапевтических приемов, в частности побуждающей спирометрии [19], основная задача которой состоит в расправлении максимального числа альвеол при выполнении максимально возможного вдоха [2]. Помимо восстановления дооперационного объема дыхания методика выполняет функцию мониторинга эффективности дыхания, регистрируя величину максимального вдоха в послеоперационном периоде, сравнение этого параметра с предоперационным уровнем. Снижение спирометрических параметров – характерное явление послеоперационного периода. Их депрессия коррелирует с массой тела и возрастом по мере увеличения ИМТ. Если при нормальном ИМТ лапаротомия вызывает снижение ЖЕЛ на 10%, то при ИМТ >30 уже на 40% [24]. Максимальная редукция ЖЕЛ отмечается в первые часы и сутки после лапаротомии. У больных с ожирением эта динамика носит особенно заметный характер. Снижение ЖЕЛ в послеоперационном периоде менее выражено после проведения операций в условиях комбинированной грудной эпидуральной анестезии. Восстановление спирометрических параметров происходит значительно быстрее при использовании эпидуральной анальгезии, особенно у больных с ожирением.

Для пациентов с морбидным ожирением характерно повышение интраабдоминального давления, коррелирующее с увеличением объема висцерального жира и сагитальным диаметром живота. Операции билиопанкреатического шунтирования сопровождалась достоверным ростом интраабдоминального давления с 12 до 16 см вод. ст. в течение 2 послеоперационных суток [15, 40]. Влияние методики послеоперационного обезбоживания на степень, продолжительность пареза кишечника, а следовательно, на уровень интраабдоминального давления весьма вероятно [38].

Несмотря на более позднее разрешение пареза кишечника при обезболивании ТТС и КПА фентанилом, по сравнению с ЭА, не было отмечено достоверных отличий в уровне интраабдоминального давления в 1-е, 2-е и 3-и послеоперационные сутки вне зависимости от примененной методики послеоперационного обезбоживания. Также была отмечена лишь тенденция к возрастанию интраабдо-

минального давления к 3 послеоперационным суткам по сравнению с исходным фоном. Стабильность интраабдоминального давления в послеоперационном периоде мы рассцениваем как безусловно позитивный факт, в основе которого лежит не только эффективное обезболивание, но и ранняя активизация, быстрое начало энтерального питания, адекватная гидратация. Выраженный послеоперационный парез кишечника при исходно высоком интраабдоминальном давлении с большой вероятностью способен реализоваться в интраабдоминальный компартмент-синдром, сопровождающийся аортокавальной компрессией, снижением спланхического кровотока, перфузии почек, сердечного выброса, развитием острой почечной и острой дыхательной недостаточности [40, 61].

■ Важным аспектом быстрой послеоперационной реабилитации является профилактика пареза кишечника, и не последнюю роль в этом следует делегировать послеоперационному обезболиванию

В бариатрической хирургии встречается специфическое осложнение – синдром аутораздавливания с развитием рабдомиолиза и острой почечной недостаточности [27]. Наибольшей компрессии и разрушению подвержены поясничные и ягодичные мышцы. Ситуация усугубляется при сопутствующем сахарном диабете, гипертонической болезни, периферических сосудистых расстройствах и физическом статусе по ASA 2 [19]. Основными лабораторными маркерами рабдомиолиза являются миоглобин и креатинфосфокиназа (КФК) плазмы, повышение уровня которой считается наиболее чувствительным тестом и присутствует в 100% случаев рабдомиолиза [23]. Рабдомиолиз после операций билиопанкреатического шунтирования диагностируется в 0,9–22,7% случаев [67]. Уровень КФК плазмы 1000 МЕ/Л подтверждает факт рабдомиолиза. В нашей практике у 4 пациентов были зарегистрированы сверхвысокие концентрации КФК плазмы от 23 000 до 63 000 МЕ/Л. В трех случаях развилась острая почечная недостаточность, потребовавшая применения гемодиализации с положительным исходом. Инциденты почечной недостаточности варьируют в еще более широких пределах, 6–75% [17], являясь в ряде случаев фатальными. Помимо лабораторной диагностики рабдомиолиза важным показателем развития этого осложнения является количество и качество мочи. Снижение темпа диуреза, появление мочи бурого цвета с мутными включениями подтверждает диагноз.

Профилактика и терапия рабдомиолиза является междисциплинарной проблемой и заключается в выполнении следующих рекомендаций:

- 1) использование противопролежневых матрасов в периоперационном периоде;
- 2) лимитирование времени операции 5 ч;
- 3) при необходимости – 2-этапная операция;

4) ранняя активизация, через 3–5 ч после завершения операции;

5) агрессивная инфузионная терапия;

6) прекращение терапии статинами;

7) инфузия бикарбоната натрия и маннитола для ощелачивания мочи и выведения миоглобина. Возможно применение небольших доз салуретиков.

Вопрос об агрессивной инфузионной терапии дискуссионен. Увеличение объема инфузионной терапии кристаллами при бариатрических операциях с 15,0 мл/кг до 40,0 мл/кг привело к увеличению количества мочи интраоперационно и в первые послеоперационные сутки, но не повлияло на разницу в уровне КФК и риск развития острой почечной недостаточности [75].

Венозный тромбозмобилизм. Частота этого грозного осложнения варьирует в широких пределах. Тромбоз глубоких вен у бариатрических пациентов регистрируется в 5,4% случаев, в 1% случаев он осложняется тромбозом легочной артерии [11]. Риск развития тромбоза глубоких вен возрастает при наличии сахарного диабета, гиперлипидемии, гипертонической болезни, варикозной болезни ног, предшествующих операциям в малом тазу, венозном тромбозмобилизме в анамнезе, синдроме сонного апноэ с полициемией, продолжительной операции и длительной иммобилизации в послеоперационном периоде. Профилактика включает раннюю активизацию и выписку из стационара, применение низких доз нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина и перемежающуюся пневматическую компрессию ног. Адекватная профилактика способна снизить риск развития тромбоза глубоких вен и тромбозмобилизма легочной артерии до 0,4% [28]. Возможно применение нефракционированного гепарина по 5 000 ед. через 8 ч подкожно или эноксапарина 30–40 мг через 12 ч подкожно. Мы в повседневной практике применяем надропарин в дозе 0,3–0,4 через 12 ч подкожно. Начинать введение антикоагулянта целесообразно вечером накануне операции и продолжать в течение 30 дней. При применении нейроаксиальной блокады необходим 12-часовой период между последним введением низкомолекулярного гепарина и катетеризацией эпидурального пространства, а также удаления катетера из эпидурального пространства. После удаления катетера возобновить терапию низкомолекулярным гепарином можно через 12 ч. Несоблюдение этих правил чревато повышением риска развития эпидуральной гематомы [19].

Несмотря на особенности физиологии пациентов с морбидным ожирением, многие анестезиологические проблемы, трудности в хирургии, метаанализ 22 работ (88 051 пациент) не выявил более высокой госпитальной летальности больных с ожирением и морбидным ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [37]. При этом авторы отметили более длительные сроки госпитализации у больных с ожирением.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н., ФГУ «НИИ физико-химической медицины» Росздрава, Москва

СОВРЕМЕННАЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ

С ПРИЗНАКАМИ ОСТРО ВОЗНИКШЕЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока по коронарной артерии (реперфузионная терапия) – основа лечения больных с сохраняющейся острой тромботической окклюзией крупного сосуда, кровоснабжающего миокард, в типичном случае приводящей к возникновению затяжного ангинозного приступа и достаточно продолжительных (обычно более 20 мин) подъемов сегмента ST на ЭКГ [1–5].

Ключевые слова: тромболитическая терапия, окклюзия коронарной артерии, чрескожное коронарное вмешательство

СПОСОБЫ РЕПЕРФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хорошо установлено, что внутривенное введение фибринолитика и пероральный прием ацетилсалициловой кислоты позволяют существенно уменьшить вероятность неблагоприятного течения заболевания, и эффект значительно возрастает при их совместном применении. Так, в наиболее крупном из проведенных плацебо-контролируемых клинических исследований ISIS-2, включавшем 17 187 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда (ИМ), введение стрептокиназы приводило к достоверному снижению риска сосудистой смерти в ближайшие 5 нед. на 23%, что соответствовало предотвращению 24 неблагоприятных исходов на каждую тысячу леченых [6]. При сочетании стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой эффективность лечения удваивалась. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении многих лет [7]. Кроме того, у получавших сочетание стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой реже возникали рецидивы инфаркта миокарда и отмечалось меньше случаев остановки кровообращения (на 11 и 25 на каждую тысячу леченых больных соответственно).

По совокупным данным контролируемых исследований, включавших более 1 тыс. больных с подозрением на острый ИМ (в целом 58 600 человек), тромболитическая терапия с использованием стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов введения других препаратов способна предотвратить 18 смертей на каждую тысячу леченых больных [8]. Это благоприятное влияние не зависит от пола, возраста, величины АД (если систолическое АД не превышало 180 мм рт. ст.), ЧСС, наличия или отсутствия ИМ в анамнезе, сахарного диабета и по абсолютной величине (числу предотвращенных смертей на каждую тысячу леченых больных) выше у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. При надлежащем отборе больных польза тромболитической терапии намного превосходит опасность геморра-

гических осложнений: по совокупным данным, на каждую тысячу леченых ожидается возникновение 4 дополнительных инсультов (из них 2 смертельных, 1 инвалидизирующего и 1 неинвалидизирующего) и примерно 7 серьезных внечерепных кровотечений (включая угрожающие жизни и требующие переливания крови).

Эффективность реперфузионной терапии критически зависит от времени начала лечения. При этом наиболее важны первые 2–3 ч от начала симптомов, когда некротизируется максимальный объем жизнеспособного миокарда. Так, по совокупным данным 22 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших в совокупности 50 246 человек, введение стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов тромболитической терапии в первый час после возникновения заболевания за 35 сут. позволяло предотвратить 65 случаев смерти на каждую тысячу леченых больных [8, 9]. При начале лечения через ≥ 1 –2 ч эта цифра составила 37, через ≥ 2 –3 ч – 26, через ≥ 3 –6 ч – 29, а через ≥ 6 –12 ч – 18. Снижение риска смерти, составлявшее 48% при начале лечения в первый час заболевания и 44% при начале лечения в первые 2 ч, при более позднем вмешательстве уменьшалось до 20% ($p = 0,001$) [9]. Основываясь на приведенных фактах, эксперты Американской ассоциации сердца и Коллегии кардиологов в 2007 г. констатировали, что у больных с признаками стойкой окклюзии коронарной артерии (развивающимся ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ) следует стремиться к максимально раннему началу реперфузионного лечения и общее время ишемии миокарда не должно превышать 2 ч [3]. При этом очевидно, выбор в качестве контроля качества лечения времени задержек в стационаре («от двери до иглы» и «от двери до баллона») с этой точки зрения неадекватен [10]. Отсчет времени в настоящее время рекомендуют начинать от первого контакта с медицинским персоналом (прибытия бригады неотложной помощи или самостоятельного обращения в стационар) [4, 5]. Естественно, что минимальная задержка реперфузионной терапии ожидается в случаях, когда фибринолитик вводится догоспитально. Доказано, что этот выигрыш во времени сказывается на эффективности лечения.

Так, в рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в совокупности более 6 500 больных в сроки не позднее 6 ч от начала заболевания, догоспитальная тромболитическая терапия давала возможность начать лечение в среднем на 60 мин раньше, чем начало введения фибринолитика в стационаре. В результате удалось дополнительно предотвратить примерно 16 смертей на каждую тысячу больных за время лечения в стационаре и 21 в ближайший месяц [11–13]. Данная закономерность подтверждается и в более широкой клинической практике, и есть свидетельства, что в первые часы ИМ догоспитальная тромболитическая терапия может конкурировать по эффективности с первичным чрескоронным коронарным вмешательством (ЧКВ) [14–18].

Первичное (прямое) ЧКВ обладает несомненным клиническим преимуществом перед тромболитической терапией, начатой в стационаре. Так, по совокупным данным, инвазивный подход способствует дополнительному снижению риска смерти на 30%, несмертельного рецидива ИМ на 58%, позволяет предотвратить 20 и 40 таких событий на каждую тысячу леченых больных соответственно [19]. При этом меньше также частота внутричерепных кровотечений. Такое преимущество проявляется в ближайшие 4–6 нед. и сохраняется долгое время. Однако дополнительное положительное воздействие инвазивного лечения на смертность может заметно уменьшиться при слишком выраженной задержке во времени между началом тромболитической терапии и механическим восстановлением просвета сосудистого русла (раздувании баллона в окклюзированной коронарной артерии). Так, один из метаанализов рандомизированных клинических исследований показал, что преимущество первичного ЧКВ по влиянию на смертность утрачивается, если подобная задержка превышает 60 мин [20]. Однако результаты другого метаанализа не исключают, что приемлемы и большие задержки до начала инвазивного лечения [21]. В настоящее время первичное ЧКВ считается предпочтительным, если может быть осуществлено не позднее чем через 90–120 мин после контакта с медицинским персоналом [1, 4, 5]. Кроме того, преимущество первичного ЧКВ перед тромболитической терапией реализуется, только когда процедура выполняется в надлежащих условиях (достаточно опытным специалистом в лечебном учреждении с достаточно частым выполнением подобных вмешательств) [22, 23].

Как уменьшить неизбежную задержку во времени начала лечения при использовании ЧКВ по сравнению с фибринолитиком, доступным уже у постели больного после прибытия бригады неотложной помощи? Очевидно, это требует совершенствования подходов к оказанию помощи больным острым коронарным синдромом в целом. Предлагают следующие мероприятия: увеличить число центров, обладающих возможностью инвазивного лечения и необходимой квалификацией, доступных большинству населения определенной территории в приемлемые сроки (с учетом особенностей функционирования транспортной системы); выявлять показания к реперфузионному лечению догоспитально (после регистрации ЭКГ) с последующим оповещением специалистов ангиографической лаборатории и началом ее подготов-

ки во время транспортировки; транспортировать больного в стационар, располагающий достаточным опытом инвазивного лечения, минуя другие лечебные учреждения; организовать систему ускоренного продвижения пациента в пределах стационара [4, 5, 10]. Тем не менее даже в США, где указанные усилия предпринимаются достаточно давно, только 20% популяции проживают на территориях, где есть возможность в ближайшие 90 мин оказаться в медицинском учреждении, обладающем возможностями выполнения ЧКВ [10].

Очевидно, что, если инвазивное лечение невозможно, сопряжено со значительной задержкой во времени или не может быть выполнено в надлежащих условиях, необходимо ввести фибринолитик и в последующем вновь рассмотреть вопрос о необходимости реваскуляризации миокарда [1, 4, 5]. При этом в настоящее время речь идет не только о случаях неэффективности тромболитической терапии, но и о повсеместном (поголовном) выполнении коронарной ангиографии (как правило, с последующим стентированием инфаркт-связанного стеноза) в первые сутки после тромболитической терапии, в т. ч. у больных с неинвазивными свидетельствами реперфузии миокарда («фармакоинвазивный» подход) [4, 5].

■ Тромболитическая терапия с использованием стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов введения других препаратов способна предотвратить 18 смертей на каждую тысячу леченых больных

Таким образом, поскольку фибринолитическая терапия остается самым распространенным и для многих больных единственно доступным способом своевременного реперфузионного лечения, особое значение приобретает совершенствование подходов к ее выполнению, чтобы добиться наибольшей эффективности при наименьшем риске геморрагических осложнений. В настоящее время международным сообществом при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ рекомендованы стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза и ретеплаза (последняя в РФ не зарегистрирована); начать их введение необходимо в первые 30 мин после контакта с медперсоналом [4–5].

Клиническое преимущество фибрин-специфичного фибринолитика алтеплазы перед стрептокиназой было продемонстрировано в 1993 г., когда появились результаты крупнейшего рандомизированного сравнительного исследования GUSTO-1, включавшего 41 021 больного, госпитализированного в первые 6 ч ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ [24]. 1,5-часовое внутривенное введение алтеплазы в сочетании с инфузией НФГ на протяжении как минимум 48 ч по сравнению со стрептокиназой позволяло достоверно уменьшить риск смерти на 14%, причем преимущество проявлялось уже в первые сутки после начала лечения и сохранялось при длительном наблюдении [25]. В итоге удалось дополнительно предотвратить 10 смертельных исходов на каждую тысячу леченых больных ценой возникновения примерно 2 гемор-

рагических инсультов. У получавших алтеплазу достоверно реже возникали умеренные кровотечения и аллергические реакции. Кроме того, течение заболевания было более благоприятным – у меньшего числа больных отмечались клинические признаки выраженной сократительной дисфункции левого желудочка (сердечная недостаточность, стойкая артериальная гипотензия и кардиогенный шок), атриовентрикулярные блокады высокой степени, асистолия, а также серьезные аритмии (фибрилляция желудочков, мерцание и трепетание предсердий). Таким образом, очевидно, что алтеплаза превосходит стрептокиназу по эффективности и в целом ожидаемая польза заметно превосходит небольшое увеличение частоты внутричерепных кровотечений.

Тенектеплаза – производное алтеплазы, полученное с помощью генной инженерии. Этот препарат вводится внутривенно болюсом и по сравнению с алтеплазой обладает большей фибрин-специфичностью. Чтобы проверить гипотезу о не меньшей эффективности (эквивалентности) болюсного введения тенектеплазы по сравнению с 1,5-часовой инфузией алтеплазы в стационаре (при сочетании каждого из режимов тромболитической терапии с использованием ацетилсалициловой кислоты и внутривенной инфузией нефракционированного гепарина на протяжении как минимум 48 ч), было спланировано исследование ASSENT-2 [26]. В него было рандомизировано 16 949 больных ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ в первые 6 ч после начала заболевания. По общей смертности за 30 сут. группы больных, получавших тенектеплазу и алтеплазу, достоверно не различались ни через месяц, ни через год [27]. При учете несмертельных осложнений заболевания оказалось, что при использовании тенектеплазы меньше больных имели выраженные проявления сердечной недостаточности (6,1 против 7,0%; $p = 0,026$) и подверглись операции коронарного шунтирования (5,5 против 6,2%; $p = 0,049$). По частоте внутричерепных кровотечений группы тенектеплазы и алтеплазы заметно не различались, однако у лиц с наиболее высоким риском этого осложнения (пожилые женщины с массой тела не выше 67 кг) тенектеплаза превосходила алтеплазу (1,1 против 3,0%; $p < 0,05$). Кроме того, у получавших тенектеплазу достоверно реже возникали не внутричерепные кровотечения (26,4 против 28,9%, $p = 0,0003$ в целом; 4,7 против 5,9%, $p = 0,0002$ для крупных кровотечений; 21,7 против 22,9% для незначительных кровотечений, $p = 0,055$ соответственно). В результате в группе тенектеплазы реже требовалось переливание крови (4,2 против 5,5%, $p = 0,0002$). Таким образом, тенектеплаза оказалась эквивалентной алтеплазе по влиянию на смертность, но имела преимущество в простоте использования на практике (однократный внутривенный болюс вместо 1,5-часовой инфузии с меняющейся скоростью) и безопасности (способности вызывать по крайней мере не внутричерепные кровотечения).

Прямого сопоставления тенектеплазы и стрептокиназы в достаточно крупном клиническом испытании не проводилось. По косвенным данным тенектеплаза превосходит стрептокиназу по эффективности. Однако судить об их сравнительной безопасности не представляется возможным.

Крупных исследований с клиническими конечными точками по сопоставлению стрептокиназы и фибрин-специфических фибринолитиков в сроки, заметно превышающие 6 ч после начала ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ, не проводилось. Однако есть ангиографические свидетельства, что фибрин-специфичные препараты могут иметь преимущество в эффективности и в поздние сроки тромботической окклюзии коронарной артерии. Так, по данным рандомизированного двойного слепого ангиографического исследования TIMI-1, включавшего 290 больных, проходимость коронарной артерии через 90 мин после начала инфузии алтеплазы не зависела от времени начала лечения, в то время как эффективность стрептокиназы заметно уменьшалась в случаях, когда от появления симптомов до введения препарата прошло больше 4 ч [28].

Международным сообществом при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ рекомендованы стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза и ретеплаза (последняя в РФ не зарегистрирована)

В целом на сегодняшний день очевидно, что использование современных фибрин-специфичных фибринолитиков (алтеплазы, тенектеплазы) позволяет повысить эффективность тромболитической терапии, а тенектеплаза заметно упрощает лечение и имеет преимущество перед алтеплазой по безопасности. Кроме того, у стрептокиназы есть ряд особенностей, способных создать дополнительные клинические проблемы. В частности, она иммуногенна, и образовавшиеся антитела могут присутствовать в крови очень долго (вплоть до 10 лет). Это делает нежелательным повторное применение стрептокиназы, особенно в ближайшие несколько лет. Кроме того, при ее введении возможно образование брадикинина, приводящее к снижению АД (иногда очень существенному), что может потребовать по меньшей мере уменьшения скорости или приостановки инфузии препарата. Очевидно, с точки зрения эффективности такое вынужденное затягивание сроков поступления полной дозы фибринолитика в организм нежелательно. Этих недостатков лишены как алтеплаза, так и тенектеплаза.

СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты клинических испытаний, выполненных в последние несколько лет, показали, что улучшить течение заболевания после тромболитической терапии можно при совершенствовании сопутствующего лечения. Так, оказалось, что дополнительную пользу приносит более активное воздействие на функциональную активность тромбоцитов за счет одновременного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. По данным крупнейшего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COMMIT/CCS-2, включавшего 45 852 больных без ограничения возрас-

та, применение клопидогрела вплоть до 4-й недели заболевания или более ранней выписки (в среднем 2 недели) позволяло дополнительно предотвратить 9 неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ или инсульт) на каждую тысячу леченых больных [29]. Этот эффект был достигнут за счет достоверного уменьшения общей смертности (6 на каждую тысячу леченых больных) и рецидивов ИМ (3 на каждую тысячу леченых). Характерно, что он оказался сопоставимым по величине с клиническим преимуществом алтеплазы перед стрептокиназой, что в итоге привело к повсеместному вытеснению последней из широкого практического использования в странах, где это возможно экономически. Такое кратковременное использование клопидогрела оказалось достаточно безопасным – частота серьезных кровотечений не увеличилась. При этом положительный эффект отмечен как у больных, получивших фибринолитик, так и у оставшихся без реперфузионного лечения. Результаты исследования CLARITY-TIMI 28 позволяют ожидать пользы подобного и при инвазивном подходе к ведению больных после тромболитической терапии (коронарная ангиография в первую неделю заболевания с реваскуляризацией миокарда – в основном стентированием – при соответствующих показаниях) [30, 31]. Наиболее вероятный механизм, лежащий в основе раннего клинического эффекта добавления клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте, – уменьшение частоты сохраняющегося тромбоза коронарной артерии и риска ее повторной окклюзии [30, 32].

Улучшить клиническое течение заболевания после тромболитической терапии позволяют и современные антикоагулянты. Результаты, полученные в последние годы, показали, что больным без исходно высокого риска кровотечений и существенного увеличения уровня креатинина в крови дополнительную пользу приносит продление парентерального введения антикоагулянтов вплоть до 1 недели (или выписки из стационара, если она произошла раньше) [33–35].

Так, в крупном контролируемом исследовании ExTRACT-TIMI 25 1-недельное использование эноксапарина в дозе, подобранной по массе тела больного и скорректированной в соответствии с возрастом и клиренсом креатинина, по сравнению со стандартной 48-часовой инфузией нефракционированного гепарина, способствовало снижению риска смерти и несмертельного ИМ в ближайший месяц на 17%, что соответствовало предотвращению 21 такого события на каждую тысячу леченых [34]. Это положительное влияние заметно превосходило риск геморрагических осложнений (дополнительное возникновение 7 крупных несмертельных и неинтратентальных кровотечений на каждую тысячу леченых больных) и распространялось как на случаи применения стрептокиназы, так и фибрин-специфичных фибринолитиков [35]. По-видимому, в основе эффективности данного подхода лежит предотвращение повторной окклюзии артерии, кровоснабжающей зону ИМ, что может быть связано как с преимуществом эноксапарина как такового (положительное влияние на частоту рецидивов ИМ отмечено уже в первые 48 ч после начала лечения), так и с большей длительностью лечения

(предотвращением реактивации тромбообразования после отмены антикоагулянта) [34, 36].

В крупном контролируемом исследовании OASIS-6 1-недельное введение фондапаринукса после тромболитической терапии не фибрин-специфичным фибринолитиком (в основном стрептокиназой) по сравнению с плацебо, которое получали 96,4% больных, способствовало снижению риска смерти или ИМ в ближайший месяц на 24%, что соответствовало предотвращению 31 такого события на каждую тысячу леченых [37, 38]. При этом применявшаяся доза фондапаринукса (2,5 мг 1 раз в сутки) была достаточно безопасной – частота крупных кровотечений не только не увеличилась, но и оказалась достоверно меньшей, чем в группе сравнения. Число больных, получивших фибрин-специфичные фибринолитики, в исследовании OASIS-6 было небольшим (875 человек). Наряду с этим большинство из них (97,7%) получали 48-часовую инфузию нефракционированного гепарина. В этой подгруппе фондапаринукс не обладал преимуществом в эффективности.

Применение современных антикоагулянтов решает еще одну проблему, возникающую при тромболитической терапии, которая связана с необходимостью внутривенной инфузии нефракционированного гепарина на протяжении ближайших 48 ч, требующей подбора дозы препарата под контролем активированного частичного тромбопластинного времени. Так, низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс вводят под кожу живота. Для выбора дозы необходимо знать массу тела больного (если применяются низкомолекулярные гепарины) и рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации (при значениях ниже 30 необходимо уменьшить дозу эноксапарина, фондапаринукс официально противопоказан при клиренсе креатинина ниже 20). В настоящее время общепринятой является точка зрения, что в большинстве случаев контроля воздействия этих ЛС на процесс свертывания крови во время лечения не требуется [39].

■ Тенектеплаза – производное алтеплазы, полученное с помощью генной инженерии, по сравнению с алтеплазой обладает большей фибрин-специфичностью

Вместе с тем существуют больные с исходно высоким риском клинически значимых кровотечений, когда на первый план выходит безопасность лечения. Представляется, что в этой ситуации разумно рассматривать применение стрептокиназы без антикоагулянтов (если к ним нет других показаний) или ее сочетание с 24–48-часовой инфузией нефракционированного гепарина, а при введении фибрин-специфичных фибринолитиков (предпочтительно тенектеплазы) – следует говорить о 24–48-часовой инфузии нефракционированного гепарина. Можно также обсуждать краткосрочное применение эноксапарина или фондапаринукса, однако такие подходы не изучены.

Таблица. Выбор антиагрегантов и антикоагулянтов при тромболитической терапии у больных с острым коронарным синдромом и со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ

Подход к лечению в ранние сроки заболевания	Антитромботическая терапия
Тромболитическая терапия	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел + антикоагулянт
– стрептокиназа	• оптимально: подкожные инъекции фондапаринукса или эноксапарина до 8 сут., более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ • при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения: внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в течение 24–48 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ или отказ от использования антикоагулянтов
– алтеплаза или тенектеплаза	• оптимально: подкожные инъекции эноксапарина до 8 сут., более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ • при существенно нарушенной функции почек, высоком риске кровотечения: внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в течение 24–48 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ
– проурокиназа рекомбинантная	внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в течение 24–48 ч с подбором дозы под контролем АЧТВ
Первичное ЧКВ	ацетилсалициловая кислота + прасугрел, тикагрелор или клопидогрел + во время процедуры внутривенные болюсы нефракционированного гепарина под контролем активированного времени свертывания крови или внутривенная инфузия бивалирудина или внутривенные болюсы эноксапарина; в отдельных случаях процедуру выполняют на фоне внутривенного введения блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов
Без реперфузионного лечения	ацетилсалициловая кислота + клопидогрел + подкожные инъекции фондапаринукса до 8 сут., более ранней выписки из стационара или успешного ЧКВ, если нет существенно нарушенной функции почек, высокого риска кровотечения

Подходы к выбору антиагрегантов и антикоагулянтов в дополнение к разным фибринолитикам у больных с острым коронарным синдромом и стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ представлены в *таблице*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на более высокую эффективность чрескожных коронарных вмешательств в лечении больных с остро возникшей тромботической окклюзией коронарной артерии (развивающимся ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ), не утрачивает своего значения и тромболитическая терапия,

основные преимущества которой – доступность и возможность начать лечение незамедлительно после постановки диагноза. Улучшить клинические исходы после тромболитической терапии позволяет выбор наиболее эффективного и/или безопасного фибринолитика (алтеплазы, тенектеплазы), одновременное применение антиагрегантов (сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) и достаточно длительное использование антикоагулянтов (фондапаринукса, эноксапарина). Современные фибринолитики (тенектеплаза) и антикоагулянты позволяют также предельно упростить лечение.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST ЭКГ. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. №6(8). Прил. 1.
2. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P. et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. №133. 708S–775S.
3. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // JACC. 2008. №51. P. 210–247.
4. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // JACC. 2013. №61. P. 485–510.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2012. №33. P. 2569–2619.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. 1988. №13 August. P. 349–360.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

В. Г. АКИМКИН, чл.-корр. РАМН, д. м. н., профессор
ФБУН «НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора», Москва
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ НОЗОКОМИАЛЬНОГО САЛЬМОНЕЛЛЕЗА

Внутрибольничные инфекции являются острой проблемой современного здравоохранения в связи с высоким уровнем заболеваемости и летальности, а также значительным социально-экономическим ущербом, причиняемым ими. Среди многообразия их нозоформ значимая роль принадлежит сальмонеллезной инфекции [1–3, 5, 9–12].

Ключевые слова: эпидемиология, внутрибольничные инфекции, сальмонеллез, бактериофаг

Первые публикации, касающиеся описания вспышек нозокомиального сальмонеллеза, относятся к 1950–1960-м гг. Все они характеризовали очаги инфекции, возникавшие в детских стационарах, когда в эпидемический процесс вовлекались главным образом дети в возрасте до 1 года и новорожденные. Но особую актуальность проблема нозокомиального сальмонеллеза приобрела в 1970-е гг., когда на долю внутрибольничных вспышек, этиологически обусловленных главным образом *S. typhimurium*, приходилось от 25 до 40% общей заболеваемости населения сальмонеллезами [3, 6, 7, 14].

Однако в 1990-е гг. отмечены существенные изменения в структуре пациентов лечебно-профилактических учрежде-

■ В настоящее время сальмонеллез все чаще стал поражать взрослых пациентов, удельный вес которых в последние годы в общей структуре регистрируемых случаев доходит до 60–70%

ний (ЛПУ), страдающих данной внутрибольничной инфекцией (ВБИ). Рассматриваемый ранее как нозокомиальная инфекция, присущая для детей раннего возраста, в настоящее время сальмонеллез все чаще стал поражать взрослых пациентов, удельный вес которых в последние годы в общей структуре регистрируемых случаев доходит до 60–70%. Сальмонеллез, протекая на фоне серьезной соматической патологии, характеризуется тяжелым течением и значительной летальностью таких пациентов [1–6, 11, 12].

Указанная ситуация не является исключительной для России. Аналогичные данные в последние годы сообщают в публикациях исследователи из Франции, США, Италии, Испании, Китая, Великобритании, Латвии, Израиля и других

стран [15–18]. С учетом современных тенденций изучение клинко-эпидемиологических особенностей этой инфекции и разработка комплекса мероприятий по ее профилактике в стационарах для взрослых являются важной научно-практической задачей.

Рассмотрение современных клинко-эпидемиологических особенностей данной инфекции наиболее оптимально, если использовать модель хронической эпидемии нозокомиального сальмонеллеза со значительным количеством заболевших, имевшей место в одном из крупных многопрофильных стационаров для взрослых.

Возбудитель инфекции – крайне важная составляющая часть эпидемического процесса. Характеризуя сальмонеллез как ВБИ, необходимо отметить важную особенность, имеющую, по мнению большинства исследователей, едва ли не решающее значение, а именно биологические свойства возбудителей. Это связано с тем, что практически все описанные внутрибольничные вспышки сальмонеллезом (за исключением пищевых) вызывают возбудители, отличающиеся одним общим свойством – множественной устойчивостью к химиотерапевтическим препаратам, и в первую очередь к антибиотикам [1–3, 14]. Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев (более 80%) возбудителем нозокомиального сальмонеллеза как в России, так и за рубежом является *S. typhimurium*. Это обусловлено особыми биологическими свойствами данного серовара, который приобрел в последние десятилетия выраженные черты «госпитального штамма».

Комплексное изучение более 2500 культур *S. typhimurium*, изолированных от больных и из внешней среды при обследовании крупного очага нозокомиального сальмонеллеза, позволило выявить сходство морфологических, серологических, биохимических и молекулярно-генетических свойств подавляющего числа выделенных госпитальных штаммов возбудителя (97–98%), наличие целого ряда факторов вирулентности – антилизоцимной активности, адгезивности, инвазивности, впервые установленного свойства – IgA-протеазной активности (1998), а также выраженную устойчи-

вость к воздействию факторов внешней среды (высушивание, УФ-облучение, традиционно рекомендуемые концентрации дезинфицирующих средств).

Исследуемые штаммы *S. typhimurium* характеризовались выраженной антибиотикорезистентностью, имевшей идентичный характер (табл. 1). Следует отметить, что подавляющая часть выделенных штаммов *S. typhimurium* (более 97%) была полностью резистентна к действию 18 из 27 исследуемых антибиотиков, среди которых антибиотики пенициллинового ряда, значительная часть аминогликозидов, тетрациклины, цефалоспорины I–III поколений, макролиды, гликопептиды, антибиотики разных групп (левомецитин, рифампицин), сульфаниламидные препараты (триметоприм). На протяжении всей хронической эпидемии (33 мес.) выделяемые штаммы были чувствительны к препаратам фторхинолонового ряда, карбапенемам, полимиксину-М и умеренно чувствительны к ряду препаратов группы аминогликозидов II и III поколений (гентамицину, нетилимицину, амикацину), цефалоспорины IV поколения – цефепиму.

■ В подавляющем большинстве случаев (более 80%) возбудителем нозокомиального сальмонеллеза как в России, так и за рубежом является *S. typhimurium*

Следует отметить, что в течение наблюдения за хронической эпидемией, по данным антибиотикограмм, установлено снижение чувствительности сальмонелл к ряду антибиотиков, в частности аминогликозидов. Сроки возникновения устойчивых штаммов возбудителя при изначально высоком уровне чувствительности к антибиотику различны в отношении отдельных препаратов. Так, например, в отношении гентамицина и нетилимицина эти сроки составили около 6–7 мес., амикацина 23–25 мес. При этом важно подчеркнуть, что данные антибиотики не использовались в качестве этиотропной терапии сальмонеллеза.

При проведении исследования чувствительности культур, выделенных в ходе эпидемиологического наблюдения за очагом хронической эпидемии (1995–1996 гг.), к коммерческому препарату лечебного комплексного сальмонеллезного бактериофага групп ABCDE производства НПО «Иммунопрепарат» (г. Уфа) обнаружилась недостаточность лизирующего эффекта. Исследователями были предоставлены выделенные от больных штаммы *S. typhimurium*, позволившие производителю успешно адаптировать бактериофаг.

В современных условиях производство бактериофагов в России является особым уникальным направлением научно-производственной деятельности НПО «Микроген». В настоящее время компания располагает самой большой коллекцией терапевтических бактериофагов в мире.

Формирование множественной лекарственной устойчивости обусловлено наличием у госпитальных штаммов *S. typhimurium* конъюгативной R-плазмиды. Основной меха-

низм лекарственной устойчивости, сообщаемой бактериям R-плазмидами, – приобретение клетками способности синтезировать энзимы, разрушающие химиотерапевтический препарат [1–3, 7, 8, 12, 14]. Широкое распространение множественной лекарственной устойчивости, детерминированной R-плазмидами, обусловлено в основном их селекционными преимуществами, связанными со способностью передавать устойчивость одновременно ко многим антибактериальным препаратам, используемым в практике, а также со способностью R-плазмид передаваться посредством конъюгации между бактериями, принадлежащими к разным типам, видам, родам и даже семействам [14].

Генетические исследования госпитальных штаммов, проводимые в различных странах, позволили установить неоднородность молекулярных масс плазмидных ДНК. Исследователями описаны плазмиды госпитальных штаммов сальмонелл с молекулярной массой 38 MDa, 65 MDa, 81 MDa, 59 kb, 98,0, 6,76 и 3,8 kb [3].

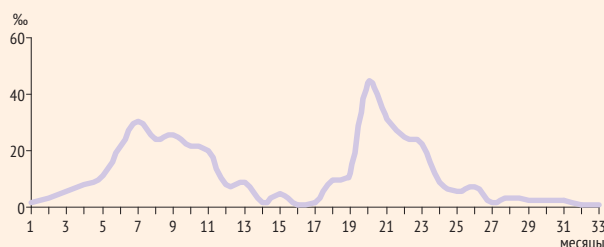
Нами совместно с профессором Г.Д. Каминским был исследован плазмидный профиль части выделенных штаммов *S. typhimurium*. В референс-коллекцию были включены 62 культуры. В результате проведенного исследования были выявлены типичный и нетипичный плазмидные профили. Типичный плазмидный профиль характерен для большинства исследованных штаммов (95,2%) и представлен тремя плазмидами размером 128,7, 17,4 и 2,4 kb. Наличие плазмиды вирулентности размером 128,7 kb свидетельствовало об антропонозном происхождении возбудителя сальмонеллеза, и, что характерно для плазмид такого размера, в геном, вероятно, был включен фактор антибиотикорезистентности. Нетипичный профиль имели несколько штаммов: №8206, изолированный от больного и содержащий только одну плазмиду размером 128,7 kb; №11368, выделенный от больного и содержащий две плазмиды размером 137,4 и 2,4 kb, и №17093, выделенный от больного, бесплазмидный. Последний из нетипичных профилей (№17093) получен от пациента после проведенного курса лечения фторхинолонами, хотя до проводимой терапии от данного больного

■ Производство бактериофагов в России является особым уникальным направлением научно-производственной деятельности НПО «Микроген»

изолировались культуры с типичным профилем. Обнаружение нетипичных плазмидных профилей позволяет также предполагать регулярность заносов инфекции извне на фоне хронической эпидемии. Коэффициент неоднородности популяции составил 0,05, что позволяет говорить о циркуляции именно госпитального штамма *S. typhimurium* в процессе хронической эпидемии.

Следует подчеркнуть, что возбудитель инфекции выделялся практически из всех биологических жидкостей и материалов, полученных от заболевших нозокомиальным

Рисунок 1. Динамика заболеваемости нозокомиальным сальмонеллезом в крупном стационаре



сальмонеллезом (табл. 2). Чаще всего возбудитель выделялся из кала и крови заболевших (более 80%), однако, кроме того, отмечалось выделение *S. typhimurium* из мочи, желчи, экссудатов брюшной и грудной полостей, гнойного отделяемого ран, мокроты, а также секционного материала умерших, что свидетельствует о частоте генерализации и интенсивности течения инфекционного процесса в организме заболевших.

Занос госпитального штамма возбудителя в стационар происходит, как правило, одним из диагностически неясных поступающих пациентов, находящихся в инкубационном периоде заболевания, и при наличии предрасполагающих и сопутствующих факторов чаще всего приводит к формированию стойких, длительно существующих эпидемических очагов нозокомиальной инфекции. Многолетний опыт микробиологического исследования пациентов, поступающих в хирургические отделения крупного многопрофильного стационара, свидетельствует о важности проблемы, наглядно демонстрирует, что 0,5–0,9% из них выделяют полиантибиотикорезистентные штаммы *S. typhimurium*.

Динамика заболеваемости нозокомиальным сальмонеллезом, как водится, отличается постепенным подъемом и последующим длительным торпидным течением во времени с выраженной тенденцией к хронизации эпидемического процесса. В динамике заболеваемости проявляется определенная волнообразность, характеризующаяся неравномерными временными периодами повышения и спада заболеваемости (рис. 1).

В проявлениях эпидемического процесса отмечается ярко выраженная тенденция заболеваемости нозокомиальным сальмонеллезом в холодное время года (индекс сезонности составляет 3,6–6).

Анализ структуры заболеваемости нозокомиальным сальмонеллезом по профилю отделений ЛПУ показывает, что более 90% из числа всех заболевших регистрируются в отделениях хирургии и реанимации (рис. 2). Интенсивные показатели в них более чем в 10 раз превышают показатели заболеваемости в отделениях терапевтического профиля.

Анализ заболеваемости в отделениях реанимации позволяет установить, что наибольшие уровни ее отмечаются в отделениях общей реанимации, обслуживающих категорию больных после операций, преимущественно на органах брюшной полости. Среди профильных хирургических

отделений наибольшие уровни заболеваемости, достоверно отличающиеся от других, отмечаются, как правило, в отделениях неотложной и абдоминальной хирургии, а также травматологии, в которых регистрируется более 75% всех случаев сальмонеллезной инфекции, выявленных у хирургических больных ЛПУ.

Характеристика структуры основной патологии пациентов стационара, заболевших сальмонеллезом, позволяет установить, что более чем у 80% из них инфекция развивается на фоне оперативных методов лечения острой патологии органов брюшной полости, онкологических заболеваний и травматических повреждений (рис. 3).

К основным факторам риска заражения и заболевания нозокомиальным сальмонеллезом относятся:

- оперативное вмешательство (преимущественно на органах брюшной полости) (75–80%);
- лечение и пребывание в послеоперационном периоде в отделениях интенсивной терапии и реанимации (80–85%);
- активная терапия гормонами, химиопрепаратами, антибиотиками (100%);
- дисбактериоз (95–100%);
- пожилой возраст пациентов (более 75% составляли лица старше 68 лет);
- хроническая патология органов и систем с признаками функциональной недостаточности (95–98%).

Среди клинических форм сальмонеллезной инфекции преобладает гастроинтестинальная (85–90%), генерализация инфекции отмечается в 10–15% случаев. По тяжести клини-

Рисунок 2. Уровень и структура заболевших нозокомиальным сальмонеллезом пациентов по профилю отделений

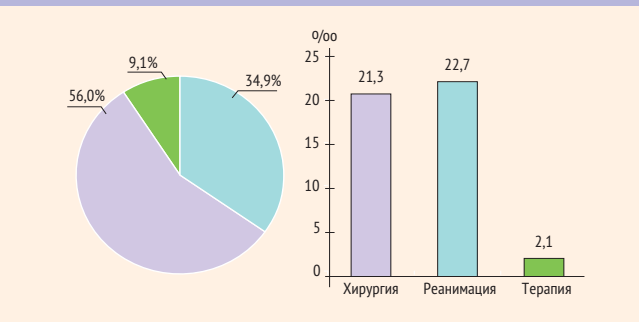
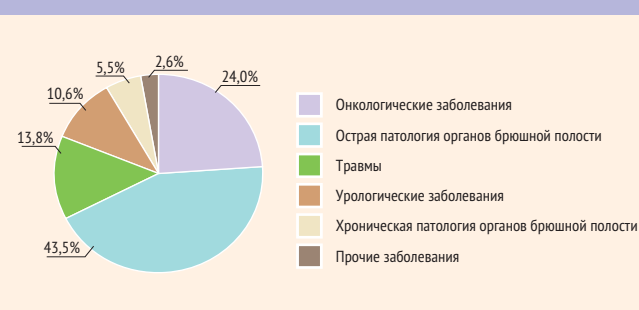


Рисунок 3. Структура основной патологии заболевших нозокомиальным сальмонеллезом пациентов



ческого течения (более 80%) превалируют тяжелые и среднетяжелые формы инфекции. Летальность при нозокомиальном сальмонеллезе составляет от 3 до 8%.

Нозокомиальный сальмонеллез в стационарах для взрослых характеризуется многообразием взаимосвязанных и взаимообусловленных путей и факторов передачи инфекционного агента. Выделяемые воздушно-пылевой (аспирационный), контактно-бытовой и алиментарный пути передачи возбудителя обладают определенной степенью самостоятельности и эпидемиологической активности. Тяжесть основного заболевания, выраженное влияние факторов риска, способствующих развитию иммуносупрессии, пожилой возраст пациентов, преобладание воздушно-пылевого пути передачи свидетельствуют о низкой заражающей дозе возбудителя, составляющей, вероятно, не более нескольких десятков микробных тел.

Медицинский персонал стационара активно вовлекается в эпидемический процесс нозокомиального сальмонеллеза, являясь его постоянно действующим звеном, и оказывает важное влияние на процессы хронизации его течения, формирования и поддержания стойких эпидемических очагов инфекции в связи с непосредственным участием в реализации путей передачи инфекционного агента. В структуре всех заболевших нозокомиальным сальмонеллезом в стационаре доля медицинского персонала может составлять от 5 до 10%.

Специфика проявлений эпидемического процесса среди медицинского персонала характеризуется выраженной тенденцией от преобладания манифестных форм заболевания в начальный период эпидемии к бактерионосительству на ее последующих этапах.

Противоэпидемические мероприятия, проводимые в стационаре по поводу нозокомиального сальмонеллеза, сложны и трудоемки в организационном, эпидемиологическом и экономическом смысле и отличаются длительным характером. Указанные мероприятия редко носят исчерпывающий характер, способствуя временному снижению заболеваемости, что часто приводит к вынужденным мерам закрытия стационара с последующей заключительной дезинфекцией и капиталь-

ным ремонтом пораженных корпусов. Однако в практической деятельности это далеко не всегда возможно, в связи с чем очень часто приходится проводить противоэпидемические мероприятия в условиях работающего стационара и в лучшем случае временного уменьшения загрузки наиболее пораженных отделений.

Работая в таких условиях, нами в системе противоэпидемических мероприятий, проводимых в стационаре, был применен метод комплексного многоцелевого использования адаптированного сальмонеллезного бактериофага. Бактериофаг использовался с целью лечения заболевших нозокомиальным сальмонеллезом пациентов ЛПУ, фагопрофилактики находящихся и поступающих в эпидемический очаг больных, а также санации и фагопрофилактики сотрудников.

Эффективность ликвидации очагов сальмонеллеза в ЛПУ зависит от своевременности, качества и целенаправленности проведения комплекса противоэпидемических мероприятий, ориентированных на все звенья эпидемического процесса. В отношении источника инфекции проводятся:

- ранняя клиническая и лабораторная диагностика заболевания;
- ранняя изоляция заболевшего;
- назначение оптимальной этиотропной терапии заболевших нозокомиальным сальмонеллезом с использованием адаптированного сальмонеллезного бактериофага.

Проведенными исследованиями показано, что оптимальным вариантом клинически и эпидемиологически эффективной терапии является использование адаптированного сальмонеллезного бактериофага для лечения легкого и среднетяжелого течения гастроинтестинальной формы нозокомиального сальмонеллеза и применение его в комбинации с препаратами фторхинолонового ряда для лечения тяжелого течения гастроинтестинальной формы и клинических вариантов генерализованной формы инфекции. Бактериофаг назначали:

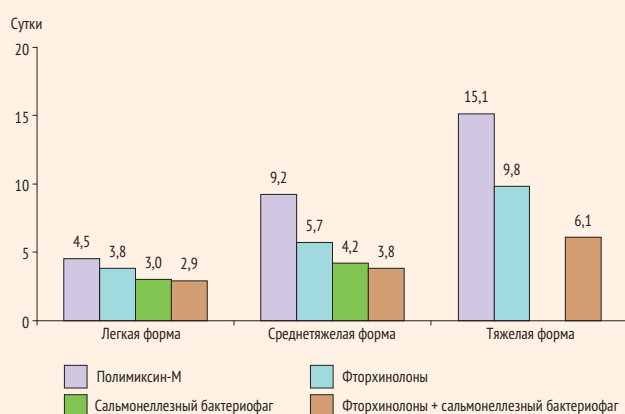
- при легких формах – по 2 табл. 3 раза в сутки (4–5 дней);
- при среднетяжелых формах – по 2–3 табл. 3 раза в сутки (5–7 дней);
- при тяжелых формах – по 3–4 табл. 3 раза в сутки (12–14 дней) в комбинации с препаратами фторхинолонового ряда (5–7 дней).

Применение бактериофага позволяет сократить сроки бактериовыделения в 1,5–2,5 раза, уровень бактерионосительства в 6–20 раз в зависимости от используемых схем этиотропной терапии (рис. 4, 5), что имеет важное клиническое и эпидемиологическое значение.

В отношении мероприятий по разрыву путей передачи возбудителя предусматривается:

- влажная уборка палат (не менее 2 раз в день);
- текущая и заключительная дезинфекция в очаге;
- дезинфекция воздуха палат и нормализация параметров микроклимата;
- обработка и дезинфекция инструментария и аппаратуры;
- камерная дезинфекция постельных принадлежностей и матрасов;

Рисунок 4. Длительность бактериовыделения сальмонелл при различных вариантах терапии



■ контроль за соблюдением санитарно-гигиенических норм работы пищеблока и обследование работников питания.

В отношении восприимчивых контингентов (пациенты и медицинский персонал), поступающих в очаг нозокомиального сальмонеллеза, впервые в российской и зарубежной практике нами разработана и применена методика санации и профилактики с использованием сальмонеллезного бактериофага. Рекомендуется профилактическое назначение адаптированного сальмонеллезного бактериофага всем поступающим в отделения пациентам с высоким риском заражения и находившимся в контакте с больными нозокомиальным сальмонеллезом из расчета по 2 табл. 2–3 раза в сутки (первые 5 дней), затем по 2 табл. однократно ежедневно в течение времени пребывания в очаге. Проводится санация и фагопрофилактика медицинского персонала. Санация сотрудников отделений с высоким риском заражения проводится сальмонеллезным бактериофагом из расчета по 2–4 табл. 3 раза в сутки (5–7 дней) с плавным переходом на фагопрофилактику с назначением бактериофага по 2 табл. 3 раза в неделю в течение времени существования эпидемического очага.

Давая оценку эпидемиологической эффективности многоцелевого комплексного использования бактериофага при включении его в систему противоэпидемических мероприятий, следует подчеркнуть, что бактериофаг нами стал эксплуатироваться через 29 мес. от начала хронической эпиде-

мии. В стационаре к этому времени был сформирован стойкий очаг нозокомиального сальмонеллеза на фоне постоянно выполняемого комплекса традиционно рекомендуемых противоэпидемических мероприятий, что демонстрировало фактическую их несостоятельность. Широкое и многоцелевое применение адаптированного сальмонеллезного бактериофага (рис. 6) в комплексе противоэпидемических мероприятий позволило выявить высокую клиническую и эпидемиологическую эффективность его употребления в целях локализации и ликвидации длительно существующих эпидемических очагов нозокомиального сальмонеллеза.

■ Применение бактериофага позволяет сократить сроки бактериовыделения в 1,5–2,5 раза, уровень бактерионосительства в 6–20 раз

Оценка качества противоэпидемических мероприятий и прогнозирование течения эпидемического процесса в крупном очаге нозокомиального сальмонеллеза проводилось на базе специально разработанной совместно с ведущим научным сотрудником Института проблем информатики РАН профессором Гринченко С.Н. математической модели. Для построения модели использован метод наименьших квадратов (рис. 6). Анализ представленных кривых показывает, что осуществленные начиная с 30-го месяца противоэпидемические мероприятия обусловили кардинальное изменение хода эпидемического процесса, снизив заболеваемость за 4 месяца до нулевой отметки и позволив предотвратить заболевание 300–315 пациентов в течение прогнозируемого периода (эпидемического года).

Учитывая эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза, сроки реализации всего комплекса противоэпидемических мероприятий и эпидемиологического наблюдения за очагом с единичным случаем заболевания должны составлять 2–3 мес., а для очага с множественными случаями заболеваний – не менее 6–12 мес. после последнего бактериологически подтвержденного случая манифестной формы заболевания или носительства, выявленного в эпидемическом очаге.

Предлагаемый метод комплексного использования бактериофага является высокоэффективным и безвредным при лечении заболевших, позволяет надежно осуществлять профилактику заболевания при поступлении контингентов риска в эпидемический очаг и санацию сотрудников и, что немаловажно, весьма экономичен. Использование данного метода поможет стационару с емкостью 1,5–2 тыс. коек, не прекращая его деятельности, уменьшить затраты на проведение противоэпидемических мероприятий по поводу ликвидации эпидемического очага нозокомиального сальмонеллеза в 20–50 раз и сэкономить до 25–30 млн руб.

Анализ научно-практических публикаций и получаемых отзывов свидетельствует о воспроизводимости метода,

Рисунок 5. Частота острого бактерионосительства сальмонелл при различных схемах терапии

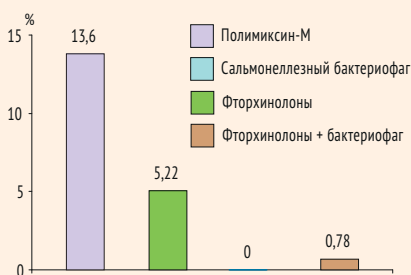
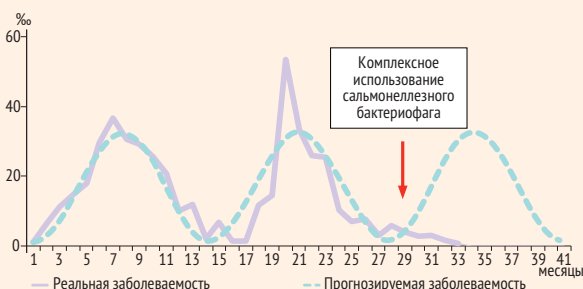


Рисунок 6. Эпидемиологический прогноз и эффективность противоэпидемических мероприятий в очаге нозокомиального сальмонеллеза



впервые опубликованного в 1998 г. в центральных научных журналах, и его эффективном использовании в последующем в целом ряде крупных ЛПУ различных регионов и субъектов РФ.

Таким образом, нозокомиальный сальмонеллез как одна из насущных проблем ВБИ для современного здравоохранения представляет собой антропонозную ветвь эволюционного развития эпидемического процесса сальмонеллезной

инфекции, которая приобрела особые специфические черты под воздействием социальных факторов в XX столетии и является одним из наглядных доказательных примеров социально-экологической концепции [13]. Учитывая высокий уровень заболеваемости данной инфекцией в ЛПУ РФ, нозокомиальный сальмонеллез требует дальнейшего всестороннего изучения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г. Нозокомиальный сальмонеллез как самостоятельная нозологическая форма инфекционной патологии человека // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. №2. С. 49–54.
2. Акимкин В.Г. Эпидемиология и профилактика нозокомиального сальмонеллеза в стационарах для взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998. №3. С. 18–24.
3. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Издательство РАМН, 2002.
4. Бродов Л.Е., Малеев В.В., Ющук Н.Д. О нозопаразитической форме сальмонеллеза // Журн. микробиол. 1996. №1. С. 78–80.
5. Покровский В.И., Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. №5. С. 12–14.
6. Покровский В.И. Проблемы внутрибольничных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1996. №2. С. 4–9.
7. Покровский В.И., Килессо В.А., Ющук Н.Д. [и др.]. Сальмонеллез (этиология, эпидемиология, клиника, профилактика). Ташкент: Медицина, 1989.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., 2002.
9. Профилактика внутрибольничных инфекций: Руководство для врачей / под ред. Е.П. Ковалевой, Н.А. Семиной. М.: ТОО «Рарогъ», 1993.
10. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней / под ред. В.И. Покровского. М.: Медицина, 1993.
11. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Тихомиров Е.Д. Внутрибольничные инфекции // Руководство «Эпидемиология инфекционных болезней» / под ред. В.И. Покровского. М.: Медицина, 1991. Т. 1. С. 452–462.
12. Справочник госпитального эпидемиолога. М.: Хризостом, 1999.
13. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. М.: Медицина, 2001.
14. Яфаев Р.Х., Зуева Л.П. Эпидемиология внутрибольничной инфекции. Л.: Медицина, 1989.
15. Campo P., Gutierrez A., Ladryn de Guevara C. Evolution of susceptibility of non-typhi Salmonella in a Spanish hospital (1992–1994) and report of a Salmonella ser. typhimurium isolate resistant to quinolones // Eur. J. Epidemiol. 1997. Vol. 13. №2. P. 239–241.
16. Fernandez Guerrero Manuel L., Perea Rafael Torres, Gomes Rodrigo Javier et al. Infectious endocarditis due to non-typhi Salmonella in patients infected with human immunodeficiency virus: Report of two cases and review // Clin. Infect. Diseases. 1996. Vol. 22. №5. P. 853–855.
17. Kam Kai-Man. Serotype epidemiology and patterns of antibiotic susceptibilities of salmonellae isolated in Hong Kong 1983–1993 // Clin. Med. J. 1996. Vol. 109. №4. P. 276–281.
18. Torres J.R., Gotuzzo E., Isturiz R. et al. Salmonella splenic abscess the antibiotic era: A Latin American perspective // Clin. Infect. Diseases. 1994. Vol. 19. №5. P. 871–875.

БАКТЕРИОФАГИ

ТОЧНОЕ
ПОПАДАНИЕ
В ЦЕЛЬ



МИКРОХГЕН

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Рег. удостоверения №№ ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС- 001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-000624, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС- 000700, Р N001494/01, ЛС-001049, ЛС- 002031, Р N001974/01.

Лицензия №12226 ЛС-П от 19.02.2013.

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России
127473, г. Москва, 2-й Волконский пер., д.10
тел.: (495) 790-77-73; факс: (495) 783-88-04
www.microgen.ru

Т.Н. ЛОПАТКИНА¹, к.м.н., доцент, **Е.В. ВОЛЧКОВА**¹, д.м.н., профессор, **Д.Т. АБДУРАХМАНОВ**¹, д.м.н., профессор,
Е.Л. ТАНАЩУК², к.м.н., ст.н.с., **Е.А. АРИОН**¹, к.м.н., **Т.М. ИГНАТОВА**², д.м.н., в.н.с.

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

² НОК «Здоровьесберегающие технологии»

РЕАКТИВАЦИЯ HBV ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМОЙ

Реактивация вируса гепатита В (HBV) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих химиотерапию, может быть причиной развития фульминантной печеночной недостаточности и даже смерти при позднем распознавании и лечении HBV инфекции. Скрининг маркеров вирусов гепатита в группе больных онко-гематологическими заболеваниями является обязательным для клиницистов, практикующих лечение злокачественных опухолей. Обсуждаются способы профилактики и лечения реактивации HBV инфекции у больных с лимфомами.

Ключевые слова: HBV инфекция, реактивация, В-клеточная лимфома, химиотерапия, нуклеозидные аналоги, ламивудин, энтекавир

Известно, что частота выявления различных маркеров инфекции вируса гепатита В (HBV инфекции) у больных с гематологическими опухолевыми заболеваниями превышает ее частоту в популяции. У больных лимфомой в период химиотерапии или после ее окончания при позднем распознавании инфекции, даже несмотря на проводимое противовирусное лечение возможна реактивация HBV инфекции, которая может привести к развитию печеночно-клеточной недостаточности и смерти. По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных лимфомой, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 21–53% случаев [1–4]. Особенно высока вероятность реактивации HBV инфекции при длительной химиотерапии с использованием в составе схем лечения глюкокортикоидов и ритуксимаба. Ритуксимаб является лидером развития реактивации HBV инфекции вследствие резкого снижения титра HBsAb, сохраняющих свои протективные свойства лишь при уровне их в сыворотке более 100 мМЕ/мл. 39% всех опубликованных наблюдений реактивации HBV инфекции отмечались у больных лимфомой при лечении ритуксимабом с 52% летальностью от печеночно-клеточной недостаточности при позднем назначении противовирусных препаратов или их отсутствии в схеме химиотерапии. У неактивных носителей HBsAg с течением времени может исчезать HBsAg из сыворотки крови, но остаются HBcAb в сочетании или без HBsAb с низким уровнем HBV ДНК в ткани печени, отражая состояние латентной инфекции. Латентная инфекция вируса гепатита В, как правило, остается нераспознанной, в то время как рано начатая противовирусная терапия может предотвратить HBV реактивацию [1, 5, 6]. У лиц с разрешившейся HBV инфекцией, носителей HBsAb в сыворотке крови, в период лечения ритуксимабом В-клеточной лимфомы возможны риверсия HBsAb в HBsAg даже при низком уровне HBsAb в сыворотке крови и рецидив виремии.

Прерывание противоопухолевой химиотерапии вследствие реактивации HBV инфекции снижает общую выживаемость больных [1, 2, 4].

Необходимо принимать во внимание любой признак HBV инфекции как потенциальный маркер возможной реактивации инфекции у больных лимфомой, получающих химиотерапию.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ HBV ИНФЕКЦИИ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РЕАКТИВАЦИИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОМ

Эволюция хронической инфекции вируса гепатита В зависит от возраста, когда происходит встреча с инфекцией, состояния иммунного ответа хозяина и напряженности вирусной репликации. Вертикальная или перинатальная передача вируса обусловлена иммунной толерантностью к вирусу. Инфекция у взрослых сопровождается формированием нейтрализующего иммунного ответа у 90–95% иммунокомпетентных людей и спонтанным выздоровлением от острого вирусного гепатита В. В этом случае иммунологическая память, включающая Т-клеточный ответ 1-го типа (Th 1) на эпитопы нуклеокапсида, и образовавшиеся антитела к HBsAg сохраняются на многие десятилетия и обеспечивают защиту от реинфицирования. У больных с нарушенным ответом на острую инфекцию изменяется течение HBV инфекции, которая проходит четыре фазы: иммунной толерантности; иммунного клиренса с появлением в сыворотке HBeAg; неактивного носительства HBsAg, когда происходит сероконверсия HBeAg в HBeAb с низким уровнем репликации и обнаружением HBV ДНК в сыворотке нередко только высокочувствительными методами ПЦР; реактивации вируса гепатита В [4–6]. Реактивация HBV инфекции спонтанно или вследствие химиотерапии может развиваться у больных хроническим гепатитом В и бессимптомных носителей HBsAg, у больных с латентной HBV инфекцией, носителей HBcAb, HBeAb и/или HBsAb и очень редко у больных с разрешившимся гепатитом В – носителей только HBsAb в сыворотке крови. Состояние «серологического» выздоровления от HBV инфекции, расце-

ниваемое по появлению HBsAb в сыворотке в титре более 10 МЕ/л, обычно сопровождается исчезновением виремии и полным восстановлением ткани печени. Однако даже при «серологическом» выздоровлении HBV инфекция может персистировать в виде латентной инфекции с сохраняющейся ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК (сскДНК) в гепатоцитах или внепеченочных резервуарах (моноклеарные клетки крови), обеспечивая риск реактивации инфекции в определенных группах больных.

Клинические проявления реактивации могут нарастать и приводить к классическим симптомам гепатита, включающих выраженную слабость, нарастающую желтуху, асцит, печеночную энцефалопатию, коагулопатию с развитием лабораторных признаков тяжелой печеночно-клеточной недостаточности и смерти, либо протекать бессимптомно и даже спонтанно прекратиться. Больные с признаками цирроза печени в исходе хронического гепатита В довольно быстро формируют печеночную недостаточность, смертность в этой группе достигает 4%–41% [1, 2, 4, 7–9, 16]. Выделяют два варианта реактивации вируса при химиотерапии, которые обусловлены различными патогенетическими механизмами. Первый вариант развивается во время лечения и обусловлен прямым цитопатическим действием вируса, который реализуется вследствие усиленного синтеза HBsAg в клетке и мутаций вируса, нарушающих секрецию HBsAg в сыворотку. Избыточное накопление HBsAg в цитоплазме гепатоцитов вызывает дистрофию гепатоцитов, некроз клеток печени и развитие тяжелого, преимущественно холестатического поражения печени – фиброзирующего холестатического гепатита В. HBV-ассоциированный фиброзирующий холестатический гепатит характеризуется крайне высоким уровнем виремии, высокой экспрессией антигенов вируса в гепатоцитах, отсутствием маркеров специфического Т-клеточного иммунного ответа. При морфологическом исследовании ткани печени выявляется выраженная баллонная дистрофия и матово-стекловидная трансформация гепатоцитов, выраженный холестаз, перисинусоидальный фиброз, минимальные признаки воспалительной реакции. Эта форма поражения печени характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [10]. Второй вариант реактивации вируса наблюдается после отмены химиотерапии и при восстановлении иммунной системы хозяина: при прекращении иммуносупрессивного действия препаратов вследствие повышенной экспрессии вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов в период лечения происходит иммунный лизис гепатоцитов цитотоксическими лимфоцитами – синдром «рикошета» с развитием тяжелого поражения печени с преобладанием синдрома цитолиза [1, 2, 4, 8, 10].

ФАКТОРЫ РИСКА РЕАКТИВАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ

Высокий риск реактивации инфекции вируса гепатита В отмечается у больных с гематологическими злокачественными опухолями и солидными опухолями, являющихся кандидатами для химиотерапии, и определяется вариантом злокачественного заболевания и, особенно, проводимой иммуно-

супрессивной терапией. Наиболее высокому риску подвержены больные с лимфомой, имеющие в схемах лечения кортикостероиды, ритуксимаб и ряд химиотерапевтических препаратов (антрациклины, циклофосфан и др.) в монотерапии или в комбинации с другими иммунодепрессантами [13–15]. Известно, что в составе HBV ДНК имеются особые структуры, отвечающие за ответ на кортикостероиды, которые усиливают репликацию вируса. Известно также, что кортикостероиды могут вызвать обострение любого заболевания при резкой их отмене. Именно поэтому в последнее десятилетие для минимизации риска реактивации HBV предлагается химиотерапия без кортикостероидов. Это позволило в два раза снизить частоту реактивации вируса гепатита В (с 73% до 38%), однако отсутствие кортикостероидов приводит к снижению частоты развития полной ремиссии и, следовательно, выживаемости этой группы больных из-за субоптимальной химиотерапии [15, 16]. Антрациклины *in vitro* стимулируют секрецию HBV ДНК [11]. Теоретически любой вариант иммуносупрессии может приводить к реактивации вируса гепатита В. Показано, что новые генно-инженерные биологические препараты, представляющие большую группу моноклональных антител (ритуксимаб, алемтузумаб, инфликсимаб и др.), также ассоциируются с реактивацией HBV инфекции как у HBsAg-носителей, так и у больных, негативных по HBsAg. Частота реактивации увеличивается в период повторных курсов химиотерапии, в т. ч. у больных с латентной HBV инфекцией, что, однако, отмечается не всеми исследователями [12, 17].

■ По данным проспективных исследований, у HBsAg-позитивных больных лимфомой, получающих химиотерапию, реактивация гепатита развивается в 21–53% случаев

Серологический профиль и активность HBV инфекции у больного с лимфомой также тесно связаны с риском реактивации. HBsAg-положительные больные составляют самый высокий риск, в то время как больные с HBsAb > 10 МЕ/л относятся к группе очень низкого риска. Среди 137 больных реактивация инфекции чаще отмечалась среди HBsAg-положительных пациентов с определяемой HBV ДНК в сыворотке крови по сравнению с больными с неопределяемой HBV ДНК. Вирусная нагрузка с уровнем HBV ДНК более 10⁵ копий/мл и АЛТ > 2-х норм повышают риск реактивации и больше свойственны больным с хроническим гепатитом В в иммуноактивной и иммунотолерантной фазах [2, 8, 10]. Частота реактивации HBV инфекции у неактивных носителей HBsAg при проведении химиотерапии составляет, по данным разных исследователей, от 14 до 72%. Смертность в этой группе больных может достигать 5–52%. Возможным объяснением широкой вариабельности показателей могут служить различия в популяции больных, вариантах опухолевых заболеваний, режимах химиотерапии и определении статуса реактивации [4].

Больные с неактивным носительством HBsAg и латентной HBV инфекцией (HBsAg-, HBcAb+, нормальный уровень трансаминаз) имеют относительно благоприятный прогноз (в этих группах больных отмечается очень низкая вирусная нагрузка и низкий риск прогрессирования заболевания, развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной летальности) и не нуждаются в противовирусной терапии. Стойко нормальный уровень АЛТ длительный период снижает настороженность врача в отношении данных больных, однако под влиянием экзогенной иммуносупрессии, химиотерапии, лечения стероидами и биологическими препаратами, злоупотребления алкоголем возможна реактивация вируса и развитие острого гепатита тяжелого течения с осложнениями [5, 6]. К группе риска относятся больные с аутоиммунными заболеваниями, встречаемыми в гематологии (иммунная тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия). Гематологические заболевания, ассоциированные с реактивацией HBV инфекции, представляют широкий спектр (табл. 1).

Таблица 1. Гематологические заболевания, ассоциированные с реактивацией инфекции вируса гепатита В

Группы	Заболевания
Острый лейкоз	Острый миелолейкоз Острый лимфобластный лейкоз
Миелопролиферативные заболевания	Хронический миелолейкоз
Лимфопролиферативные заболевания	Хронический лимфолейкоз Лимфомы Лимфогранулематоз
Плазмоклеточные дискразии	Множественная миелома Макроглобулинемия Вальденстрема
Другие	Апластическая анемия Аутоиммунная гемолитическая анемия Иммунная тромбоцитопеническая пурпура Миелодиспластический синдром Трансплантация костного мозга

Исследование клинического значения генотипов вируса гепатита В свидетельствует о корреляции частоты реактивации HBV инфекции с генотипами С и В вируса гепатита В в Восточной Азии и Средиземноморье [10]. Среди других факторов риска реактивации инфекции отмечают мужской пол и молодой возраст (40–60 лет) у лиц, имеющих HBsAg, HBeAg в сыворотке крови и лимфому. Не отмечено ассоциации с уровнем трансаминаз, билирубина или HBV ДНК. Однако при гепатоцеллюлярной карциноме риск реактивации HBV инфекции определяет уровень АЛТ сыворотки до химиотерапии [2, 3, 12, 13]. Наиболее значимые факторы риска реактивации HBV инфекции включают: положительный HBsAg в сыворотке крови (особенно при наличии высокой вирусной нагрузки), положительный HBeAg, наличие HBcAb в отсутствие HBsAg и HBsAb, использование кортикостероидов или антрациклинов в курсах химиотерапии или высоко активная химиотерапия, мужской пол, молодой возраст.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РЕАКТИВАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ

О реактивации HBV инфекции свидетельствуют: развитие клинических и лабораторных признаков острого гепатита с повышением уровня HBV ДНК в сыворотке крови более чем на $1 \log_{10}$ копий/мл от исходного уровня или увеличение вирусной нагрузки свыше $6 \log_{10}$ копий/мл, а также конверсия HBV ДНК в сыворотке крови из отрицательной в положительную. Реактивация наиболее часто развивается после прекращения химиотерапии, но может выявиться в период химиотерапии [1, 2]. Признаки реактивации появляются через 4–36 недель от начала химиотерапии (в среднем на 16-й неделе). Рост трансаминаз сыворотки отмечается через 3–4 недели после нарастания виремии, однако колебания могут составлять от 1 до 11 недель. У части больных в период повышения трансаминаз отмечается снижение HBV ДНК вплоть до неопределяемой. На этой стадии реактивации у неактивных носителей HBsAg, самой частой формы хронической HBV инфекции, может появиться HBeAg и HBV ДНК, в 50% случаев наблюдается повышение активности трансаминаз, в 10% – желтуха и у 5% – фульминантная печеночная недостаточность с летальным исходом. У больных с латентной формой инфекции, имеющих в сыворотке крови только HBcAb, может появиться HBV ДНК [17–20]. У отдельных больных клиническая картина реактивации HBV инфекции проявляется рецидивом хронического гепатита В с повышением активности АЛТ не менее чем в 3 раза от исходного уровня. У части больных реактивация HBV инфекции может протекать бессимптомно с повышением уровня HBV ДНК в сыворотке крови, но при отсутствии клиники острого гепатита. При реконвалесценции отмечается клиническое разрешение гепатита и возврат к исходным маркерам HBV [1, 4, 7, 8, 11].

Таким образом, исследование вирусной нагрузки и уровня АЛТ сыворотки являются ключевыми в мониторинге реактивации у больных лимфомой с любыми маркерами HBV инфекции. Так как реактивация может иметь транзитное и бессимптомное течение, то частое исследование HBV ДНК и АЛТ сыворотки является важным фактором своевременного правильного диагноза.

Для верификации реактивации HBV инфекции необходимо исключить другие причины гепатита, в т. ч. суперинфекцию гепатотропными вирусами (например, вирусами гепатита А, гепатита дельта, цитомегаловирусами, вирусами простого герпеса, Эпштейна-Барр или аденовирусами); лекарственное поражение печени, в т. ч. синдром обструкции синусоидов, развивающийся при применении ряда химиотерапевтических препаратов, токсический гепатит, неалкогольный стеатогепатит, пелиоз, нодулярная гиперплазия печени, фиброз печени; обострение алкогольной болезни печени, а также реакцию отторжения трансплантата при трансплантации костного мозга и наличие прямого опухолевого поражения печени при лимфопролиферативном заболевании. В дифференциальном диагнозе наиболее весомое значение наряду с исследованием маркеров гепатотропных вирусов в сыворотке имеет рано начатая противовирусная терапия,

позволяющая исключить реактивацию инфекции вируса гепатита В.

Наиболее тяжелое течение реактивации HBV инфекции при иммуносупрессии В-клеточной лимфомы отмечается у больных хроническим гепатитом В или неактивным носительством HBsAg с определяемой HBV ДНК в сыворотке крови до химиотерапии.

Мы наблюдали больную 19 лет, у которой в 2006 г. впервые выявлен HBsAg, низкий уровень HBV ДНК в сыворотке и нормальный уровень трансаминаз. Диагностирован хронический HBeAg-отрицательный гепатит В (ХГВ) с низким уровнем виремии и нормальным уровнем трансаминаз. После родов в 2007 г. в связи с обострением ХГВ в течении 6 мес. получала Зеффикс (ламивудин) в дозе 100 мг ежедневно, курсы неовира и циклоферона с достижением авиремии и отменой препарата. В феврале 2008 г. отметила резкое ухудшение состояния: слабость, лихорадка 39–40 °С, увеличение подмышечных лимфоузлов и появление узловатых образований в мягких тканях по ходу костей скелета. Диагностирована В-клеточная лимфома. С мая по август 2008 г. проводилась химиотерапия и противовирусная терапия Зеффиксом, а затем с сентября по октябрь 2008 г. – курс лучевой терапии с положительным эффектом. После окончания курса лучевой терапии в октябре 2008 г. прекратила прием Зеффикса. В декабре 2008 г. появилась слабость, недомогание. В анализах от 29 декабря уровень АЛТ и билирубина нормальный, однако выявлена высокая репликация вируса: HBV ДНК $8,0 \times 10^7$ МЕ/мл. При биохимическом контроле через две недели отмечены нарастание уровня трансаминаз и билирубина, при клиническом обследовании диагностированы печеночная энцефалопатия и асцит. По «скорой» госпитализирована в КИБ № 2 в тяжелом состоянии. Больная вялая, заторможенная, отвечала только на односложные вопросы. Отмечался выраженный тремор кистей рук, резкая желтушность кожных покровов, склер, единичные геморрагии на коже груди, передней брюшной стенке, асцит. В анализах – повышение уровня АЛТ до 1701 ед/л (норма до 55 ед/л), АСТ 745 ед/л (норма до 34 ед/л), общего билирубина до 336 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л), прямого билирубина до 164 мкмоль/л (норма до 8,6 мкмоль/л), снижение протромбинового индекса до 29%, общего белка до 48 г/л. При поступлении больной срочно был назначен Эпивир (ламивудин в суточной дозе 150 мг), свежезамороженная плазма – 800 мл (в дальнейшем по 250 мл ежедневно до стабилизации коагулопатии), дезинтоксикационная терапия под контролем КЩС и диуреза, верошпирон 150 мг/сут, лактулоза до 100 мл в сутки в четыре приема, Геп-Мерц 30 г 2 раза в день внутривенно. К третьим суткам противовирусной и симптоматической терапии отмечено повышение уровня протромбинового индекса до 48% и снижение уровней АЛТ до 449 ед/л, АСТ до 150 ед/л. Состояние больной улучшилось к пятому дню лечения: появился аппетит, исчезла тошнота, рвота, тремор рук, геморрагии на коже, протромбиновый индекс повысился до 61%. Асцит купирован на 16-й день лечения. Нормализация АЛТ и АСТ ко дню выписки (2 марта 2009 г.),

билирубин 66/33 мкмоль/л, протромбиновый индекс 92%. HBV ДНК в сыворотке отрицательная. Больная в удовлетворительном состоянии выписана из стационара с рекомендацией длительного приема ламивудина 100 мг/сут в связи с наличием хронического гепатита В. В сентябре 2009 г. (через 7 мес. от начала приема ламивудина) вновь выявлена виремия и диагностирована резистентность к препарату, переведена на прием энтекавира в дозе 1 мг/сут. Прием препарата продолжает до настоящего времени, достигнута стойкая авиремия, наблюдение за больной также продолжается.

Таким образом, реактивация HBV инфекции с нарастанием уровня виремии свыше 10^7 МЕ/мл у молодой больной, страдающей хроническим гепатитом В и получавшей ламивудин только в период химио- и лучевой терапии, развивалась через 10 недель после окончания лечения. Клиническая картина холестатического варианта хронического гепатита В фульминантного течения с тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью и печеночной энцефалопатией появилась позже, через месяц. Противовирусная терапия ламивудином и интенсивная симптоматическая терапия позволили изменить прогноз заболевания и восстановить синтетическую функцию печени, однако при наличии лечения ламивудином в прошлом и в период реактивации HBV инфекции быстро развивалась резистентность к проводимой терапии, потребовавшая смены препарата и назначения энтекавира в дозе 1 мг/сут.

Длительная персистенция вирусов гепатита В или С в организме может явиться причиной развития лимфопролиферативного заболевания, что в большей степени обсуждается для вируса гепатита С, однако не исключается при хронической HBV инфекции.

■ Исследование вирусной нагрузки и уровня АЛТ сыворотки являются ключевыми в мониторинге реактивации у больных лимфомой с любыми маркерами HBV инфекции

Мы наблюдали 54-летнюю женщину из Сахалина, у которой с 27-летнего возраста отмечались множественные факторы риска заражения вирусами гепатита. В сентябре 1996 г. (возраст 38 лет) после четвертого аборта появилась лихорадка, затем длительный субфебрилитет и слабость. С апреля 1997 г. в сыворотке крови постоянно выявляется HBsAg, HBeAb, HBcAb при нормальном уровне трансаминаз. Диагностирован хронический гепатит В и проводилась терапия Интроном А, циклофероном, эссенциале и другими «гепатопротекторами» с развитием тяжелого «гриппоподобного» синдрома, лейкопении, тромбоцитопении. Для купирования нежелательных явлений противовирусной терапии дополнительно получала весь период лечения 10 мг преднизолона, что, однако, не улучшило самочувствия больной и переносимость терапии и привело к

отмене противовирусной терапии через три мес. В январе 1998 г. впервые обследуется в клинике им. Е.М. Тареева: все показатели печеночно-клеточной функции в норме (АСТ 25 ед/л, АЛТ 19 ед/л), Нв 126 г/л, лейкоциты 4×10^9 /л, тромбоциты 260×10^9 /л, СОЭ 10 мм/час; спектр маркеров HBV прежний, HBV ДНК отрицательная. При биопсии печени выявлен лобулярный гепатит и незначительный склероз портальных трактов. Исследование стернального пункта патологии не выявило. В течение последующих 13 лет наблюдалась по месту жительства с диагнозом неактивный хронический гепатит В. В феврале 2010 г. появились слабость, потливость, периферическая (шейная и подмышечная) лимфаденопатия, лейкоцитоз 30×10^9 /л. При УЗИ органов брюшной полости выявлены спленомегалия, паракавальные и парааортальные лимфоузлы и узлы в воротах селезенки до 17 мм в диаметре. В сентябре 2010 г. лейкоциты периферической крови 73×10^9 /л, лимфоциты 48%, пролимфоциты 40%, бластные клетки 3%. В стернальном пункте лимфоциты 33,2%, пролимфоциты 17,4%, бластные клетки 2,2%. Диагностировано злокачественное лимфолифферативное заболевание. Получила три курса химиотерапии FC (флудара, циклофосфан) с сентября по ноябрь 2010 г., последний курс терапии осложнился реактивацией HBV инфекции с повышением АСТ и АЛТ до 10 норм и виремии до $4,4 \times 10^7$ копий/мл, в связи с чем лечение хронического лимфолифферативного заболевания было приостановлено. В апреле 2011 г. обследуется в Гематологическом научном центре Москвы. На основании иммунофенотипирования клеток крови выявлена моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с фенотипом CD 19KCD5-CD20 (высокая плотность), CD 23-CD43-CD38-CD52+FMCT+. Диагностирована В-клеточная лимфома маргинальной зоны с вовлечением костного мозга, селезенки, периферических и внутрибрюшных лимфоузлов, ремиссия. В октябре 2011 г. развился рецидив лимфомы (нарастание размеров селезенки, появление подмышечной лимфаденопатии, лейкоцитоза периферической крови до 27×10^9 /л, в миелограмме – лимфоциты 40,2%, пролимфоциты 10,6%, бласты 4,8%. С ноября 2011 г. начата терапия по программе FC в комбинации с противовирусной терапией энтекавиром (Бараклюд) 0,5 мг/сут. Проведено 6 курсов химиотерапии с достижением ремиссии заболевания. В ноябре 2012 г. вновь обследуется в Гематологическом научном центре: периферической лимфаденопатии нет, селезенка не увеличена, лейкоциты крови $1,96 \times 10^9$ /л, АСТ 38 ед/л, АЛТ 44 ед/л, HBV ДНК отрицательная. В миелограмме бласты 0,5%, лимфоциты 16%, ранние клетки миелоидного ряда 17%, зрелые клетки миелоидного ряда 29%. По данным трепанобиопсии в костном мозге, картина выраженной гипоплазии – большая часть трепанобиоптата заполнена жировой тканью. При УЗИ органов брюшной полости выявляются увеличенные лимфоузлы в воротах печени 17×5 мм, в проекции малого сальника 16×5 мм, размеры селезенки 94×30 мм. Повторно обследуется в клинике им. Е.М. Тареева, диагностирован хронический HBeAg – негативный гепатит В в стадии неактивного носительства HBsAg (HBV

ДНК отрицательная, рекомендована длительная терапия энтекавиром и регулярное тестирование АСТ, АЛТ, HBV ДНК, УЗИ органов брюшной полости.

■ Первым шагом в профилактике реактивации HBV инфекции у больных лимфомами является скрининг на маркеры HBV всех больных, которым планируется проведение иммуносупрессивной и химиотерапии, и тех, кто уже получает такое лечение

Таким образом, истинная длительность инфекции вируса гепатита В не ясна. Хроническая HBV инфекция у женщины с множественными факторами риска заражения вирусами гепатита с 27-летнего возраста выявлена в 38 лет на стадии неактивного носительства HBsAg, повлекшего за собой необоснованное противовирусное лечение, курсы иммуностимулирующей терапии циклофероном и «гепатопротекторами». Через 13 лет течения доказанной HBV инфекции развилась В-клеточная лимфома, потребовавшая химиотерапии. Отсутствие настороженности в отношении HBV инфекции привело к раннему прерыванию химиотерапии из-за реактивации HBV инфекции с выраженным синдромом цитолиза и высокой виремией и к рецидиву В-клеточной лимфомы. Повторный полноценный курс химиотерапии в комбинации с противовирусной терапией энтекавиром позволил достичь ремиссии лимфомы. Длительная персистенция вируса гепатита В в крови позволяет обсуждать ее роль в развитии В-клеточной лимфомы.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВАЦИИ HBV ИНФЕКЦИИ

Первым шагом в профилактике реактивации HBV инфекции у больных лимфомами является скрининг на маркеры HBV всех больных, которым планируется проведение иммуносупрессивной и химиотерапии, и тех, кто уже получает такое лечение, особенно если оно включает ритуксимаб [1, 2, 7–9]. Скрининг включает исследование HBsAg и HBeAb. Больные с HBsAg в сыворотке крови должны быть дополнительно обследованы на наличие HBeAg, HBeAb и уровень HBV ДНК. HBsAg-отрицательных больных, у которых в сыворотке крови обнаружат HBeAb, необходимо обследовать на наличие HBsAb. При отсутствии HBsAb в сыворотке крови следующим шагом является выявление HBV ДНК, т. к. у этих больных отсутствует иммунитет против HBV и возможно наличие латентной инфекции HBV [5, 6].

Профилактика реактивации у HBsAg-положительных больных должна начинаться за неделю до начала иммуносупрессии опухоли. При высокой вирусной нагрузке (HBV ДНК более 2 000 МЕ/мл) и повышении уровня АЛТ терапию необходимо начинать незамедлительно! Среди применяемых в лечении ХГВ нуклеоз(т)идных аналогов (ламивудин, телбивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир) ламивудин имеет наибольшую длительность и опыт применения [20–23]. Результаты

метаанализа 14 и 9 клинических исследований показали, что предварительное лечение ламивудином HBsAg-положительных больных, получающих химиотерапию, способно в значительной степени снизить риск реактивации HBV инфекции и фатального прогноза [24, 25]. Профилактическое назначение ламивудина позволило предотвратить 1 летальный исход на каждые 15 больных, получающих иммуносупрессивную терапию, значительно снижает уровень реактивации HBV инфекции и HBV-обусловленной смертности [26, 27].

Вырабатываются рекомендации по срокам начала и окончания противовирусной терапии нуклеоз(т)идными аналогами для предотвращения реактивации HBV инфекции [28]. HBsAg-положительным больным с низкой вирусной нагрузкой и непродолжительным сроком химиотерапии рекомендовано продолжать прием ламивудина не менее 6 мес. после прекращения приема всех иммуносупрессивных препаратов. Основным недостатком ламивудина является быстрое формирование резистентности к терапии. Развитие в ходе лечения YMDD-мутантных штаммов гена HBV-полимеразы, резистентных к ламивудину, ограничивает эффективность длительной терапии данным препаратом. Больным, которым предстоит длительная (свыше 1 года) противовирусная терапия, рекомендуется применение препаратов с низкой частотой развития резистентности и высоким генетическим барьером появления мутаций, таких как энтекавир и тенофовир, представляющих первую линию препаратов для лечения хронического гепатита В [7, 21, 22, 25, 28].

Больные, получающие терапию моноклональными антителами или прошедшие трансплантацию костного мозга,

нуждаются в противовирусной терапии в течение 12 и более мес. При реактивации HBV инфекции у больных, не получавших профилактики нуклеоз(т)идными аналогами, терапия должна быть назначена незамедлительно. Больные с высокой вирусной нагрузкой (более 2 000 МЕ/мл) должны получать лечение нуклеоз(т)идными аналогами (энтекавир, тенофовир) до нормализации уровня АЛТ, снижения HBV ДНК до неопределяемого уровня, потери HBeAg (с развитием сероконверсии в HBeAb или без нее) и нормализации морфологической картины печени. При наличии цирроза печени в связи с высоким риском реактивации инфекции и развития печеночной недостаточности назначается пожизненная противовирусная терапия [28]. Применение НА в течение первого года лечения приводит к улучшению вирусологических характеристик, биохимических показателей и клинических данных. При подтвержденном биопсией печени циррозе в течение 4–7 лет непрерывного лечения удается достичь улучшения гистологической картины в печени и значительного снижения стадии фиброза.

HBsAg-отрицательным больным, которые имеют HBeAb в сыворотке крови, необходимо исследовать HBV ДНК высокочувствительными методами, чтобы исключить латентную HBV инфекцию. При наличии HBV ДНК больным показана профилактическая противовирусная терапия, особенно если планируется длительная иммуносупрессия или пересадка костного мозга. В качестве альтернативы больным с HBeAb в сыворотке крови можно проводить динамическое исследование HBV ДНК, АСТ, АЛТ 1 раз в месяц в течение всего периода терапии и 6 мес. после ее окончания [28].



ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А., Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н. Реактивация хронической HBV-инфекции: основные причины, профилактика и лечение // Практикующий врач. 2004. №1. С. 2–5.
2. Yeo W., Chan P.K.S., Zhong S. et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors // J. Med. Virol. 2000. №62. P. 299–307.
3. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // Nature Rev. Clin. Oncol. 2012. №9. P. 156–166.
4. Lau J.Y., Lai C.L., Lin H.J. et al. Fatal reactivation of chronic hepatitis B virus infection following withdrawal of chemotherapy in lymphoma patients // Q. J. Med. 1989. №73. P. 911–917.
5. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Лопаткина Т.Н. Латентная инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С // Клин. Гепатология. 2009. №2. С. 3–8.
7. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Волчкова Е.В. и соавт. Энтекавир в лечении реактивации HBV-инфекции при химиотерапии В-клеточной лимфомы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. №5. С. 66–74.
8. Liaw Y.F. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents // J. Gastroenterology. 1998. №13. P. 14–20.
9. Lok A.S., Liang R.N., Chiu E.K. et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study // Gastroenterology. 1991. №100. P. 182–188.
10. Davies S.E., Portmann B.C., O'Grady J.G. et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis // Hepatology. 1991. №13. P. 150–157.
11. Lok A.S., Lai C.L. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence. Predisposing factors and etiology // J. Hepatology. 1990. №10. P. 29–34.
12. Yeo W., Lam K.C., Zee B. et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy // Annals of Oncology. 2004. №15. P. 1661–1666.
13. Lalazar G., Rund D., Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies // Br. J. Haematol. 2007. №136. P. 699–712.
14. Tur-Kaspa R., Burk R.D., Shaul Y., Shafritz D.A. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid – responsive element. Proceeding of the National Academy of Science, USA. 1986. №83. P. 1627–1631.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Н.Н. ХАЧАТРЯН, д.м.н., профессор, **Н.К. ВАБИЩЕВИЧ**, к.м.н., **Л.В. ОХИНЬКО**, **Б.Г. МУСЛИМОВ**,
кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ, Городская клиническая больница №50

МЕСТО СОВРЕМЕННЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ III ПОКОЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

Несмотря на развитие оперативной техники, внедрение современных методов диагностики и лечения, появление новых антимикробных препаратов, лечение больных с распространенными формами гнойной инфекции брюшной полости остается одной из актуальных проблем современной хирургии в связи с сохраняющимся высоким уровнем летальности и большим числом послеоперационных осложнений [2, 4–6, 9, 32].

Ключевые слова: инфекции брюшной полости, послеоперационные осложнения, перитонит, антибактериальная терапия

Несмотря на развитие оперативной техники, внедрение современных методов диагностики и лечения, появление новых антимикробных препаратов, лечение больных с распространенными формами гнойной инфекции брюшной полости остается одной из актуальных проблем современной хирургии в связи с сохраняющимся высоким уровнем летальности и большим числом послеоперационных осложнений [2, 4–6, 9, 32].

По данным различных авторов, летальность при перитоните сохраняется на уровне 14–63% на протяжении нескольких десятилетий.

Неудовлетворительные результаты лечения больных связаны со многими причинами, обусловленными общим увеличением продолжительности жизни и возрастанием удельного веса больных пожилого и старческого возраста, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и др.

В значительной степени проблемы лечения больных с интраабдоминальной инфекцией обусловлены нарастающей во всем мире микробной резистентностью [3, 16, 23, 25, 27, 30].

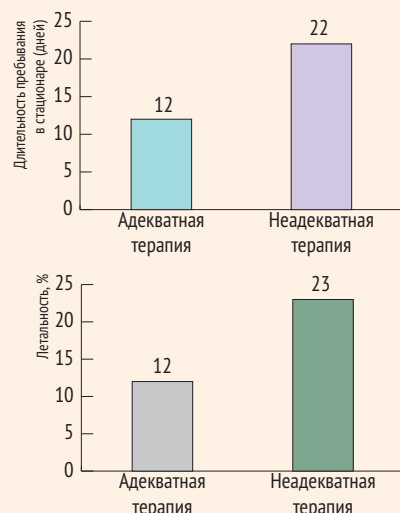
Неадекватная антибактериальная терапия является одной из основных причин распространения полирезистентных штаммов энтеробактерий не только в стационарах, но и во внебольничных условиях [16, 17, 23–25, 28]. В связи с этим в значительной степени утратила ведущее место в лечении интраабдоминальной инфекции одна из основных групп антибактериальных препаратов – цефалоспориновые антибиотики.

В связи с необходимостью максимально раннего назначения антибактериальных препаратов при распространенных формах перитонита терапия проводится эмпирически с учетом предполагаемого возбудителя с последующей коррекцией терапии через 2–3 сут. при получении результатов бактериологического исследования содержимого брюшной полости.

Правильный выбор режима стартовой антибактериальной терапии у больных с распространенным перитонитом имеет особое значение, поскольку потеря во времени сопряжена с риском для жизни больного в связи с развитием сепсиса с полиорганной недостаточностью и тяжелыми гнойно-септическими осложнениями.

Имеются многочисленные доказательные исследования, свидетельствующие о том, что неудовлетворительные результаты лечения больных связаны в большей степени с неадекватностью стартовой антибактериальной терапии [12, 18, 23, 25]. Согласно литературным данным, при неадекватной стартовой терапии у больных с интраабдоминальной инфекцией летальность повышается с 12 до 23%, а длительность пребывания больного в стационаре увеличивается на 10 дней (рис. 1) [12, 18].

Рисунок 1. Влияние адекватности стартовой терапии на летальность и длительность пребывания в стационаре при интраабдоминальной инфекции [12, 18]



МНОЖЕСТВЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ – ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН НЕАДЕКВАТНОСТИ ПРОВОДИМОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Растущая во всех странах мира устойчивость к антибактериальным препаратам различных классов является одной из основных причин неадекватности стартовой антибактериальной терапии.

Проблемы резистентности у больных с интраабдоминальной инфекцией связаны прежде всего с грам-отрицательными бактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и хромосомные лактамазы AmpC b, а также с неферментирующими бактериями – *Pseudomonas* и *Acinetobacter* spp.

С 2002 г. проводится исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) по мониторингу резистентности в мире в целом и по отдельным странам и регионам [14, 16, 20, 29].

Согласно данным SMART, на протяжении многих лет основными возбудителями интраабдоминальной инфекции являются грам-отрицательные бактерии, ведущее место занимают кишечная палочка и анаэробы *Bacteroides* spp. [14, 16, 29, 30].

Грамположительные микроорганизмы (энтерококки, стафилококки, стрептококки) играют меньшую роль в развитии гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости.

В некоторых случаях преобладают анаэробные микроорганизмы (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциациях с аэробными микроорганизмами.

По объединенным данным 2007 г., при анализе 34 635 изолятов в странах Европы, Азии, Африки, Латинской Америки и Северной Америки *E.coli* составила 47,6%, *Klebsiella*

pneumoniae – 12,9%, *Pseudomonas aeruginosa* – 9,5% [20].

Неудовлетворительные результаты лечения больных с интраабдоминальной инфекцией обусловлены полирезистентными штаммами микроорганизмов.

Количество этих штаммов продолжает расти во всем мире.

Так, количество штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, вырабатывающих β-лактамазы расширенного спектра действия, в среднем достигает 17 и 23% соответственно, хотя распределение их по странам различно (рис. 2) [13].

Исследование SMART, охватившее более 150 клиник в странах всего мира, позволяет оценить общие тенденции изменений в микробиологической структуре возбудителей интраабдоминальных инфекций. Кроме этого, исследование позволяет, помимо глобальной резистентности, оценить и локальные тенденции с целью выработки обоснованной лечебной тактики и рекомендаций.

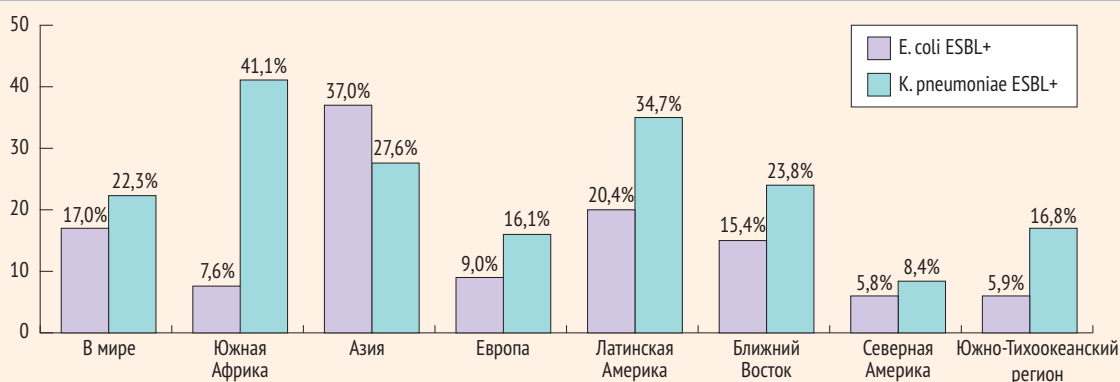
ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОЙ ФЛОРЫ

Существуют различные клинические факторы риска, позволяющие предположить наличие резистентной микрофлоры у больного с интраабдоминальной инфекцией при поступлении в стационар до получения данных микробиологического исследования. Объективная оценка риска присутствия резистентной флоры позволяет выделить группы больных, нуждающихся в различных режимах антибактериальной терапии.

Одним из важных факторов является давность заболевания.

По данным SMART, процент БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий был выше у больных с интраабдоминальной инфекцией, поступивших в стационар с давностью заболевания свыше 48 ч (рис. 3) [14].

Рисунок 2. Штаммы *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия, в различных регионах, по данным SMART 2002–2009 [13]



	В мире	Южная Африка	Азия	Европа	Латинская Америка	Ближний Восток	Северная Америка	Южно-Тихоокеанский регион
ЕС	4287/25192	43/566	2200/5936	893/9836	780/3822	126/819	167/2888	78/1325
КР	1631/7326	56/136	692/2503	306/1900	367/1058	55/231	97/1152	58/346

По данным нашей клиники, в 2003 г. каждый четвертый больной с интраабдоминальной инфекцией поступал в стационар с давностью заболевания более 3 сут. (рис. 4).

В настоящее время количество больных, поступающих в стационар с давностью заболевания свыше 3 сут., существенно меньше (рис. 5).

Однако на протяжении многих лет большинство больных с различными формами перитонита поступает в стационар с давностью заболевания свыше 24 ч, что является фактором риска резистентной микробной флоры.

Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий у больных с интраабдоминальной инфекцией существенно выше у больных пожилого и старческого возраста (рис. 6) [14].

Особую проблему представляют штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительность которых на протяжении последних десятилетий неуклонно снижается во всем мире, особенно к цефалоспорином III поколения [11, 20, 23, 29].

При давности заболевания свыше 48 ч чувствительность штаммов *Pseudomonas aeruginosa* резко снижается к цефалоспорином III поколения, существенно снижается к хинолонам II и III поколений и даже к карбапенемам (рис. 7) [29].

В структуре больных с интраабдоминальной инфекцией доминирующим этиологическим фактором является собственная микробная флора с естественным невысоким уровнем антибиотикорезистентности [2, 4, 26]. Однако в последние годы увеличивается количество больных с мультирезистентными штаммами среди лиц, поступающих в хирургические отделения, ранее не принимавших антибактериальные препараты (рис. 8).

Для оценки риска мультирезистентной флоры и выбора адекватного режима стартовой антибактериальной терапии можно использовать стратификацию риска по Carmelli (табл. 1) [15].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) в настоящее время являются наиболее распространенными препаратами для лечения тяжелых интраабдоминальных инфекций благодаря их высокой клинической эффективности, безопасности, благоприятному фармакокинетическому профилю.

Однако развитие приобретенной резистентности к β -лактамам существенно ограничивает их клинический эффект и является основной причиной неэффективности проводимой терапии.

В связи с ростом резистентности к β -лактамам антибиотикам уже с 1970-х гг. все большее распространение стали приобретать фторхинолоны в связи с широким спектром активности в отношении грам-отрицательной флоры и анаэробов и хорошей переносимостью [1, 3, 7, 8, 10, 22].

По данным Ескап, при анализе структуры стартовой антибактериальной терапии у больных с осложненным в послеоперационном периоде выявлено, что больные, получавшие ципрофлоксацин в качестве препарата первой линии, составляют 14% (рис. 9) [21].

Рисунок 3. Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий у больных с интраабдоминальной инфекцией при давности заболевания до и свыше 48 ч, по данным SMART в Испании [14]

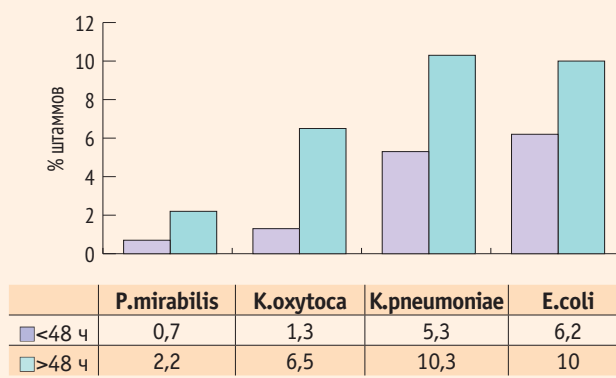


Рисунок 4. Давность заболевания больных с перитонитом при поступлении в стационар, по данным ретроспективного анализа историй болезни за 2003 г.

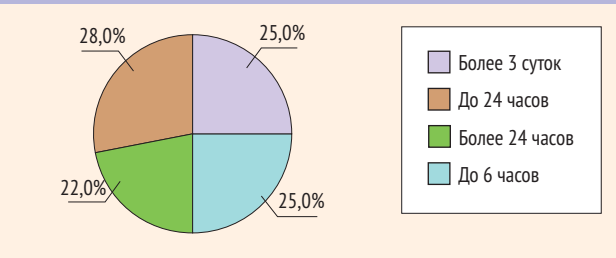


Рисунок 5. Давность заболевания больных с перитонитом при поступлении в стационар, по данным ретроспективного анализа историй болезни за 2011 г.

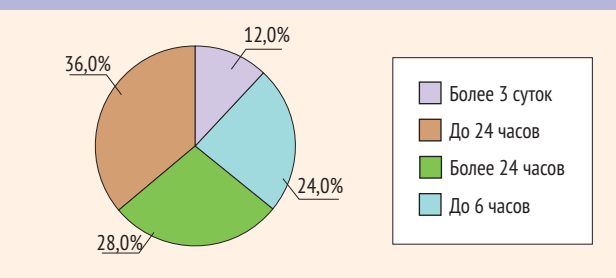
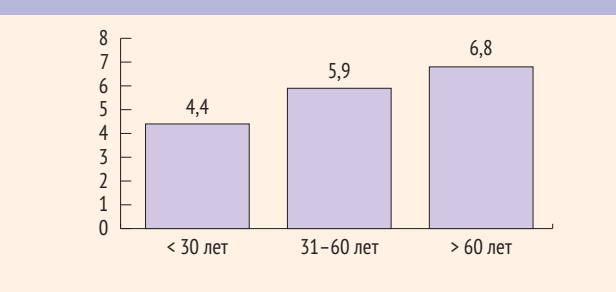


Рисунок 6. Зависимость уровня БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий от возраста больных с интраабдоминальной инфекцией [14]



По нашим данным (2011 г.), при ретроспективном анализе всех схем антибактериальной терапии у больных с распространенными формами перитонита 27% составили больные, получавшие в раннем послеоперационном периоде фторхинолоны в сочетании с метронидазолом (рис. 10).

Однако в связи с широким использованием их на протяжении многих лет чувствительность к ним также снижается [27].

По данным нашей клиники, количество резистентных штаммов грам-отрицательных бактерий резко увеличилось

за последние годы. Кроме того, выявляется высокая резистентность даже у больных, ранее не принимавших антибактериальные препараты.

Если в первой группе больных, стратифицированных по Carmelli, сохраняется высокая активность фторхинолонов и цефалоспоринов III и IV поколений в отношении грам-отрицательной флоры, то уже во второй группе больных с высоким риском БЛРС-продуцирующих штаммов чувствительность выше 80% сохраняется только к фторхинолонам III и IV поколений (рис. 11).

Таблица 1. Факторы риска резистентной флоры [Carmelli, 2006]

Нет факторов риска резистентной флоры	Факторы риска БЛРС-устойчивых энтеробактерий	Факторы риска неферментирующих бактерий
А. Не было контакта с медицинскими учреждениями	Предшествующая госпитализация более 72 ч без инвазивных процедур	Госпитализация более 72 ч и/или инвазивные процедуры
Б. Не было предшествующей антибактериальной терапии	Недавняя антибактериальная терапия	Недавняя и длительная антибактериальная терапия
С. Больной молодого возраста без соматических заболеваний	Пожилой больной с множеством сопутствующих заболеваний	Больной с выраженным иммунодефицитом (онкология, нейтропения, СПИД и др.)

Рисунок 7. Количество чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (%) в зависимости от сроков поступления в стационар у больных с интраабдоминальной инфекцией [29]

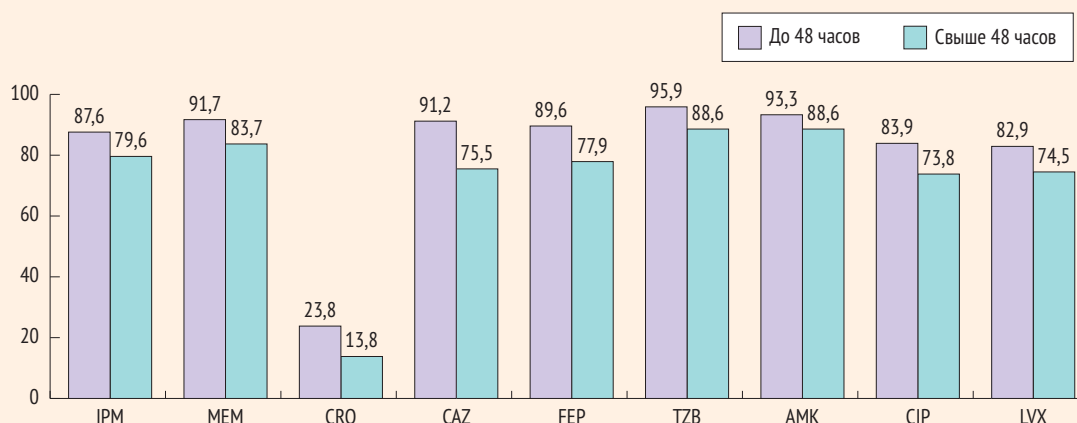


Рисунок 8. Уровень БЛРС-продуцирующих штаммов *E.coli* при интраабдоминальной инфекции в странах Европы в 2002–2010 гг. [25]

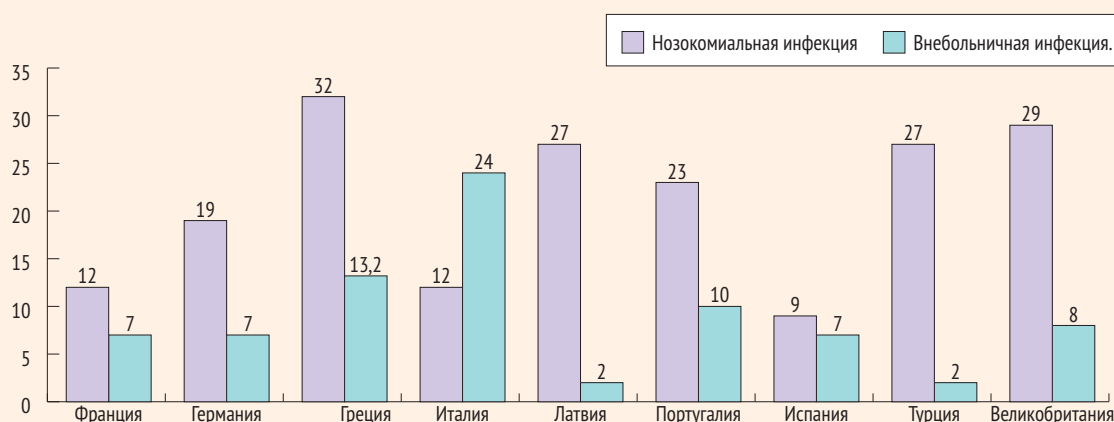
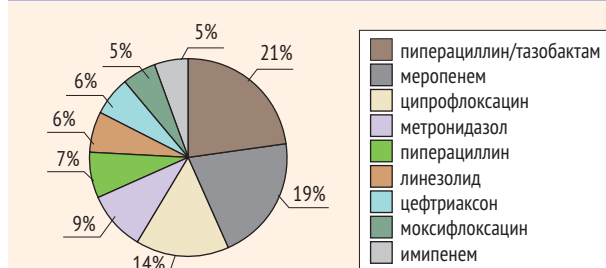


Рисунок 9. Препараты первой линии у больных с интраабдоминальной инфекцией с осложненным в последствии послеоперационным периодом



ЛЕВОФЛОКСАЦИН В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

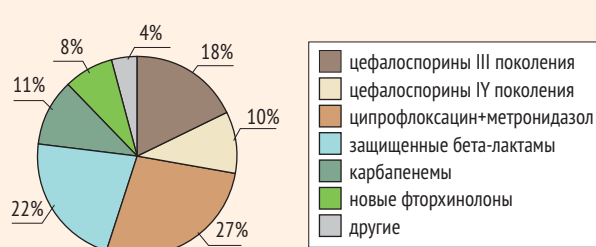
Основной недостаток ранних фторхинолонов – низкая активность в отношении грам-положительной флоры – был устранен при создании новых препаратов III и IV поколений с более широким спектром действия, в т. ч. и на грам-положительную флору.

Новые фторхинолоны III и IV поколений имеют существенные преимущества перед ранними хинолонами в связи с высокой биодоступностью, возможностью использования их в режиме однократного внутривенного введения в течение суток и возможностью проведения ступенчатой терапии [1, 3, 7, 8, 22].

На основе рацемической смеси офлоксацина был получен левовращающий изомер и создан новый препарат III поколения левофлоксацин с выраженной активностью в отношении грам-отрицательной и грам-положительной флоры, который был зарегистрирован в США в конце 1996 г. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в клеточной стенке, мембранах и цитоплазме [7, 10, 22].

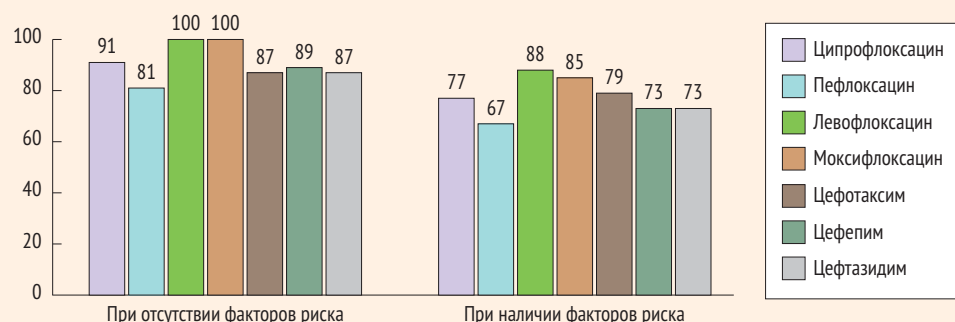
Проявляет активность *in vitro* и *in vivo*, в т. ч. в отношении аэробных грам-положительных микроорганизмов: *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus* spp. (в т. ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* spp. коагулазо-

Рисунок 10. Схемы стартовой антибактериальной терапии у больных с распространенным перитонитом



негативные и метициллин-чувствительные (в т. ч. умеренно чувствительные), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus* spp. (коагулазонегативные), *Streptococcus* spp. (группы C и G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-чувствительные, умеренно чувствительные, резистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (пенициллин-чувствительные, умеренно чувствительные, резистентные); аэробных грам-отрицательных микроорганизмов: *Acinetobacter* spp. (в т. ч. *Acinetobacter baumannii*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp. (в т. ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (ампициллин-чувствительные и резистентные), *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp. (в т. ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (пенициллин-чувствительные, умеренно чувствительные, резистентные), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp. (в т. ч. *Pasteurella conis*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella multocida*), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* spp. (в т. ч. *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*), *Pseudomonas* spp. (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Salmonella* spp., *Serratia* spp. (в т. ч. *Serratia marcescens*); анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Veillonella* spp.; других микроорганизмов: *Bartonella* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella* spp. (в т. ч. *Legionella pneumophila*), *Mycobacterium* spp. (в т. ч. *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*), *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* spp., *Ureaplasma urealyticum*.

Рисунок 11. Чувствительность грам-отрицательных аэробов к фторхинолонам и цефалоспорином у больных с интраабдоминальной инфекцией при отсутствии и наличии клинических факторов риска резистентной флоры



ЛЕВОЛЕТ® Р

Левифлоксацин

Ответ на все вопросы!



Одобрено FDA¹

¹ www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Set_Current_Drug&ApplNo=076710&DrugName=LEVOFLOXACIN&ActiveIngred=LEVOFLOXACIN&SponsorApplicant=DRG%20REDDYS%20I&BS%20INC&ProductMktStatus=1

**Качественный антибиотик с оптимальной дозировкой
для лечения актуальных инфекционных заболеваний**

Информация по медицинскому применению Леволет® Р

Фармакологическая группа: Хинолоны/фторхинолоны
Состав и форма выпуска:

Раствор для инфузий – левофлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл). **Таблетки**, покрытые пленочной оболочкой – левофлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

Фармакодинамика

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левофлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левофлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный

характер. Плазменный профиль концентраций левофлоксасина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. T_{max} – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. $T_{1/2}$ при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в

введения в дозе 500 мг $T_{1/2}$ составляет $(6,4 \pm 0,7)$ ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

Показания и способ применения и дозы

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяют характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.

Данный рекламный материал распространяется Представительством фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

Москва, Овчинниковская наб., 20, стр. 1; тел. (495) 795-39-39; www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.com

Представлена краткая информация по препарату Леволет Р. С полной инструкцией по применению можно ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Левифлоксацин определяется в крови более 24 ч, что позволяет использовать его однократно в течение суток. Концентрации препарата в крови на протяжении суток превышают МПК₉₀ для многих микробов, включая основные микроорганизмы, вызывающие интраабдоминальные инфекции, уроинфекции, инфекции дыхательных путей и осложненные инфекции кожи и мягких тканей [3, 7, 10, 22].

Не требуется коррекции дозы у больных пожилого и старческого возраста, за исключением больных с низким клиренсом креатинина.

Не требуется коррекции дозы у больных с нарушением функции печени, поскольку левифлоксацин метаболизируется в печени в незначительной мере.

В связи с недостаточной активностью в отношении анаэробов необходимо добавление метронидазола для лечения больных с интраабдоминальной инфекцией.

Нарастающая резистентность к цефалоспорином III и IV поколений позволяет более широко использовать хинолоны в лечении широкого круга воспалительных заболеваний, в т. ч. и абдоминальной инфекции.

Получены данные о высокой клинической эффективности левифлоксацина при лечении и внебольничного, и нозокомиального перитонита [3, 7]. Однако показания к эмпирической стартовой терапии в значительной степени зависят от данных локального микробиологического мониторинга.

В последние годы широко применяется тактика использования непсевдомонадных схем в качестве препаратов первой линии.

По данным Goldstein E.J., Citon D.M., Peraino V., 2006, включение карбапенема I поколения в больничный формуляр позволило в течение 3 лет повысить чувствительность штаммов *Pseudomonas* к левифлоксацину с 50 до 65% [19].

Выбор режима стартовой эмпирической терапии при интраабдоминальной инфекции зависит также в значительной степени от того, предполагаем ли мы наличие БЛРС-продуцирующих энтеробактерий и/или неферментирующих бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Если отсутствуют клинические факторы риска резистентной микробной флоры, возможно назначение различных комбинаций препаратов широкого спектра действия – цефалоспорины III поколения с метронидазолом, фторхинолоны II–III с метронидазолом или монотерапия – ингибиторзащищенные пенициллины, фторхинолон с антианаэробной активностью (моксифлоксацин) и карбапенемы I поколения без антисинегнойной активности в режиме монотерапии.

При наличии факторов риска неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии являются карбапенемы II поколения (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем), защищенные β-лактамы и фторхинолоны с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левифлоксацин) в сочетании с метронидазолом с учетом данных микробиологического мониторинга в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущая во всех странах мира устойчивость к антибактериальным препаратам различных классов является одной из основных причин неадекватности стартовой антибактериальной терапии. Особую проблему представляют БЛРС-продуцирующие энтеробактерии и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительность которых на протяжении последних десятилетий неуклонно снижается во всем мире, особенно к цефалоспорином III поколения.

Нарастающая резистентность к β-лактамам антибиотикам и ранним хинолонам, а также недостаточная активность в отношении грам-положительной флоры стимулировали поиск новых препаратов с более широким спектром действия, в т. ч. и на грам-положительную флору.

Широкий спектр противомикробной активности, благоприятная фармакокинетика, удобный режим дозирования позволяют рекомендовать фторхинолоны III поколения, в частности левифлоксацин, в сочетании с метронидазолом для стартовой терапии больных с негоспитальным перитонитом, а также при нозокомиальной инфекции в зависимости от данных локального мониторинга.



ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В.Б. Применение фторхинолонов: проблемы резистентности // Consilium medicum. Приложение «Хирургия». 2005. №2. С. 13–16.
2. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н. Антибактериальная терапия тяжелых форм распространенного перитонита. Consilium Med. 2006.
3. Гельфанд Б.Р., Карабак В.И., Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З., Попов Т.В. Фторхинолоны при лечении инфекций в хирургии и интенсивной терапии: место и эффективность левифлоксацина. Consilium Medicum. Хирургия. 2006. №2. С. 3–8.
4. Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. №2. 1–5.
5. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М., 2006.
6. Ерюхин И.А., Багненко С.Ф., Григорьев Е.Г. [и др.] Абдоминальная хирургическая инфекция: современное состояние и ближайшее будущее в решении актуальной клинической проблемы // Инфекции в хирургии. 2007. №1. С. 6–11.
7. Зайцев А.А. Левифлоксацин в лечении хирургических и генерализованных инфекций // Инфекции в хирургии. 2004. № 1. С. 17–19.
8. Козлов Р., Козлов С., Голуб А. Фторхинолоны с антианаэробной активностью при полимикробных инфекциях // Врач. 2009. С. 25–28.
9. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.Н. Перитонит. Практическое руководство. 2006.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

В.В. КУЛАБУХОВ¹, к.м.н., А.Г. ЧИЖОВ¹, А.Н. КУДРЯВЦЕВ¹, А.А. КЛЕУЗОВИЧ¹, Н.И. ЧАУС², к.м.н.

¹ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,

²ГБУЗ «ГКБ №81» Департамента здравоохранения г. Москвы

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ «ИЗОЛИРОВАННЫЙ ПАЦИЕНТ»

В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Любое клинически значимое инфекционное заболевание, развившееся у человека в результате его пребывания в условиях лечебного учреждения независимо от степени оказанной ему медицинской помощи, принято называть инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП). В настоящее время данной патологии принадлежит одно из ведущих мест в структуре смертности в стационаре, она определяет значительное увеличение сроков пребывания пациента в лечебном учреждении и повышает стоимость его лечения. Возникшая в результате ИСМП потеря трудоспособности человека наносит весомый экономический ущерб государству, больному и его семье [1].

Ключевые слова: концепция «изолированный пациент», ОРИТ, антибактериальная безопасность, дезинфектант, катетер, эндотрахеальная трубка, трахеостомическая трубка, система отвода каловых масс, система Флекси-Сил

Внедрение в широкую клиническую практику новых диагностических и лечебных технологий неизменно сопровождается распространением внутрибольничной инфекции. Современные медицинские технологии заметно снизили летальность при целом ряде заболеваний и вместе с тем привели к увеличению доли пациентов, нуждающихся в реанимации и интенсивной терапии. Особая категория пациентов – больные с гнойными заболеваниями и сепсисом. Нередко эти пациенты находятся в условиях аппаратного замещения жизненно-важных функций с проведением большого количества инвазивных манипуляций, нарушающих естественные барьеры для проникновения инфекционных агентов во внутреннюю среду организма. В таких обстоятельствах формируется экологическая ниша для селекции субпопуляций микроорганизмов с новым набором генетической устойчивости к факторам внешней среды и уникальной вирулентностью. Отбор специфической для данного конкретного учреждения микрофлоры усиливается на фоне неадекватного использования антибиотиков. В результате формируется особый микробиологический пейзаж со скудным видовым составом, но обладающим высокой резистентностью к применяемым антибактериальным препаратам. В случае внутрибольничной инфекции осуществляются все естественные механизмы передачи инфекционных возбудителей: воздушно-капельный, фекально-оральный, трансмиссионный, контактно-бытовой. Переносчиками возбудителей может быть как медицинский персонал стационара, так и повторно поступающие пациенты, у которых инфекция может быть не распознана на фоне основного заболевания. К основным формам нозокомиальной (внутрибольничной) инфекции принято относить госпитальную пневмонию,

катетер-ассоциированные инфекции кровотока, связанные с различными сосудистыми устройствами, инфекцию мочевыводящих путей, инфекции кожи и мягких тканей.

К сожалению, в России не отлажен мониторинг случаев ИСМП, поэтому отсутствуют достоверные эпидемиологические данные. Работа национальных ассоциаций, занимающихся проблемами нозокомиальных инфекций, их профилактики, диагностикой и лечением, далека от совершенства. Поэтому в повседневной практике мы используем общепринятые международные протоколы [3–5], адаптируя их под имеющиеся условия работы в наших ЛПУ, а также опираемся на собственный многолетний опыт борьбы с внутрибольничной инфекцией.

В каждом стационаре имеется свой специфический микробиологический состав, однако существует ряд т. н. проблемных возбудителей, обладающих высокой вирулентностью и резистентностью. По результатам международных исследований и нашим данным, в этиологическом плане ведущее место осталось за грам-отрицательными возбудителями. На их долю приходится до 48% случаев нозокомиальной инфекции, грамм-положительная флора встречается в 42%, грибы были выделены в 8,5% результатов микробиологических исследований (табл. 1). Однако все чаще мы имеем дело со смешанной микробной флорой в разных пропорциях.

Во всех случаях нозокомиальной инфекции возбудители относились к группе, обладающей устойчивостью к проводимой антибактериальной терапии (мультирезистентные). По нашим данным, синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) в 21,81% случаев проявляла резистентность ко всем группам применяемых антибактериальных средств. *Acinetobacter* spp. в 20% исследований был не чувствителен к известным группам антимикробных препаратов. То же самое касается бактерий семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella*, *Escherichia* и пр. Среди обнаруженных стафилококков 40% составляли MRSA. По полученным результатам, лечение карбапенемами получали до 36% пациентов; защищенные цефало-

спорины III поколения были использованы в 61% случаев, комбинация с ванкомицином у 52% больных, а с линезолидом у 18%.

В настоящее время проблема резистентности микроорганизмов только нарастает, а выбор антимикробных средств становится все меньше. Именно поэтому, основываясь на собственном опыте, мы сформулировали концепцию «изолированного пациента» еще в 2008 г., дабы снизить перекрестную контаминацию и инфицирование пациентов внутрибольничной флорой, минимизируя тем самым факторы распространения резистентности и расход антибактериальных препаратов.

Ее опорными точками являются стандартное и неукоснительное выполнение мероприятий, направленных на блокирование механизмов распространения возбудителей внутрибольничной инфекции, с целью прекращения их циркуляции в схеме персонал – пациент. Наиболее важным моментом является непрерывный эпидемиологический анализ микробиологического профиля пациентов, находящихся на лечении в отделении, проводимый с использованием обширной базы данных.

Значительная роль в мероприятиях по предотвращению развития внутрибольничной инфекции отводится образовательной программе персонала отделения реанимации и интенсивной терапии. Особенно это касается гигиены рук, асептической техники работы с больным человеком, контроля над признаками развития инфекционных осложнений,

вопросов ранней активизации пациента, использования противопролежневых мер, развития высокой эпидемиологической настороженности всех участников лечебного процесса.

■ В случае внутрибольничной инфекции осуществляются все естественные механизмы передачи инфекционных возбудителей: воздушно-капельный, фекально-оральный, трансмиссионный, контактно-бытовой

Наиболее частый и важный путь передачи инфекции в стационаре – контактный – руки медицинских работников. Так, обработка рук персонала проводится согласно Европейскому стандарту EN-1500 [3]. Целью является минимизация нарушения стерильности при повреждении перчаток во время проведения инвазивных манипуляций. Кроме того, подобная обработка рук проводится в течение рабочей смены, при замене повязок уже установленных внутрисосудистых и других имплантированных устройств. Данный способ состоит из трех этапов: механическая очистка рук, дезинфекция рук кожным антисептиком, закрытие рук стерильными одноразовыми перчатками. Механическая очистка проводится жидким антисептическим мылом и включает кисти и предплечья, при этом мытье длится не менее 2-х мин. После мытья на кисти рук наносится спиртосодержащий антисептик и втирается в кожу, строго соблюдая последовательность движений. Процедура нанесения кожного антисептика повторяется не менее двух раз. После этого в зависимости от характера процедуры рекомендуется использовать стерильный халат на время манипуляции. Стерильные перчатки надеваются на сухие руки. При продолжительности работы в перчатках более 3 ч обработка повторяется со сменой перчаток. После снятия перчаток руки моют с мылом, обрабатывают кожным антисептиком, увлажняют смягчающим кремом.

При каждом контакте с больным используются одноразовые нестерильные перчатки. Между осмотром контаминированных и чистых участков тела одного и того же пациента проводится обработка кожным спиртовым антисептиком, после чего одеваются чистые перчатки. Аналогичным образом руки обрабатываются после контакта с пациентом. Необходимо возле каждого пациента иметь флакон с раствором антисептика для упрощения работы персонала.

Наиболее частыми инвазивными манипуляциями в стационарах являются катетеризации сосудов и мочевого пузыря и проведение механической вентиляции легких, без которых не обходится практически ни один пациент, по крайней мере хирургического профиля. Именно поэтому им отводится особое место в структуре ИСМП.

При проведении катетеризации сосудов и манипулировании сосудистыми устройствами необходимо придерживаться определенных рекомендаций для достижения максимальной эффективности и качества процедур [3–5]. Только в США ежегодно регистрируется 250 тыс. случаев катетер-

Таблица 1. Микробиологическая структура нозокомиальной инфекции

МИКРООРГАНИЗМЫ	ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ, %
Грам-отрицательные	47,24
Acinetobacterspp.	2,5
P. aeruginosa	18,09
K. pneumoniae	10,05
E. coli	9,55
Enterobacterspp.	0,5
Serratiamarcescens	1
Proteusspp.	1,5
S. maltophilia	2,01
Прочие	2,01
Грам-положительные бактерии	42,71
MRSA	8,54
MSSA	4,52
Staph. Coagul.Neg.	18,59
Enterococcus spp.	15,08
Streptococcus spp.	4,52
Прочие	4,52
Грибы	8,54
Candidaalbicans	7,04
Candida non-albicans	1,1
Aspergillus sp.	0,4
Всего	100

ассоциированных инфекций кровотока (КАИК), из них 85 тыс. в ОРИТ [13, 14]. Одним из главных критериев является количество случаев на 1 тыс. катетер-дней. В мировой статистике приводятся разные показатели в зависимости от локальной специфики, однако очевиден тот факт, что в отделениях после внедрения протокола по лечению и профилактике КАИК удалось снизить число случаев на 54% [16].

Благодаря применению следующих положений в нашем ОРИТ удается сдерживать частоту развития данного инфекционного осложнения на уровне 4–4,5 случаев на 1 тыс. дней, что свидетельствует о достаточно эффективной работе в данном направлении.

Обучение и подбор компетентного медицинского персонала

Все работники, участвующие в процессе обеспечения сосудистых доступов и использовании катетеров, обязаны знать цели, показания и технику катетеризации сосудов, принципы работы и устройства катетеров, уметь проводить мероприятия, направленные на предотвращение и выявление осложнений (особенно инфекционных), связанных с внутрисосудистыми устройствами. Все участники процесса должны осуществлять само- и взаимоконтроль, допускать только компетентных лиц для работы с катетерами. В мировой практике существует опыт создания специальных команд, обеспечивающих постановку и уход за сосудистыми доступами, что показало наивысшую эффективность в профилактике и лечении КАИК.

Выбор катетеров и места катетеризации: подключичная, яремная или бедренная вена; количество портов и каналов

В последних исследованиях было показано, что при правильном уходе и технике постановки частота инфицирования не зависит от местоположения сосудистого катетера, однако отмечается несколько более частое развитие тромбозов вен бедренной локализации, что нивелируется профилактической антикоагулянтной терапией. Применение ультразвуковых методов визуализации при катетеризации в целом ряде случаев улучшает результаты катетеризаций, снижая количество осложнений непосредственно в момент пункции, не влияя на инфекционную безопасность.

Важную роль играет материал покрытия катетеров, например тефлон, полиуретан либо силикон, которые имеют разные адгезивные характеристики, что может влиять на тромбогенность и контаминацию. Много внимания уделялось современным катетерам, импрегнированным антисептиками (хлоргексидином/сульфадиазином серебра) для повышения антибактериальной толерантности, однако они будут проявлять свою эффективность и оправдывать стоимость только при длительном использовании. В целом выбор катетеров и их местоположения зависит от индивидуальных целей и нужд каждого пациента, что в результате может уменьшить расходы на сосудистую катетеризацию. Учитывая российские условия и дефицит медицинского персонала, все-таки приоритетными с точки зрения инфекционной безопасности центральными венозными доступами являются подклю-

чичные, а следом – внутренние яремные вены; к бедренной венозной катетеризации рекомендуется прибегать лишь в случаях крайней необходимости либо для экстракорпоральных методов лечения.

Незамедлительно удалять внутрисосудистые катетеры, в использовании которых больше нет необходимости, а также при подозрении на воспалительные изменения в области катетеризации, развитие флебита, дислокацию и дисфункции сосудистых устройств

Строгая гигиена рук, соблюдение асептики и антисептики, максимальная стерильность, качественная подготовка кожных покровов

Согласно стандартам, руки необходимо обрабатывать мылом, а затем спиртовым раствором перед катетеризацией с дальнейшим надеванием стерильных перчаток. При работе с установленным катетером, смене повязок также необходимо обеспечивать гигиену рук с использованием стерильных или чистых перчаток. Все манипуляции производятся в шапочке и маске, а при катетеризации – в стерильном халате. Область пункции обрабатывается с четким соблюдением инструкции кожным спиртовым антисептиком, с экспозицией до полного высыхания кожного покрова, укрывается широкой стерильной простыней. В большом количестве исследований было показано, что все эти методы наиболее эффективно обеспечивают профилактику катетер-ассоциированных инфекционных осложнений, значимо снижая контаминацию кожных покровов вокруг доступа и увеличивая срок функционирования сосудистых устройств.

■ В настоящее время проблема резистентности микроорганизмов только нарастает, а выбор антимикробных средств становится все меньше

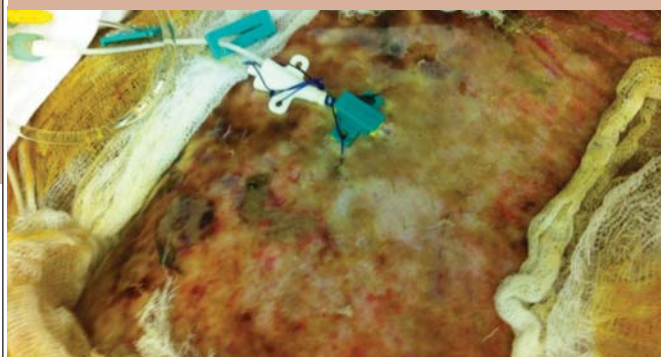
Выбор типа повязки в месте катетеризации

Существует большое количество всевозможных повязок для закрытия мест катетеризации, однако наиболее удобными и эффективными являются прозрачные повязки-наклейки, обеспечивающие возможность постоянного мониторинга за состоянием кожных покровов вокруг сосудистого доступа и отграничивающих данную зону от воздействия факторов окружающей среды без необходимости удаления повязки в течение 3–5 дней. Появились новые современные технологичные наклейки с гелевым слоем, содержащим антисептик (хлоргексидин), который поддерживает стерильность в области катетера в течение длительного времени после катетеризации. Особенно это актуально при установке вблизи инфицированных раневых поверхностей. Если для закрытия используется марлевая повязка с клеящим нетканым материалом, смена должна производиться ежедневно с тщательным осмотром кожных покровов и мягких тканей, обработкой спиртовыми антисептиками.

Существенной нерешенной проблемой, связанной с обеспечением сосудистого доступа, является необходимость имплантации внутрисосудистых катетеров либо в непо-

средственной близости (менее 5 см) от инфицированных ран (ожогов), либо через них (рис. 1). Данное обстоятельство определяет значительное увеличение риска развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока у данной группы пациентов. Сравнивая эффективность методов обработки места катетеризации, проходящем непосредственно через инфицированную раневую поверхность или поблизости, хлоргексидином 0,02% и гелем с полигексанидом (Пронтосан-гель), обнаружили уменьшение колонизации во втором случае.

Рисунок 1. Катетеризация крупного сосуда через ожоговую поверхность



Сроки перестановки катетера

Не рекомендуется рутинная перестановка центральных сосудистых катетеров без необходимости, т. к. это не приводит к снижению количества инфекционных осложнений, однако значительно увеличивает частоту механических. Каждая перестановка катетера влечет за собой увеличение риска повреждений близлежащих органов и структур (гематомы мягких тканей, пневмо-, гемоторакс, перфорации сосудов и пр.). Если первичная катетеризация была произведена без соблюдения асептики (в экстренных условиях), катетер подлежит удалению в течение 48 ч. Также не рекомендуется рутинная перестановка катетеров «по проводнику», а только в случае отсутствия воспалительных изменений при нарушении функционирования.

Замена инфузионных линий

Так как липидные субстанции и компоненты крови обладают повышенной склонностью к контаминации и инфицированию, рекомендуется использование данных инфузионных линий не более 24 ч. При соблюдении асептики во время приготовления других растворов эксплуатация инфузионных линий возможна в течение более суток, дабы минимизировать количество разъединений с сосудистым катетером, предотвращая контаминацию.

Регулярная промывка просвета катетеров увеличивает срок функционирования и необходимость перестановки

На сегодняшний день существует много методов ухода за просветом катетера – введение гепарина, антибиотиков, но

доказанным эффектом обладает только специальный препарат «ТауроЛок», сочетающий антикоагулянтные, антибактериальные и фибринолитические свойства, позволяющий предотвратить внутриканальное инфицирование и тромбирование, а также восстановить проходимость.

Итогом проведения всех мероприятий явилось снижение частоты развития катетер-ассоциированной инфекции с 10 до 4,5 на 1 тыс. катетер-дней, а за последний год была диагностирована всего у двух из более чем пятидесяти пациентов, проходивших лечение в отделении.

Нозокомиальная пневмония, включающая в себя нозокомиальную пневмонию, связанную с ИВЛ (НПивл), является одним из наиболее частых инфекционных осложнений в стационаре, особенно в отделениях интенсивной терапии, при котором смертность может достигать 94%, а частота развития колеблется от 10 до 47 на 1 тыс. дней вентилиции [12]. При этом лечение составляет огромные экономические расходы. Именно поэтому проблеме нозокомиальных пневмоний должно уделяться принципиальное значение. В России до сих пор нет достоверных эпидемиологических данных распространенности и результатов лечения этого грозного заболевания, однако в 2005 г. было выпущено национальное руководство, основанное на международных рекомендациях, обновленное в 2009 г. [1, 2]. При проведении пациентам искусственной вентилиции легких особое значение имеет соблюдение протоколов и алгоритмов, что позволяет снизить длительность проведения ИВЛ, уменьшить риск развития пневмоний и улучшить результаты лечения [15, 17].

Особое внимание сосредоточено на своевременном удалении секрета из трахеобронхиального дерева. Мы давно отказались от рутинного проведения фибробронхоскопии без явных показаний, что в результате привело к снижению инфицирования мультирезистентной флорой. Вошло в рутинную практику применение закрытых аспирационных систем, функционирующих до 72 ч, которые позволяют сократить до минимума внешнюю контаминацию респираторного тракта за счет снижения частоты разъединения дыхательного контура и нарушения герметичности, сохраняя при этом адекватный режим вентилиции.

Обязательно применение бактерио-вирусных фильтров с пассивным увлажнением, позволяющим кондиционировать дыхательную смесь, при этом эффективно отграничивая от окружающей среды. При наличии качественных фильтров отсутствует необходимость применения активных увлажнителей, которые сами по себе могут являться коллекторами патогенных микроорганизмов. Разъединение дыхательного контура осуществляется как можно реже – только в моменты смены фильтра и системы для санации трахеи. А для предотвращения попадания отделяемого ротоглотки в трахею и бронхи мы используем эндотрахеальные и трахеостомические трубки с каналом для аспирации из надманжеточного пространства с возможностью введения противомикробных средств.

При правильном использовании эти методы показали свою эффективность не только в профилактике, но и в лечении уже развившихся респираторных инфекционных ослож-

нений. Согласно международным протоколам проведения искусственной вентиляции легких введен строгий контроль над ограничением использования в терапии пациента избыточной седации, применения миорелаксантов, наркотических анальгетиков. Обязательным является приподнятое (более 30°) положение головного конца кровати пациента, наряду со сменой положения тела пациента с боку на бок и перкуторными лечебными мероприятиями. В течение суток контролируется давление в манжете эндотрахеальной трубки в пределах значений 20–30 см вод. ст., которых достаточно для адекватной герметизации контура «аппарат – пациент» и для предотвращения ишемического и механического повреждения слизистой трахей. Не менее, как оказалось, важным является регулярная обработка полости рото- и гортаноглотки антисептиками, что было доказано как в собственных, так и в международных рандомизированных исследованиях. В наших работах выявлено снижение колонизации полости ротоглотки и трахеобронхиального просвета при проведении санации с диоксидином 1% и, соответственно, снижение частоты развития НПивл. В своей практике стараемся не проводить механическую вентиляцию без четких показаний и экстубировать как можно раньше, т. к. частота развития пневмонии напрямую зависит от длительности проведения ИВЛ.

Таким образом, основная стратегия предотвращения НПивл заключается в выполнении следующих мероприятий:

1. Проведение эпидемиологических исследований распространенности пневмоний в отделении, стационаре, ЛПУ.
2. Обязательный регулярный микробиологический мониторинг, который обеспечивает своевременную диагностику заболевания, оценку эффективности проводимой терапии, адекватное назначение антибактериальных препаратов, в т. ч. эмпирическое.
3. Гигиена рук.
4. Ограничивать применение механической вентиляции легких.
5. Проводить регулярное обучение персонала, обсуждение целей и результатов проводимых мероприятий, контролировать технику выполнения.
6. Выполнять своевременную аспирацию секрета из трахеобронхиального просвета, полости рото- и носоглотки, гортани.
7. Предотвращать колонизацию дыхательных путей при помощи обработки антисептиками (хлоргексидин, диоксидин).
8. По возможности использовать только стерильные материалы при работе с пациентом.
9. Обеспечить раннюю активизацию пациента и отлучение от аппарата ИВЛ за счет уменьшения применения седации и миорелаксации.

Международный и собственный опыт применения руководств и протоколов ведения пациентов с ИВЛ показал, что только комплексное соблюдение всех мероприятий может снизить частоту развития пневмоний, ассоциированных с механической вентиляцией. Так, распространенность внутрибольничной пневмонии снизилась с 18,0 до 12,7%, резко снизилась продолжительность проведения ИВЛ, частота развития

язвенных дефектов трахеи и трахео-пищеводных свищей. Для обеспечения адекватной антибактериальной терапии нужно четко разделять случаи контаминации и инфицирования, качественно проводя микробиологический мониторинг и адекватно анализируя результаты, соотнося их с клинико-лабораторными показателями. Многие исследования показали низкую эффективность при профилактическом назначении системных антибиотиков для предотвращения НПивл, одновременно увеличивая селекцию резистентных штаммов бактерий. С помощью таких подходов удалось значительно уменьшить использование системных антибактериальных препаратов.

Развитие инфекционного процесса мочевыводящего тракта у пациентов вызывает не меньше проблем. Чаще всего инфекционные осложнения связаны с катетеризацией мочевого пузыря (катетер-ассоциированные инфекции мочевыводительной системы). По статистике катетеризация мочевого пузыря в различных вариантах может проводиться каждому четвертому госпитализированному пациенту [11]. Казалось бы, данная рутинная процедура не должна вызывать особых проблем в процессе лечения, однако инфекции мочевыводительного тракта занимают около 30% от общего числа инфекций, связанных с обеспечением экстренной медицинской помощи [10]. И точно так же оказывают огромное влияние на результаты лечения пациентов в стационаре. Конечно, наибольший риск имеют пациенты с установленными катетрами на длительный срок.

■ Нозокомиальная пневмония является одним из наиболее частых инфекционных осложнений в стационаре, особенно в отделениях интенсивной терапии, при котором смертность может достигать 94%

При необходимости катетеризации мочевого пузыря алгоритм действий персонала начинается с туалета промежности водным раствором хлоргексидина либо мирамистина. Для процедуры катетеризации применяются те же принципы асептики и стерильности, что и при других инвазивных процедурах. Обязательны использование шапки, маски, качественная обработка рук, применение стерильных перчаток. Сразу же в стерильных условиях собирается система «катетер-мочеприемник», после обработки стерильным лубрикантом уретральный катетер вводится в полость мочевого пузыря. Мочевыводящая система может устанавливаться различных типов в зависимости от целей катетеризации, будь то кратковременная интраоперационная установка либо длительная в отделении интенсивной терапии.

Наиболее совершенной с точки зрения инфекционной безопасности является капельная система с абактериальными клапанами и фильтрами, предотвращающими обратный ток мочи и ретроградную контаминацию. Обязательно должен быть предусмотрен особый порт, позволяющий осуществлять отбор для анализа и введения лекарственных средств в непосредственной близости от катетера без необходимости

разъединения системы. С целью подсчета почасового диуреза (при необходимости) существует специальная пластиковая емкость с особой градуировкой. Мы не проводим отдельную замену мочеприемников, а только вместе с уретральным катетером, т. к. при каждом разъединении происходит контаминация и возможное инфицирование полости мочевого пузыря. Также не рекомендуется рутинное промывание катетера и мочевого пузыря. В современной практике рекомендуется использование силиконовых катетеров Фоллея в связи с их меньшими адгезивными свойствами. Данная схема позволяет безопасно осуществлять выведение мочи более 7 дней у пациентов в ОРИТ. Если при постановке были соблюдены все стандарты и правила, то замена катетера и мочеприемника проводится только по определенным показаниям – признаках инфекции, обструкции, нарушения герметичности и повреждение частей системы. Нельзя забывать и о тщательной гигиене перинуретральной области пациентов.

Существенным аспектом снижения плотности микробной обсемененности кожных покровов пациента, предотвращения перемещения облигатной толстокишечной флоры в ранее недоступные для нее локусы является использование в отделении системы изолированного отвода каловых масс при энтеропатии, формирующей закрытую схему прямая кишка – система для приема стула (рис. 2). Применение данного медицинского устройства позволило снизить общие затраты на лечение одного пациента на 17%. В нашем лечебном учреждении применялась система Флекси-Сил Сигнал с визуальным индикатором оптимального наполнения манжеты. Это необходимо для создания баланса между герметизацией прямой кишки и безопасным давлением манжеты на стенки ее ампулярной части. Существует модификация такого устройства, содержащая встроенную автоматическую систему контроля, регулирующую степень наполнения манжеты индивидуально для каждого пациента. При достижении оптимальной степени наполнения манжеты происходит автоматическая блокировка введения жидкости в манжету. Безопасное отведение и герметизация жидкого стула, помимо снижения микробной обсемененности (в частности, *C.*

difficile), способствует уменьшению повреждений в перианальной области и снижению частоты развития пролежней.

■ Флекси-Сил Сигнал с визуальным индикатором оптимального наполнения манжеты – система изолированного отвода каловых масс при энтеропатии, формирующая закрытую схему прямая кишка – система для приема стула

Общим требованием ко всем расходным материалам медицинского назначения, так или иначе соприкасающимся с внутренней средой организма пациента, является стерильность. Показания, методика исполнения, возможные осложнения, сроки и объемы выполняемой манипуляции, тип и доза используемого при манипуляции антисептика обязательно отражаются в медицинской документации. Безусловно, огромное влияние оказывает наличие соответствующих современных расходных материалов, позволяющих осуществить качественное обеспечение медицинских услуг пациентам. И, конечно, одним из важнейших факторов является обеспечение достаточным количеством медицинского персонала. Например, было достоверно показано учащение развития катетер-ассоциированных инфекций при увеличении количества пациентов на одну медицинскую сестру в отделении [6]. Российские условия работы не всегда позволяют достичь приемлемого результата.

Итогом внедрения вышеизложенной концепции «изолированного пациента» и ее составляющих явилось значительное улучшение инфекционной обстановки в отделении. Давно известен факт, что предотвращение осложнений приводит не только к улучшению исходов заболеваний, но и к снижению сроков пребывания пациентов в ЛПУ и стоимости лечения. Разумная профилактика дешевле лечения!

По нашему мнению, меры увеличения эффективности контроля над внутрибольничной инфекцией лежат в нескольких основных моментах:

- во-первых, это повышение уровня медицинской помощи человеку, внедрение новых, перспективных технологий оперативных вмешательств и терапевтических воздействий, позволяющих повысить безопасность и сократить сроки нахождения пациента в лечебном учреждении;
- во-вторых, необходима разработка критериев эпидемиологического надзора за больными, относящимися к группам высокого риска;
- в-третьих, отслеживать пациентов со сформированным носительством внутрибольничных штаммов вне стационара;
- в-четвертых, необходимо построение образовательной системы для медицинского сообщества и пациентов, в рамках которой внутрибольничная инфекция рассматривается в качестве крайне опасного, но предотвращаемого осложнения.



Рисунок 2. Система отвода каловых масс



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

FlexiSealTM CONTROLTM

система для эффективного
отведения и герметизации
жидкого и полужидкого стула



Все под контролем!

Оптимизация
и стандартизация
ухода

Все под контролем!

Профилактика
пролежней

Все под контролем!

Автоматический
контроль
наполнения
манжеты

Все под контролем!

Инфекционный
контроль в ЛПУ

РУ № ФСЗ 2009/05459 от 25.11.09. Товар сертифицирован. Реклама.

ЗАО «КонваТек»,
115054, г. Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.1.
Тел.: +7 (495) 663-70-30 Факс: +7 (495) 748-78-94



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРОЛЕЖНИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Термин пролежень (decubitus), происходящий от латинского слова decumbere (лежать), в свете современных представлений не совсем корректен, поскольку дает основание считать, что пролежни образуются только при лежании пациента. Пролежни являются серьезным осложнением у больных с нарушенным питанием тканей не только под воздействием внешнего сдавления, но и в результате различных системных заболеваний.

Ключевые слова: пролежни, пролежневые язвы, эпителиальный слой, гидрогелевые повязки

На сегодняшний день установлено, что наиболее важными факторами, способствующими образованию пролежней, а впоследствии и пролежневых язв, являются: непрерывное давление, силы смещения, трение и влажность. Большую роль в развитии язв также играют ограниченная двигательная активность больных, недостаточное питание и уход, недержание мочи и кала. Кроме того, существенными факторами риска являются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, болезнь Паркинсона, параплегия и истощение. Из социальных факторов риска следует отметить: принадлежность к мужскому полу, возраст больных старше 70 лет и нехватка обслуживающего персонала в стационарах. Продолжительное воздействие непрерывного давления приводит к локальной ишемии тканей. В результате специальных исследований продемонстрировано, что непрерывное давление 70 мм рт. ст. в течение 2 часов вызывает необратимые изменения в тканях. В то же время при прекращении давления каждые 5 минут в тканях возникают минимальные изменения без каких-либо последствий. Мышечные волокна более чувствительны к ишемическому фактору, чем кожа. Изменения в ответ на давление развиваются прежде всего в мышечном слое над костным выступом. Впоследствии они распространяются по направлению к коже. Решающую роль в образовании язв играют силы смещения. При поднятом изголовье кровати, когда туловище больного сползает вниз, давление перемещается на крестец и глубокую фасцию. Силы смещения при этом приводят к натяжению и сгибанию сосудов, вызывая их тромбоз и повреждение кожи. Совокупное действие сил смещения и непрерывного давления может привести к развитию пролежневых язв и при низком внешнем давлении. Трение также играет важную роль, т. к. оно приводит к сдвиганию защитного внешнего рогового слоя кожи.

■ КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОЛЕЖНЕВЫХ ЯЗВ И ОЦЕНКА РИСКА ИХ ОБРАЗОВАНИЯ

В настоящее время известно множество классификаций пролежневых язв, принятых как отдельными авторами, так и

на больших медицинских форумах. В отечественной литературе и медицинской практике длительное время широко применялась классификация, предложенная В.П. Балич и О.Г. Коган. Она включает 5 стадий:

- поверхностный пролежень,
- глубокий пролежень,
- глубокий пролежень с боковыми карманами,
- глубокий пролежень с остеомиелитом подлежащих костей,
- пролежень рубца.

Данная классификация хотя и соответствует этапам клинического течения, однако она не отвечает всем вышеуказанным требованиям и не может быть руководством к определению тактики в лечении пролежневых язв.

■ В результате специальных исследований продемонстрировано, что непрерывное давление 70 мм рт. ст. в течение 2 часов вызывает необратимые изменения в тканях

Различают экзогенные и эндогенные пролежни. Пролежни могут быть поверхностными, вызванными местным раздражением кожи, и глубокими, когда происходят изменения в подлежащих тканях. Глубокие пролежни часто остаются незамеченными, пока не затронут верхних слоев кожи.

В развитии экзогенных пролежней главную роль играет фактор интенсивного длительного сдавливания мягких тканей. Различают наружные и внутренние экзогенные пролежни. Наружные пролежни чаще возникают в местах, где между кожей, подвергающейся давлению, и подлежащей костью нет мышц (например, в области затылка, лопаток, мыщелков бедра, локтевого отростка, крестца и др.). Как правило, такие пролежни наблюдаются у оперированных или травматологических больных, длительно находящихся в вынужденно-обездвиженном положении. Непосредственными причинами экзогенных пролежней являются неправильно наложенные гипсовые повязки или шины, неточно подогнанные протезы, корсеты и лечебные ортопедические аппараты, а также складки одежды и простыни, тугие повязки и др. Внутренние экзогенные пролежни образуются под жесткими дренажами, катетерами и др., длительно пребы-

вающими в ране, полости или органе. Эндогенные пролежни развиваются при выраженных нейротрофических расстройствах и нарушениях кровообращения. Условно выделяют смешанные и нейротрофические эндогенные пролежни. Смешанные пролежни встречаются у ослабленных истощенных больных, которые не в состоянии самостоятельно изменить положение тела или конечности. Длительная неподвижность приводит к нарушению микроциркуляции, ишемии кожи в области костных выступов и образованию пролежней.

Эндогенные нейротрофические пролежни возникают у больных с повреждением спинного мозга или крупных нервов, инсультом или опухолью головного мозга. В связи с нарушением иннервации развиваются резкие нейротрофические расстройства в тканях, в т. ч. в коже. Для образования нейротрофических пролежней оказывается достаточным массы собственной кожи над костными выступами (например, над верхними передними осями подвздошных костей, над реберными дугами и др.).

В динамике процессов при наружных пролежнях различают три стадии. Стадия циркуляторных расстройств (I стадия) характеризуется локальным побледнением кожи, которое сменяется синюшностью, ткани становятся отечными и холодными на ощупь. Затем появляются пузырьки, которые, сливаясь, приводят к отслойке эпидермиса.

В стадии некротических изменений и нагноения (II стадия) происходит некроз кожи и подлежащих тканей (клетчатки, фасции и др.). При экзогенных пролежнях чаще образуется сухой некроз, а при эндогенных пролежнях обычно развивается влажная гангрена с прогрессирующим некрозом окружающих тканей.

В стадии заживления (III стадия) при благоприятном развитии процесса рана очищается от некротических тканей, покрывается грануляциями с последующим рубцеванием или эпителизацией.

Клинические проявления пролежней развиваются на фоне основного, часто очень тяжелого заболевания и зависят от вида патогенной микрофлоры и характера некроза. Ранними признаками поверхностных пролежней является блестящая, покрасневшая кожа на участках тела, испытывающих давление. В I стадии отмечают слабую локальную болезненность и чувство онемения. При повреждении спинного мозга участки некроза могут появиться уже через 20–24 часа, в других случаях переход во II стадию процесса происходит медленнее. При развитии пролежней по типу сухого некроза состояние больного заметно не отягощается, т. е. интоксикация не выражена. Мумифицированный участок ограничивается демаркационной линией, т. е. сухой некроз не имеет тенденции к распространению. Иная клиническая картина наблюдается при развитии пролежней по типу влажного некроза. Из-под некротических тканей выделяется зловонная жидкость, в результате бурного размножения пиогенной и гнилостной флоры быстро распространяется гнойно-некротический процесс. Развившаяся декубитальная гангрена вызывает гнойно-резорбтивную лихорадку и выраженную

интоксикацию. Отмечаются подъем температуры тела до 39–40°, угнетение сознания, бред, озноб, поверхностное дыхание, тахикардия, снижение АД, увеличение печени и др. Тяжелейшая интоксикация сопровождается пиурией, протенирией, прогрессирующей диспротеинемией и анемией. В крови обнаруживается лейкоцитоз с нейтрофилезом, увеличение СОЭ. Пролежни нередко приводят к осложнениям. Наиболее серьезным из них является сепсис. Во многих случаях развивается гнилостная и анаэробная неклостридиальная инфекция мягких тканей (некротический целлюлит, некротический фасциит, некротический миозит). Возможны флегмона, абсцесс, гнойный тендовагинит, артрит, кортикальный остеомиелит и др.

■ **Непосредственными причинами экзогенных пролежней являются неправильно наложенные гипсовые повязки или шины, неточно подогнанные протезы, корсеты и лечебные ортопедические аппараты, а также складки одежды и простыни, тугие повязки и др.**

■ ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛЕЖНЕЙ

Лечение пролежней должно быть комплексным. Оно состоит из трех основных компонентов:

- 1) прекращения постоянного давления на область пролежней;
- 2) местного лечения;
- 3) лечения основного заболевания.

При изменении окраски кожи прекращают любое давление на этот участок путем изменения положения тела, подкладывания надувного резинового круга, кожу обрабатывают камфорным спиртом, обмывают холодной водой.

Пациенты с пролежневыми язвами в I стадии не нуждаются в хирургическом лечении, но наличие таких язв должно мобилизовать медицинский персонал на профилактику прогрессирования процесса. Необходимо при этом произвести повторную оценку состояния здоровья пациента, обращая особое внимание на выявление или исключение различных внешних и внутренних факторов риска развития пролежней. Главной задачей лечения на этой стадии является защита раны от инфекции и дальнейшего воздействия повреждающих факторов. Помимо специальных мер профилактики необходимо обязательное лечение любых сопутствующих заболеваний и синдромов, способствующих формированию пролежней различной локализации (сахарный диабет, окклюзионные заболевания артерий, адекватное обезболивание и коррекция водно-электролитного баланса).

Ведущим фактором в успешном консервативном лечении пролежней является устранение длительного непрерывного давления. Переворачивание пациента в кровати через каждые 2 часа может полностью предупредить образование пролежней, но это представляет большие трудности

сти из-за загруженности медицинского персонала. В связи с этим в настоящее время большое распространение получили средства, направленные на снижение силы давления, а также обеспечивающие его прерывность (пластиковые шины, специальные кровати, а также матрацы, подушки и прокладки, которые заполняются пеной, водой, гелем, воздухом или комбинацией этих материалов). Прерывность фактора давления с успехом обеспечивается системами с регулируемым давлением и вибрацией, которые уменьшают локальное давление на кожу. Местное лечение формирующейся пролежневой язвы включает тщательный туалет области измененной кожи. Гексахлорофен, хлоргексидин, повидон-йод – это препараты, нарушающие проницаемость клеточных мембран и подавляющие способность клеток противостоять инвазии бактерий. Иногда, убивая в ране лейкоциты, они создают благоприятные условия для развития микрофлоры. Поэтому при наличии чистой пролежневой язвы или воспаленной поверхности кожи туалет производят физиологическим раствором или препаратами, не обладающими ионообменными свойствами. После туалета при ненарушенной целостности кожи осуществляют тщательное просушивание ее поверхности и обработку средствами, улучшающими местное кровообращение.

С целью защиты воспаленной кожи от бактериального фактора накладывают приклеивающиеся полиуретановые пленочные повязки (прозрачные пленки), которые обеспечивают доступ кислорода из атмосферы в язву и испарение влаги с язвенной поверхности. Вместе с тем достаточно

маленькие поры повязки препятствуют попаданию в язву бактериальной флоры, а прозрачность повязки позволяет осуществлять визуальный контроль состояния кожи.

■ Пролежни нередко приводят к осложнениям. Наиболее серьезным из них является сепсис. Во многих случаях развивается гнилостная и анаэробная неклостридиальная инфекция мягких тканей (некротический целлюлит, некротический фасциит, некротический миозит)

II стадия является переходной и характеризуется небольшими по площади поверхностными кожными повреждениями. С точки зрения хирургического вмешательства при второй стадии достаточно ограничиться туалетом раны в условиях перевязочной. При этом удаляют эпидермис в местах образования пузырей, а также общее загрязнение. Участки кожи, лишенные эпидермиса, не следует обрабатывать ионообменными антисептиками, для закрытия измененных участков кожи применяются специальные повязки. Для заживления поверхностных повреждений кожи также могут быть использованы: – прозрачные приклеивающиеся пленочные повязки; вафельные гидроколлоидные или гидрогелевые повязки; полупроницаемые пенопластовые повязки. Следует отдавать предпочтение пенистым полупроницаемым повязкам, поскольку они отве-

Таблица. Тактика ведения пролежней

Стадии пролежней	Симптомы	Тактика медсестры при развитии пролежней
Первая стадия	Устойчивая гиперемия кожи, не проходящая после прекращения давления, кожные покровы не нарушены	Биоокклюзивные повязки с мазью Актовегин или мазью Бетадин Укладка на противопролежневый матрас, смена положения, уход, частое протирание одеколоном, водкой
Вторая стадия	Стойкая гиперемия кожи, отслойка эпидермиса, поверхностное нарушение целостности кожных покровов с распространением на подкожную клетчатку	1. Перед обработкой пролежня: дезодорирование раны при помощи салфеток с активированным углем или стерильным порошком гипса. 2. Воздушные фильтры для освежения воздуха. Промывание пролежня большим количеством физраствора, раствором хлорофиллипта или йодопионом
Третья стадия	Некроз кожных покровов вплоть до мышечного слоя с проникновением в мышцу, могут быть жидкие выделения из раны	1, 2. Лечение хирургическое: вскрытие полости с последующей дезинфекцией и удалением омертвевших тканей. Для удаления некротических тканей применять ферментативное очищение раны (ируксол). После некрэктомии применяют препараты, ускоряющие регенерацию тканей, ускоряющие обменные процессы и улучшающие микроциркуляцию – Актовегин (по назначению врача) в/в 250–500 мл (1 000–2 000 мг) или в/м 5 мл (200 мг) до 4-х недель, местно (Актовегин 20% гель, 5% мазь или 5% крем). Повязка на рану (для предупреждения инфекции): • в последние слои повязки можно помещать пластины с активированным углем; • можно использовать готовые повязки, содержащие хлорофилл; • по возможности закреплять повязку бумажной липкой лентой (она не так сильно стягивает, сдвигает слои тканей, легче снимается, позволяет коже дышать).
Четвертая стадия	Некроз всех мягких тканей, наличие полости, в которой видны сухожилия и/или кости	1, 2, 3. Хирургическая санация – радикальная некрэктомия, затем пересадка искусственной кожи или аутопластика расщепленным или цельным лоскутом кожи

чают всем требованиям лечения пролежневых язв. За язвой следует тщательно наблюдать до восстановления эпителиального слоя. В случае появления каких-либо признаков воспаления больному следует немедленно назначить антибактериальную терапию в сочетании с более частой сменой повязки.

III стадия характеризуется некротическим поражением кожи на всю глубину с вовлечением подкожной жировой клетчатки до фасции. Задачей лечения является удаление некроза хирургическим путем, очищение пролежневой язвы от гнойного экссудата и остатков некроза, абсорбция отделяемого и предохранение заживающей раны от высыхания.

Своевременная некрэктомия и вскрытие гнойных затеков и полостей позволяют быстрее очистить пролежень и уменьшить интоксикацию. Формирующийся при пролежнях влажный некроз не имеет отграничения и быстро распространяется на соседние, плохо кровоснабжающиеся ткани. В этих условиях ожидать самостоятельного отторжения некротических тканей ошибочно, поэтому целесообразно производить иссечение тканей до появления капиллярного кровотечения. Даже при внешней картине сухого некроза преобладает смешанная форма, когда под струпом выявляется влажный некроз и гнойное расплавление. При смешанных формах оптимальным методом является секвенциальная некрэктомия.

Основой дальнейшего лечения является санация образовавшейся пролежневой язвы в стадии воспаления с использованием местных антисептиков и других препаратов. Кроме антибактериальных препаратов для местного лечения пролежней (бактерицидные и фунгицидные средства), применяют:

- а) некролитические препараты (коллагеназа, дезоксирибонуклеаза, трипсин, химотрипсин, террилитин);
- б) дегидратирующие – гипертонические препараты;
- в) средства, улучшающие микроциркуляцию и функцию эндотелия (Актовегин, формы для в/в инъекции и формы для местного применения – Актовегин 20% гель, 5% крем и 5% мазь);
- г) противовоспалительные средства (дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон);
- д) стимуляторы репаративных процессов (Актовегин, метилурацил).

Комплексное применение этих препаратов с антибактериальной терапией позволяет добиться стабилизации состояния больного, купирования септического состояния и быстрого очищения язвы.

Особенно эффективны мази на водорастворимой основе (Актовегин 5% мазь), поскольку позволяют обеспечить выраженный дегидратационный эффект и положительно влияют на процессы заживления. При обильном отделяемом из язвы используют пенопластовые повязки, как и во II стадии. Для язв с минимальным отделяемым применяются гидрогелевые повязки (Актовегин 20% гель), которые позволяют реже перевязывать больных, меняя повязки 1 раз в 3–5 дней.

IV стадия характеризуется не только обширным поражением кожи и подкожной клетчатки, но и некрозом глубоких лежащих тканей: мышц, костей, сухожилий и суставных капсул. Задачей лечения в этой стадии после иссечения некроза является абсорбция отделяемого и правильное увлажнение заживающей язвы. Полное иссечение всех некротизированных тканей при хирургической обработке пролежневых язв невозможно и в ряде случаев нецелесообразно (не всегда удастся определить границы омертвления тканей). Особенно важно максимально сохранить жизнеспособные ткани в зоне сосудисто-нервных пучков и суставных сумок. Помимо применяемых в III стадии медикаментозных средств, при хирургической обработке и стимуляции процессов заживления используют различные методы физического воздействия. Для максимального снижения микробной обсемененности производят УЗ обработку язвы, воздействие УВЧ в тепловой дозе, фонофорез с антисептиками и электрофорез антибиотиков. С целью стимуляции репаративных процессов воздействуют на ткани низкоинтенсивным лазерным излучением, проводят дорсанализацию окружности пролежня, стимуляцию раневой поверхности постоянным током, грязевые аппликации и электроakupунктуру. Если размер глубокой пролежневой язвы при проводимом консервативном лечении в течение 2 недель не сокращается на 30%, следует рассматривать вопрос о повторной оценке состояния больного и об изменении первоначально принятой методики лечения.

■ Пациенты с пролежневыми язвами в I стадии не нуждаются в хирургическом лечении, но наличие таких язв должно мобилизовать медицинский персонал на профилактику прогрессирования процесса

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛЕЖНЕВЫХ ЯЗВ

Хирургическое лечение пролежневых язв определяется стадией и размерами пролежня. Неправильно проведенное хирургическое вмешательство может лишь увеличить площадь язвы. Поэтому чрезвычайно важной является предварительная оценка эффективности различных хирургических вмешательств в лечении пролежневых язв. Такая оценка позволяет избежать осложнений у большей части больных. Применяют различные способы неинвазивной и инвазивной оценок состояния кровообращения в коже при различном давлении извне. Одним из наиболее простых и эффективных методов является плетизмография кожного давления, определяющая величину кожного кровотока при различном давлении. При этом датчик кожного кровотока может быть установлен на любом участке кожи.

Оценка жизнеспособности тканей во время операции является удовлетворительным методом, однако лишена возможности количественной характеристики. Более эффективным методом является осмотр с лампой Wood через 10 мин после введения ампулы флюоресцеина.

Принципы хирургического лечения пролежней:

- 1) необходимо отсутствие острого инфекционного процесса вообще и в области пролежня в частности;
- 2) воспаление в области пролежня должно быть минимальным;
- 3) при хирургической операции больного следует располагать таким образом, чтобы натяжение при закрытии дефекта было максимальным;
- 4) все инфицированные участки пролежня, некротические, плохо васкуляризованная и рубцовая ткань должны быть иссечены;
- 5) резекция мягких тканей должна быть минимально достаточной с оставлением анатомически важных образований;
- 6) резекция кости применяется для удаления инфицированных участков и уменьшения натяжения кожи над выступающими отделами;
- 7) при наличии остеомиелита после удаления измененных костных тканей необходимо использовать дренажную систему с постоянным промыванием раны растворами антисептиков;
- 8) после иссечения пролежня при наличии большого тканевого дефекта он должен быть заполнен хорошо васкуляризованной тканью. Для этого лучше всего использовать мышечный лоскут;
- 9) при выкраивании лоскутов необходимо помнить о максимальном сохранении магистральных сосудов и сосудистых коллатералей;
- 10) натяжение кожи в области иссечения пролежня должно быть минимальным;
- 11) область швов не должна находиться над выступающими костными образованиями;
- 12) в послеоперационном периоде не следует допускать скопления жидкости под лоскутом;
- 13) некроз лоскутов можно предотвратить путем правильного положения больного и используя специальные кровати;
- 14) во время операции и в раннем послеоперационном периоде должны быть использованы антибиотики;
- 15) швы необходимо держать до полного заживления раны – не меньше 14–15 дней.

Вопрос о стерильности пролежня является дискуссионным. По данным А.В. Баскова (2001), все без исключения пролежни инфицированы. Наиболее часто высеваются с поверхности пролежневых язв *Proteus* и *Staphylococcus aureus*. Более уместно в этом плане судить не об инфицированности язв, а о признаках острого воспалительного процесса.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

К ранним осложнениям относят:

- 1) скопление жидкости под кожным лоскутом,
- 2) несостоятельность швов,
- 3) образование краевого некроза лоскута,
- 4) нагноение раны и кровотечение.

К поздним – образование свища с формированием полости и рецидив пролежня. Последние являются результатом недостаточно эффективной или неудавшейся по различным причинам операции.

Если ранние осложнения проявляются сразу и, как правило, ликвидируются в результате дополнительных терапевтических мер воздействия в течение 1–2 месяцев, то «поздние» – являются продолжением ранних осложнений, не поддающихся лечению. Скопление жидкости чаще всего возникает под перемещенным лоскутом при недостаточном оттоке промывных вод или экссудата в результате неполноценного дренирования пространства под перемещенным лоскутом. Промывание дренажа и периодические пункции после удаления дренажа приводят к ликвидации данного скопления. Кровотечение при закрытии пролежневых язв возникает достаточно редко. Гемостаз предпочтительно проводить методом электрокоагуляции. При перевязке

**■ Особенно эффективны
мази на водорастворимой основе
(Актовегин 5% мазь), поскольку позволяют
обеспечить выраженный дегидратационный
эффект и положительно влияют
на процессы заживления**

сосудов используется только рассасывающийся шовный материал, т. к. использование нерассасывающегося материала приводит к формированию лигатурных свищей. Высокий риск дальнейшего нагноения раны представляет тампонада подлоскутного пространства кровяным сгустком. Для профилактики нагноения необходимы: бережное отношение к тканям во время операции, тщательная некрэктомия, использование для гемостаза электрокоагуляции и широкое использование резервных антисептиков как во время операции, так и после нее. Несостоятельность швов возникает в результате чрезмерного натяжения краев раны. Профилактика основана на применении специальных швов, уменьшающих риск прорезывания тканей, достаточной мобилизации краев раны, резекции костных выступов в зоне пролежневой язвы и применении препаратов, уменьшающих спазм мышц. Некроз кожного лоскута развивается при пластике пролежня перемещенным лоскутом в результате нарушения его кровоснабжения. Чаще возникает небольшой по протяженности краевой некроз. Профилактика краевого некроза перемещенного лоскута – использование в послеоперационном периоде препаратов, улучшающих процессы микроциркуляции.

Наиболее эффективным препаратом, улучшающим трофику тканей и способствующим приживлению кожных лоскутов и заживлению пролежней, является в/в введение Актовегина р-р для инфузий 250–500 мл (1 000 мг–2 000 мг) или в/м 5 мл Актовегина (200 мг) в течение 30 суток до и после операции.



АКТОВЕГИН®

стимулятор
регенерации тканей

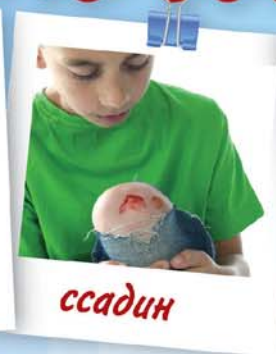
для лечения



царапин



ожогов



ссадин



ран



- Способствует заживлению поверхностных повреждений кожи, таких как ссадины, царапины, ожоги, раны, пролежни, и другие¹
- Гель, крем и мазь могут применяться у всей семьи независимо от пола и возраста¹
- Компактная упаковка и длительный срок годности удобны и практичны для туристической аптечки

1. Полная инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин®.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин® (крем, гель, мазь)

Регистрационные номера: ПН 14635/05 от 17.03.2008, ПН 14635/07 от 17.03.2008, ПН 14635/06 от 29.02.2008. Торговое название Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Формы выпуска:** крем для наружного применения – в 100 г крема 5 мл активного вещества (0,2 г сухой массы); гель для наружного применения – в 100 г геля 20 мл активного вещества (0,8 г сухой массы); мазь для наружного применения – в 100 г мази 5 мл активного вещества (0,2 г сухой массы). **Показания:** раны и воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек, такие, как: ожоги, в том числе солнечные, порезы кожи, ссадины, царапины. С целью улучшения регенерации ткани после ожогов, в том числе после ожога кипящей жидкостью или паром. Язвы варикозного происхождения или другие мокнущие язвы. Для профилактики и лечения пролежней. Для профилактики и лечения реакций со стороны кожи и слизистых, обусловленных воздействием радиации. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Применение при беременности и лактации:** допускается. **Побочное действие:** обычно препарат переносится хорошо. В начале лечения препаратом Актовегин® 20% гель могут возникнуть местные болевые ощущения, связанные с местным отеком тканей. Однако это не является свидетельством непереносимости препарата. В случае если болевые ощущения сохраняются, следует обратиться к врачу. У пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности, в редких случаях могут развиваться аллергические реакции. **Способ применения и дозы:** язвы, раны и воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек: первоначально проводят терапию Актовегином 20% в формате геля, который наносится тонким слоем на пораженные участки несколько раз в день. Для очищения язвенных поверхностей наносится толстый слой геля и закрывается компрессом с 5% мазью Актовегин® или марлевой повязкой, пропитанной мазью. В дальнейшем лечение следует продолжить Актовегином 5% в форме крема. Крем наносится тонким слоем, курс лечения составляет не менее 12 дней и продолжается на протяжении всего периода активной регенерации. Кратность применения – не менее 2 раз в день. В качестве последнего звена при «трехступенчатом лечении» используется 5% мазь. **Профилактика пролежней:** Актовегин® 5% крем или 5% мазь втирают в кожу в зонах повышенного риска. **Профилактика возникновения радиационных поражений:** Актовегин® 5% крем или 5% мазь наносят непосредственно после радиационной терапии в интервалах между сеансами. В случае отсутствия или недостаточности эффекта от применения Актовегина следует обратиться к врачу. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Дата выпуска рекламы: июнь 2013 г. На правах рекламы.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Савчаева, дом 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25, www.actovegin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



С.В. МИНАЕВ, д.м.н., профессор, завкафедрой детской хирургии с курсом ПДО, Ставропольский государственный медицинский университет
Ю.И. СТЕРНИН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет, Санкт-Петербург

РОЛЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ В РАЗРЕШЕНИИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Благоприятный клинический исход любого хирургического заболевания зависит не только от адекватно проведенного оперативного вмешательства, но и от последующего ведения больного, обеспечивающего адекватное течение репаративных процессов. Любое оперативное вмешательство может осложниться развитием местных и общих осложнений в послеоперационном периоде. Этому способствуют различные факторы риска, такие как: длительность, травматичность и характер оперативного вмешательства, состояния пациента и сопутствующие заболевания. Поэтому чрезвычайно важной является разработка мероприятий, направленных не только на лечение патологических состояний послеоперационного периода, но и на профилактику их развития.

Ключевые слова: послеоперационный период, патологические состояния, протеолитические ферменты, энзимные препараты

Наиболее подходящими для решения данной задачи являются препараты, обладающие способностью уменьшать выраженность воспалительной реакции, ускорять и оптимизировать репаративные процессы и одновременно безопасные для пациента.

Во второй половине XX в. возлагались большие надежды на использование протеолитических ферментов (папаина, трипсина, химотрипсина и др.) в хирургической практике [28]. Академик И.В. Давыдовский отводил ферментам значимое место в репаративных процессах, отмечая, что «управление процессами репарации возможно лишь ферментативным путем».

Однако местное применение энзимов было ограничено рядом проблем [41]: вымывание фермента из раны экссудатом; инактивация воспалительными тканевыми ферментами и энзимами микроорганизмов; уменьшение активности ферментов из-за закисления среды в ране; узкий спектр активности моноферментных препаратов, большая частота местных реакций, аллергии и т. п.

Исследование протеолитических ферментов привело к созданию препаратов, способных оказывать системное воздействие при пероральном применении, и разработке принципиально нового метода использования ферментов – системной энзимотерапии (СЭТ).

В настоящее время в хирургической практике для оптимизации течения раневого процесса и профилактики послеоперационных осложнений используется препарат Флогэнзим (Mucos Pharma, Германия), представляющий собой целенаправленно составленную смесь гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. В состав Флогэнзима входят активные ингредиенты: бромелаин 450 Е.П. – Ед., трипсин – 1440 Е.П. – Ед., рутин (рутозид) – 100 мг.

Проведенные исследования показали, что энзимные препараты (в т. ч. и Флогэнзим) обладают противовоспалительным, противоотечным, вторично-анальгезирующим, фибринолитическим, антиагрегантным и иммуномодулирующим эффектами. Благодаря чему данные препараты нашли широкое применение в лечении хирургических больных и послеоперационной реабилитации [26, 28, 29, 40, 41].

Таблетки лекарственного препарата Флогэнзим, покрытые кислотоустойчивой оболочкой, транзиторно проходят верхние отделы желудочно-кишечного тракта, и энзимы, входящие в его состав, всасываются в тонком кишечнике путем резорбции (эндоцитоз, пиноцитоз) интактных молекул [9, 10, 14, 15, 19]. Протеазы препарата связываются с транспортными белками крови, наибольшее значение из которых отводится альфа-2-макроглобулину ($\alpha 2$ -М). $\alpha 2$ -М образует обратимый комплекс протеаза-антипротеаза, маскируя антигенные детерминанты экзогенных ферментов препарата, что предотвращает аллергические реакции на его компоненты. Образование активного комплекса протеаза-антипротеаза позволяет перемещать протеолитические энзимы по сосудистому руслу к очагу воспаления и к месту оперативного вмешательства. Кроме того, комплекс $\alpha 2$ -М удерживает и замедляет выведение протеолитических энзимов препарата из организма, а также увеличивает время их циркуляции в сосудистом русле и, следовательно, терапевтический эффект [1, 3, 6, 16, 20, 14, 43].

Экзогенные энзимы, входящие в состав Флогэнзима, участвуют практически во всех процессах саногенеза, воспаления и иммунных реакциях, являясь биологическими катализаторами и регуляторами физиологических и патофизиологических процессов в организме.

В результате образования комплекса с энзимами $\alpha 2$ -М переходит в активную (быструю) форму, которая выполняет функцию внеклеточного регулятора провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их перенос и клиренс [14, 23]. Кроме того, нормализует соотношение уровня

провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), а также регулирует уровень иммуноглобулинов и антител крови [9, 10, 12, 13].

Снижение концентрации цитокинов протеазами обеспечивает предотвращение чрезмерной активации адгезивных молекул на клетках, приводя в конечном счете к отсутствию хронизации воспалительного процесса [7, 13].

Действие основных цитокинов не ограничено ближайшим тканевым окружением (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), приводя к возникновению общей воспалительной реакции организма, которая проявляется выходом большого количества лейкоцитов из костного мозга, в синтезе белков острой фазы – С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и некоторых составляющих комплемента. В ряде работ отмечено, что пероральные протеолитические ферменты значительно снижают уровень СРБ и фибриногена, а также выраженность лихорадки и астенического синдрома [31, 38, 42].

Еще одним свойством протеолитических ферментов является их способность удалять из циркуляции воспалительные цитокины, что способствует уменьшению длительности активации эндотелия, а также снижению концентрации фибриногена с брадикинином и повышению концентрации плазминогена [10, 28]. Кроме того, ферменты ингибируют антиплазмин, снижают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают гиперактивацию тромбоцитов, стимулируют фибринолиз, а также расщепляют депозиты фибрина. Соответственно снижается вязкость крови и улучшается ее текучесть [4, 10, 11, 25, 28]. Вместе с тем следует отметить, что рутин, входящий в состав препарата Флогэнзим, нормализует проницаемость сосудистой стенки, снижая выраженность отека, а также препятствует экстравазации плазмы и форменных элементов крови [29].

Попадая в очаг воспаления и раны, протеолитические ферменты расщепляют (гидролизуют) поврежденные белки, ткани и элиминируют клеточные отломки (детрит), способствуя ускорению очищения и заживления раны [26, 38].

Все эффекты препарата СЭТ способствуют стимуляции процессов заживления и репарации, предупреждению развития трофических нарушений [10].

Следует отметить, что ферменты оказывают вторично-анальгетическое действие: непосредственно – путем прямого протеолиза медиаторов воспаления; опосредо-

Таблица. Показания к применению Вобэнзима в хирургической практике

Показания к применению	Флогэнзим	
	Дозировка	Длительность курса (недели)
Профилактика развития гипертрофических и келоидных рубцов	3 табл. 3 раза в день	4
Профилактика инфицирования послеоперационных ран	3 табл. 3 раза в день	2
Модуляция раневого процесса (уменьшение экссудации, очищение и ускорение пролиферации, активация грануляций)	3 табл. 3 раза в день	2
Профилактика тромбообразования и улучшение реологических свойств крови	2 табл. 3 раза в день	3–4 повторить курс 3–4 раза в год
Разрешение воспалительных и инфильтративных процессов в тканях	3 табл. 3 раза в день	2
Лимфостаз и лимфедема	2–3 табл. 3 раза в день	4–6 и более
Посттромботическая болезнь и острые тромбозы	2 табл. 3 раза в день	4–6 и более
Профилактика тромбозов и осложнений при длительной иммобилизации	2 табл. 3 раза в день	Весь период иммобилизации
Диабетическая ангиопатия и другие ангиопатии	2 табл. 3 раза в день	2–4

ПОСЛЕ
ТРАВМ и ОПЕРАЦИЙ
УСКОРЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ
БОЛЬНЫХ

Флогэнзим[®]
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

ТРАВМЫ



ОПЕРАЦИИ



- 1 Расщепляет и удаляет поврежденные ткани
- 2 Ускоряет заживление ранений и травм
- 3 Уменьшает воспаление и ускоряет рассасывание гематом и отеков
- 4 Улучшает микроциркуляцию и лимфодренаж тканей
- 5 Снижает риск тромбозов, развитие спаечной болезни и келоидного рубца

НЕОСПОРИМЫХ **5** ПРЕИМУЩЕСТВ

Рег. номер: ПН012753/01 от 23.04.2012 РЕКЛАМА



СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

РЕКОМЕНДАЦИИ:

Препарат принимать со 2-го дня после операции курсом 2 недели по 3 таб. 3 раза в день за 30 мин. до еды, запивая водой.

ФИБРИНОЛИТИК • АНТИАГРЕГАНТ • ТРОМБОЛИТИК

ЭНЗИМЫ – УСКОРЯЮТ ЗАЖИВЛЕНИЕ



С.-Петербург (812) 406-7540
Москва (495) 231-2731

mucos.ru

ванно – путем оптимизации воспалительного процесса за счет уменьшения онкотического давления и отека тканей и сдавления нервных окончаний, а также устранения ишемии за счет нормализации микроциркуляции [10, 39].

Наряду с эндогенными факторами, отвечающими за течение раневого процесса, не следует забывать и о микробной контаминации раны. Микроорганизмы содержат и продуцируют токсины, которые повышают их способность к инвазии, повреждению тканей и выживанию в организме. При этом большая часть грам-отрицательных бактерий имеют эндотоксин, стимулирующий выработку провоспалительных цитокинов. Протеиназы не только регулируют оптимальное соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, но способны модулировать функции иммунцитов – моноцитов/макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов, а также повышают их фагоцитарную и цитотоксическую активность, стимулировать интерферогенез, оказывая многосторонний иммуномодулирующий эффект, что играет немаловажную роль в профилактике развития раневой инфекции в области хирургического вмешательства [26, 29, 32, 38, 41].

Влияние и регуляция протеолитическими энзимами заключительного процесса саногенеза – фиброобразования – также привлекло в последние годы интерес исследователей [5, 21]. Эндогенные и экзогенные энзимы играют решающую роль в созревании соединительной ткани. Фиброз и развитие гипертрофических рубцов является результатом нарушения баланса между образованием и деградацией соединительной ткани [21, 22, 24]. Определение уровня факторов ангиогенеза в плазме крови (VEGF, TGF-beta 1, PDGF-AB and TIMP-1) позволяет прогнозировать развитие спаек в брюшной полости [17, 18, 33, 35].

Протеолитические ферменты через активацию антипротеаз снижают уровни трансформирующего фактора роста β , эндотелиального и тромбоцитарного фактора роста, дисбаланс которых приводит к избыточному рубцеванию. Энзимы оказывают регуляторное воздействие на синхронизацию процессов образования базальной мембраны (ламинина) и экспрессии факторов ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и ряда других факторов). Таким образом, гидролитические ферменты способствуют предупреждению образования патологического

образования фиброзной ткани (гипертрофические и келоидные рубцы) и развитию спаечной болезни после оперативных вмешательств на брюшной полости [2, 8, 17, 18, 27, 35, 36].

Способность энзимов увеличивать концентрацию антибиотиков в очаге воспаления и повышать эффективность антибактериальной терапии известна уже давно. При этом не только снижается продолжительность лечения, но и снижается частота нежелательных эффектов, в частности дисбиоза кишечника [30, 38, 40, 41].

Исходя из свойств препарата Флогэнзим и накопленного опыта его клинического применения ферментов, определены следующие профилактические и лечебные показания в хирургической практике [29, 41]:

В послеоперационном периоде препарат Флогэнзим назначается со 2–3-х суток. В случае полостных операций прием Флогэнзима начинают с момента восстановления перистальтики кишечника.

Хорошая переносимость лекарственного препарата Флогэнзим и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном мониторинговании показателей системы гемостаза дают возможность продолжать начатые в стационаре курсы СЭТ в амбулаторных условиях под наблюдением специалистов поликлиники. Кроме того, в амбулаторных условиях следует проводить повторные лечебные и профилактические курсы СЭТ больным с хронической патологией, а также по показаниям назначать Флогэнзим больным, не нуждающимся в стационарном лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиологическая обоснованность применения метода системной энзимотерапии обеспечивает его эффективность и многопрофильность действия с целенаправленным влиянием на патологический процесс. Удобство применения и хорошая переносимость лекарственного препарата Флогэнзим позволяют рекомендовать его в комплексе лечения хирургической инфекции, а также для профилактики развития осложнений после проведенного операционного вмешательства.

Таким образом, использование Флогэнзима в хирургической практике открывает широкие перспективы физиологической регуляции процессов саногенеза, воспаления и развития соединительной ткани.



ЛИТЕРАТУРА

- Bohe M., Borgstrom A., Gennel S., Ohlsson K. Fate of intravenously injected trypsin in dog with special reference to the existence of an enteropancreatic circulation. / Digestion 29: 158, 1984
- Branscheid D. «Pre- and postoperative enzyme therapy to reduce oedema and haematoma in patients with thoracotomy: a study of efficacy and safety» Phlogenzym-Systemische Enzymtherapie bei Weichteilrheumatismus und bei entzündlich aktivierten degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Bericht für teilnehmenden Ärzte) (2001).
- Debanne M.T., Bell R., Dolovich J. Uptake proteinase- α 2-macroglobulin complexes by macrophages / Biochim. Biophys. Acta 411: 474, 1990.
- Eim J. LAVH by electrocoagulation, post-operative period and systemic enzyme therapy // World congress of gynaecologic endoscopy. - Rome, Italy, June 18-22, 1997
- Gharraee-Kermani M., Phan S.H. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. Curr Pharm Des. 2001 Jul; 7(11): 1083-103;

Полный список литературы (43 источника) вы можете запросить в редакции.

Г.Р. КАСПРАНСКАЯ, к.м.н., А.С. ЛОПАТИН, д.м.н., профессор, кафедра болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛИТ:

РАЗНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Согласно общепринятому в российской литературе определению, хронический тонзиллит (ХТ) — это общее инфекционное заболевание с локализацией хронического очага инфекции в небных миндалинах и периодическими обострениями в виде ангин (В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, 2001).

Ключевые слова: инфекционные заболевания, заболевания глотки, миндалины, тонзиллит

При работе с MeSH (MEdicall Subject Headings, контролируемый словарь медицинских терминов) в PubMed нозология «тонзиллит», наряду с назофарингитом и ретрофарингеальным абсцессом, входит в понятие «фарингит», которое объединяет группу воспалительных заболеваний глотки. Для тонзиллита (острый – acute, хронический – chronic, рецидивирующий – recurrent) дается следующая расшифровка: воспаление миндалин, преимущественно небных, в основном бактериального генеза.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Предложено большое количество различных классификаций данного заболевания. В России чаще используют классификацию Б.С. Преображенского, модифицированную В.Т. Пальчуном, и классификацию И.Б. Солдатова (1997) (В.Т. Пальчун, 1977; В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, 2001). Первая из упомянутых классификаций выделяет простую и токсико-аллергическую формы ХТ (I и II степени). Простая форма характеризуется только местными признаками: наличием жидкого гноя и/или казеозно-гнойных пробок, стойкой гиперемией краев небно-язычных дужек, отеком верхних отделов небных дужек, сращением и спайками миндалин с дужками и треугольной складкой, увеличением и болезненностью при пальпации регионарных лимфатических узлов. К признакам токсико-аллергической формы I степени (ТАФ I), помимо наличия местных признаков, относят субфебрильную температуру, признаки тонзиллогенной интоксикации (слабость, быстрая утомляемость, пониженная работоспособность), периодические боли в суставах, функциональные нарушения в виде периодических болей в сердце. К признакам токсико-аллергической формы II степени (ТАФ II), помимо перечисленных местных и общих признаков, относят следующие показатели: длительная субфебрильная температура, нарушения сердечной деятельности, регистрируемые на ЭКГ, наличие местных и общих (метатонзиллярных) заболеваний, имеющих единые с ХТ этиологические патогенетические факторы (В.Т. Пальчун, 1977; В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, 2001).

Более удобная в практическом плане классификация И.Б. Солдатова делит ХТ на компенсированную и декомпенсированную формы. В первом случае имеются лишь местные

признаки хронического воспаления миндалин, во втором – помимо местных признаков отмечаются явления декомпенсации в виде паратонзиллитов, паратонзиллярных абсцессов, частых повторных обострений (ангин), а также различных метатонзиллярных заболеваний (эндо-, мио-, перикардит, полиартрит, гломерулонефрит и др.).

В соответствии с МКБ-10 имеется только одна форма, соответствующая хроническому воспалению в небных миндалинах, – хронический тонзиллит. За рубежом отсутствуют такие понятия, как «компенсированный», «декомпенсированный» или «простой» и «токсико-аллергический» ХТ. В иностранной литературе используют термины «острый тонзиллит» (acute tonsillitis), «хронический тонзиллит» (chronic tonsillitis) и «рецидивирующий тонзиллит» (recurrent tonsillitis) (M.J. Burton, P.P. Glasziou, 2009).

■ В районах с экстремально высоким уровнем загрязнения окружающей среды заболеваемость ХТ в 2,1 раза выше по сравнению с районами с относительно благоприятной экологической ситуацией

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на постоянное совершенствование различных методов лечения, будто бы повышающих эффективность лечения ХТ, данная патология продолжает занимать ведущее место в структуре заболеваний глотки (К.С. Зырянова и соавт., 2006). ХТ страдает от 4 до 31% населения (К.С. Шахметова, 2004), при этом отмечен прогрессивный рост хронической патологии миндалин в 1,5–1,8 раза по сравнению с 1970-ми гг., при этом в районах с экстремально высоким уровнем загрязнения окружающей среды заболеваемость ХТ в 2,1 раза выше по сравнению с районами с относительно благоприятной экологической ситуацией. Одновременно увеличивается и частота местных гнойно-воспалительных тонзиллогенных осложнений (В.Р. Чистякова, 2012). Так, несмотря на «успехи» в лечении ХТ, число паратонзиллярных абсцессов за последние 10 лет увеличилось на 18% (J. Powell, J.A. Wilson, 2012), а P. Kasenömm et al. (2005) выявили ревматическое поражение сердца у 11,3% наблюдаемых ими пациентов с ХТ. В первую очередь это связано со снижением хирургической активности (Э.А. Цветков и соавт., 2003; Р.Б. Хамзалиева, 2007; В.Р. Чистякова, 2012). Так, если в 1970–1980-е гг. тонзиллэктомии

(ТЭ) составляли до 73% от всех проводимых ЛОР-хирургами операций, то в последнее время эта цифра снизилась до 10% (К.С. Шахметова, 2004).

Определенную роль при этом играет недостаточная активность в выявлении кандидатов для оперативного лечения. Интересные данные приводят P. Kasenömm et al. (2005): авторы обследовали 62 пациента с ХТ – кандидатов на двустороннюю ТЭ. Ни в одном случае при посеве не был высеян β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), однако при проведении исследования методом ПЦР он был выявлен у 1/3 пациентов.

■ ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При оценке клинических проявлений заболевания важно отметить, что ни один из существующих критериев ХТ не позволяет однозначно установить диагноз. Часто при сборе анамнеза пациенты могут указывать на частые ангины, однако это стоит трактовать с осторожностью, т. к. многие пациенты склонны называть любую боль в горле ангиной. Отсутствие в анамнезе ангин не говорит об отсутствии ХТ. По данным Я.Б. Збышко (2007), безангинная форма наблюдается у 8,5% больных ХТ, зато Г.С. Мальцева (2011) приводит противоположные данные – безангинная форма встречается у 79,2% пациентов. Не была установлена корреляция между частотой обострений в год и длительностью самого заболевания (P. Kasenömm et al., 2005).

Пациенты с ХТ могут предъявлять самые различные жалобы: дискомфорт в глотке (82–97,6%), неприятный запах изо рта (75,3–88%), наличие пробок и жидкого гноя в лакунах небных миндалин (77,4–83,7%), регионарный лимфаденит (61,9%), боль в суставах (30%), субфебрильная температура (18%), боль в сердце (8%) (А.В. Дьяконов, Ю.М. Райгородский, 2006; Я.Б. Збышко, 2007; М.И. Плиева и Э.Т. Гаппоева, 2008).

■ ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

В России при решении вопроса о необходимом лечении всегда руководствуются классификацией ХТ. Декомпенсированная форма ХТ (по классификации И.Б. Солдатов) и ХТ ТАФ II (по классификации Б.С. Преображенского и В.Т. Пальчуна) являются абсолютным показанием для ТЭ. При ТАФ I допускается проведение пробных курсов консервативного лечения, но при неэффективности трех таких курсов производят двустороннюю ТЭ. Компенсированная форма (или простая форма, по Б.С. Преображенскому и В.Т. Пальчуну) лечится консервативно, однако неэффективность трех курсов также является показанием к оперативному вмешательству.

Хотя в США и Западной Европе нет единого мнения по поводу показаний к хирургическому лечению ХТ, большинство оториноларингологов в основном ориентируются на частоту ангин или обострений. Так, P. Kasenömm et al. (2005), ссылаясь на Американскую академию оториноларингологов, указывают, что пациенты с тремя эпизодами обострений в

год могут рассматриваться как кандидаты для ТЭ, обострения четыре раза в год и чаще являются абсолютным показанием для удаления небных миндалин. А.Н. Messner (2005), также ссылаясь на тот же источник, указывает, что наряду с рецидивирующими тонзиллитами показанием для хирургического лечения ХТ могут служить наличие паратонзиллярного абсцесса, а также неприятный привкус и запах изо рта, связанные с ХТ и не поддающиеся консервативному лечению. Наряду с этим показанием для двусторонней ТЭ являются: снижение качества жизни из-за сопряженных с ХТ заболеваний, негативное влияние заболевания на общее самочувствие, снижение трудоспособности, связанное с ХТ, носительство БГСА, а также повышение сывороточных концентраций антител к этому микроорганизму (S. Mui et al., 1998; N. Bhattacharyya et al., 2001).

■ Классическим способом консервативного лечения ХТ является промывание лакун небных миндалин антисептическим раствором

В Великобритании наиболее часто руководствуются положениями Scottish Intercollegiate Guidance Network (SIGN, 1999). В нем указывается, что при определении показаний к оперативному лечению при рецидивирующем тонзиллите должны учитываться все нижеперечисленные признаки: пять и более эпизодов боли в горле, связанные с ХТ, длительность заболевания не менее года, влияние заболевания на повседневную активность (N. Munir, R. Clarke, 2009). В некоторых работах предлагается использовать показатель «индекса тонзиллита» (index of tonsillitis, IT), который высчитывается путем умножения количества лет в анамнезе ХТ на частоту ангин в год: $IT \geq 36$ является показанием для двусторонней ТЭ (K. Fujihara et al., 2003; P. Kasenömm et al., 2005).

Пока также нет и единого мнения по поводу показаний к абсцесстонзиллэктомии (АТЭ) в остром периоде. В ряде работ указывается, что АТЭ считается методом выбора при лечении паратонзиллярного абсцесса (D. Schroeder et al., 2005; K. Jacobs et al., 2010). Другие считают, что паратонзиллярный абсцесс сам по себе не является показанием для ТЭ, за исключением тех случаев, когда он не может быть дренирован другим способом (M. Wolfensberger, M.T. Mund, 2004). W. Khayr, J. Taerke (2005) вполне обоснованно указывают, что у пациентов с 2–3 эпизодами обострения ХТ в год и паратонзиллярным абсцессом в анамнезе высока вероятность рецидива абсцесса и им показана ТЭ. Того же мнения придерживаются и в нашей стране. К преимуществам АТЭ относят возможность полного опорожнения гнойника, быстрое купирование симптомов заболевания, профилактику генерализации инфекции. Выполнение АТЭ исключает необходимость повторных пункций, неоднократных разведений краев разреза и дренирований, что особенно важно у детей (S. Sharaff et al., 2001). Следовательно, наличие паратонзиллярного абсцесса у ребенка может быть показанием к проведению АТЭ.

■ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛИТА

Классическим способом консервативного лечения ХТ является промывание лакун небных миндалин антисептическим раствором. Эффект достигается за счет механического вымывания содержимого лакун и антимикробного воздействия. Обычно за курс проводят 7–10 процедур. Лучшего результата удастся достичь при сочетании курса промываний лакун небных миндалин с физиотерапевтическими методами лечения. Критериями эффективности лечения являются отсутствие патологического содержимого в лакунах небных миндалин и прекращение обострений заболевания (ангин).

При наличии показаний к хирургическому лечению проводят экстракапсулярную ТЭ, которая подразумевает полное удаление ткани небной миндалины вместе с капсулой. За рубежом такие операции всегда проводят под общей анестезией. В России ТЭ по-прежнему чаще выполняют под местной анестезией. Связано это с большим потоком больных, недостаточной пропускной способностью операционных и нежеланием пациентов (или родителей) оперироваться под наркозом (Э.А. Цветков и соавт., 2003).

■ Рутинное использование антибиотиков в послеоперационном периоде может вести к культивированию антибиотикорезистентных штаммов бактерий

В большинстве стационаров ТЭ выполняют стандартным способом с использованием обычного инструментария (англ. cold steel). За последние годы, помимо этого, получили распространение ТЭ с использованием моно- и биполярного каутера (электрический ток высокой частоты), гармонический скальпель (высокочастотные ультразвуковые колебания), холодноплазменный коблатор (преобразование радиочастотной энергии в ионную диссоциацию) и др. Указанные методы, помимо различий в параметрах физического воздействия, характеризуются определенными особенностями в течение послеоперационного периода, в частности, по частоте послеоперационных кровотечений.

Кровотечение является наиболее частым осложнением ТЭ. Оно может возникнуть во время операции (интраоперационное), в течение первых 24 ч после операции (первичное) или в сроки более 24 ч (вторичное).

Проведенное в Великобритании национальное исследование, в которое был включен 33 921 пациент (National Prospective Tonsillectomy Audit), приводит данные о частоте кровотечений при использовании различных методов ТЭ. Суммарные цифры по частоте первичных и вторичных кровотечений выглядят следующим образом:

1. Стандартная инструментальная операция (cold steel) с лигированием кровоточащих сосудов/тампонированием миндаликовых ниш – 0,8%.
2. Стандартная инструментальная операция с биполярной/монополярной коагуляцией только в целях гемостаза – по 0,5%.

3. Биполярный диатермальный каутер – 0,4%.
4. Монополярный диатермальный каутер – 1,1%.
5. Холодноплазменная коблация – 1%.

Частота вторичных кровотечений в зависимости от метода:

1. Стандартная инструментальная операция с лигированием кровоточащих сосудов/тампонированием миндаликовых ниш – 1%.
2. Стандартная инструментальная операция с коагуляцией только кровоточащих сосудов: при монополярной – 2,4%, при биполярной – 2,3%.
3. Холодноплазменная коблация – 3,6%.
4. Диатермальный каутер: монополярный – 5,5%, биполярный – 4,3%.

В конкретных странах существуют различия в предпочтительном использовании того или иного метода ТЭ и ведении послеоперационного периода. Так, в США наиболее часто используют моно- и биполярный каутер, гармонический скальпель и стандартную инструментальную cold steel ТЭ (А.Н. Messner, 2005). Р. Krishna et al. (2004) провели опрос среди 418 оториноларингологов США об их тактике при выполнении ТЭ у детей и ведении послеоперационного периода. Большинство респондентов (67%) отметили, что применяют периоперационно глюкокортикостероиды (в основном дексаметазон). При этом выявлена достоверная связь ($p < 0,001$) между количеством лет врачебной практики и использованием глюкокортикостероидов: те, кто не использовал эти препараты, имели опыт работы более 20 лет ($n = 73$). Наиболее частыми поводами для назначения глюкокортикостероидов были: снижение интенсивности боли после операции ($n = 92$), тошноты ($n = 64$) и уменьшение отека тканей глотки ($n = 55$). Подавляющему числу опрошенных (78,9%), кроме того, назначали в послеоперационном периоде системные антибиотики. Обоснованием для этого респонденты считали: уменьшение болевого синдрома, возможность более быстрого возврата к обычному режиму питания, уменьшение воспалительных явлений и сокращение сроков заживления. Однако в отдельных работах указывается, что рутинное использование антибиотиков в послеоперационном периоде может вести к культивированию антибиотикорезистентных штаммов бактерий (W.C. Lee et al., 1996).

Е.А. Diakos et al. (2011) даже провели систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, где изучалось влияние назначения дексаметазона на течение послеоперационного периода при ТЭ. Было показано достоверное уменьшение частоты кровотечений, эпизодов тошноты и рвоты в первые сутки после операции, а также уменьшение выраженности болевого синдрома. Указывается, что требуются дальнейшие исследования для оценки корреляции между частотой и выраженностью указанных симптомов и дозировкой препарата.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

С.А. МАРТЫНОВ¹, к.м.н., М.В. ШЕСТАКОВА¹, д.м.н., член-корр. РАМН, И.М. КУТЫРИНА², д.м.н., Е.М. ШИЛОВ², д.м.н., профессор,

¹ ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

По определению Организации Объединенных Наций, сахарный диабет (СД) считается первым из неинфекционных заболеваний, приобретших характер эпидемии [1]. По прогнозам Международной диабетологической федерации (IDF), к 2030 г. популяция больных СД может достигнуть 552 млн человек [2]. В РФ в начале 2011 г. было зарегистрировано 3 млн 269 тыс. больных СД, хотя данные выборочных эпидемиологических исследований в различных регионах страны свидетельствуют о том, что реальная численность больных СД может достигать 9 млн человек [3]. Стремительный рост заболеваемости СД, в основном за счет СД 2-го типа, и развитие сопряженных с диабетом и часто приводящих к инвалидизации больного микро- и макрососудистых осложнений требуют огромных финансовых затрат на лечение и медико-социальную реабилитацию.

Ключевые слова: сахарный диабет, почечная недостаточность, анемия, эритропоэз

Одним из грозных осложнений СД является формирование диабетического поражения почек [4, 5]. По данным ежегодного регистра US Renal Data System 2012, в 2010 г. в структуре всех пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки), больные СД составили 38,5% (224 417 человек) [6]. Следует отметить, что среди них больные СД 2-го типа занимали 83,4% случаев (1 924,012 человек). В увеличение количества больных СД 2-го типа с почечной недостаточностью вносит свой вклад изначально имеющаяся у большинства этих пациентов – до выявления заболевания – сопутствующая патология: артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения (гиперлипидемия с атеросклерозом, ожирение, гиперурикемия), кардиоренальный синдром, хроническая инфекция мочевых путей [5].

■ Ведущей причиной анемии у больных СД с поражением почек на стадии почечной недостаточности является снижение продукции гормона эритропоэтина пораженными почками

Среди таких проявлений почечной недостаточности, как уремическая интоксикация, нарушение водно-электролитного баланса и минерально-костного обмена, АГ, анемия считается одним из основных. Частота и тяжесть ее нарастает по мере прогрессирования поражения почек. Эпидемиологическое исследование, организованное ФГБУ «Эндо-

кринологический научный центр», показало, что анемия является маркером выраженности поражения гломерулярного аппарата и снижения фильтрационной функции при диабетическом поражении почек. Так, у обследованных нами больных СД 1-го и 2-го типа (2 015 человек) частота анемии увеличивалась пропорционально нарастанию альбуминурии и снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая 80% на додиализной стадии ХБП [5, 7]. Эта взаимосвязь была четко продемонстрирована в популяции больных СД 1-го типа с поражением почек, представляющей модель «истинной» диабетической нефропатии (рис. 1, 2).

Развитие микрососудистого осложнения со стороны почек может явиться не только ведущей первопричиной анемии (нефрогенной), но и дополнительным фактором усиления уже существующего и часто нераспознанного анемического синдрома, связанного с диабетом. Популяционное исследование NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) выявило, что анемия у больных СД встречается в два раза чаще, чем в группе без диабета, при сопоставимом уровне азотовыделительной функции почек [8].

Основными причинами анемии у больных СД при отсутствии почечной недостаточности являются:

- хроническая гипергликемия, изменяющая реологическое состояние крови в сторону повышения ее вязкости с деформацией эритроцитов и развитием склонности к агрегации, которые в совокупности с неферментным гликированием мембраны эритроцитов с нарушением ее проницаемости и накоплением конечных продуктов гликозилирования на мембране снижают продолжительность жизни эритроцитов и способствуют нарушению их функциональных способностей [9];
- наличие хронического системного воспаления с гиперпродукцией цитокинов (TNF-α, интерферон-γ, интер-

лейкин-1), вызывающее подавление пролиферации предшественников эритроцитов в костном мозге и негативно влияющее на обмен железа [10].

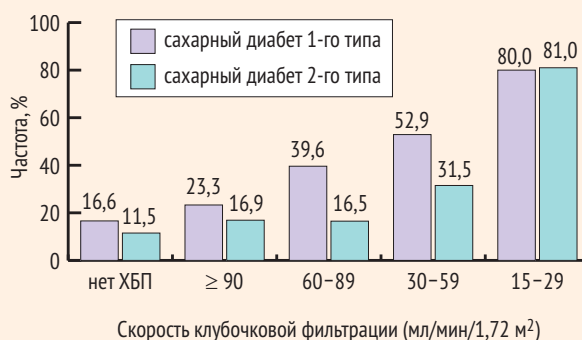
Ведущей причиной анемии у больных СД с поражением почек на стадии почечной недостаточности является снижение продукции гормона эритропоэтина (ЭПО) пораженными почками [11]. Нефрогенная анемия, связанная с дефицитом выработки ЭПО, характеризуется как нормоцитарная (нормальный средний объем эритроцитов (MCV)) и нормохромная (среднее содержание Hb в эритроците (MCH) в норме). Установлено, что при прогрессирующих недиабетических заболеваниях почек продукция ЭПО почками в ответ на анемию может быть сохраненной при уровне СКФ более 30–40 мл/мин/1,73 м² [12, 13], в то время как нами было продемонстрировано, что у больных СД 1-го и 2-го типа с поражением почек неадекватная выработка ЭПО почками в ответ на анемию/гипоксию наблюдается уже при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [14]. Об этом свидетельствует отсутствие обратной физиологической связи между уровнем ЭПО и гемоглобином крови (Hb) у больных СД 1-го и 2-го типа с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в отличие от группы пациентов с ЖДА и без ХБП, изученных в исследовании Bosman и соавт. [15]. Данный феномен называют функциональным, или относительным, дефицитом ЭПО, при котором уровень ЭПО в крови остается в пределах нормальных значений и не соответствует пониженному значению Hb.

Другими ведущими причинами недостаточной продукции ЭПО почками у больных с диабетическим поражением почек считаются:

- дисфункция фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), с развитием нарушения транскрипции гена ЭПО [16];
- автономная нейропатия, приводящая к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО [17];
- системное воспаление и атеросклероз и связанное с ним образование провоспалительных цитокинов, подавляющих образование ЭПО [18];

Рисунок 1. Распространенность анемии у больных СД 1-го (n = 807) и 2-го типа (n = 1 208) в зависимости от альбуминурии

Hb < 130 г/л у мужчин и Hb < 120 г/л у женщин



ХБП – хроническая болезнь почек, Hb – гемоглобин крови

■ оксидативный стресс, при котором реактивные метаболиты кислорода могут индуцировать деградацию HIF-1 α , тем самым отрицательно влияя на ответ перитубулярных клеток на гипоксию и продукцию ЭПО [19];

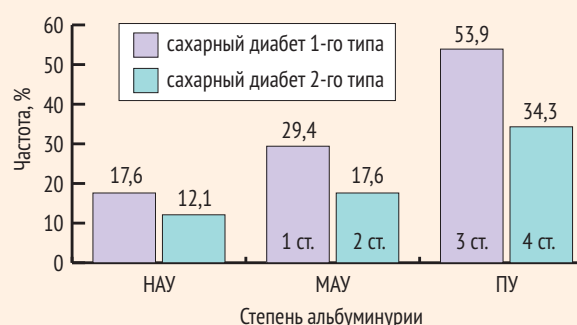
■ блокада ренин-ангиотензиновой системы ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), тормозящая рост клеток предшественников эритропоэза, повышающая в плазме содержание регулятора стволовых клеток (Ac-SD-KP), который подавляет образование мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и снижает продукцию IL-12, стимулятора выработки ЭПО [20]. Следует отметить, что иАПФ при постоянном приеме в высоких дозах может снижать уровень Hb, но не столь значительно, что не имеет существенного клинического значения по сравнению с его доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами.

В настоящее время критерием диагностики анемии при диабетическом поражении почек, как и у всей популяции больных с ХБП, считается снижение уровня Hb крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [21], что соответствует общепопуляционным критериям, установленным ВОЗ [22].

Прежде чем поставить диагноз анемии почечного генеза и инициировать терапию средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ), необходимо исключить возможные другие причины ее развития, не связанные с заболеванием почек: хроническая кровопотеря, дефицит витамина В 12 и фолиевой кислоты, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования, гемолиз, заболевания крови и др. Наиболее часто у больных с ХБП наблюдается дефицит железа в организме, обусловленный многими внешними и внутренними факторами и патологическими состояниями. Недостаток железа требует своевременной диагностики и лечения до начала терапии ССЭ, т. к. от этого во многом зависит эффективность лечения ССЭ. Коррекция железодефицитного состояния может привести к повышению уровня Hb и отсрочить начало применения ССЭ. В последних практических рекомендациях KDIGO (Kidney Disease Improving Global

Рисунок 2. Распространенность анемии у больных СД 1-го (n = 807) и 2-го типа (n = 1 208) в зависимости от наличия и стадии ХБП

Hb < 130 г/л у мужчин и Hb < 120 г/л у женщин



МАУ – микроальбуминурия, НАУ – нормоальбуминурия, ПУ – протеинурия, Hb – гемоглобин крови

Outcome) по анемии при ХБП указано, что у больных с ХБП и анемией необходимо до применения ССЭ начать терапию парентеральными/пероральными препаратами железа для достижения целевых показателей: насыщения трансферрина железом (НТЖ) $\leq 30\%$ и ферритина ≤ 500 нг/мл [21]. Их нижними допустимыми границами можно считать НТЖ 20%, ферритина 100 нг/мл у больных на додиализной стадии ХБП и 200 нг/мл у больных на диализе [23]. В дальнейшем при назначении ССЭ рекомендуется поддерживать вышеуказанные целевые границы в зависимости от ответа организма больного на проводимое лечение.

■ В настоящее время критерием диагностики анемии при диабетическом поражении почек, как и у всей популяции больных с ХБП, считается снижение уровня Hb крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин

Одним из значимых факторов, влияющих на эффективность коррекции анемии, является наличие у больного острого или хронического очага инфекции (вирусная, бактериальная). Купирование воспалительного процесса может привести к повышению уровня Hb и отдалить назначение ССЭ. Необходимо иметь в виду, что железо является нутриентом для большинства патогенных микробов, и его применение, особенно парентеральное, требует индивидуального подхода к каждому конкретному клиническому случаю в зависимости от неотложности, тяжести инфекции и дальнейшего прогноза [21].

Коррекция почечной анемии, обусловленной дефицитом синтеза ЭПО, с использованием ССЭ стала возможной с конца 80-х и в начале 90-х гг. XX в. после получения методом генной инженерии рекомбинантного человеческого ЭПО (рчЭПО). Одним из важных факторов изобретения ССЭ являлось то, что оно позволяло отказаться от переливания крови и связанного с ним риска передачи таких тяжелых инфекционных заболеваний, как гепатит В и С, вирус иммунодефицита человека [11, 21].

Первые исследования с применением ССЭ у больных ХБП продемонстрировали улучшение качества жизни, когнитивных функций, уменьшение степени гипертрофии левого желудочка и торможение прогрессирования почечной недостаточности [24, 25]. Эти данные и результаты большинства последующих рандомизированных исследований подтвердили концепцию эффективности повышения уровня Hb до нормальных значений и способствовали широкому внедрению в клиническую практику ССЭ [25]. До недавнего времени в ведущих рекомендациях по коррекции анемии у больных ХБП подчеркивалось, что лечение ССЭ необходимо начинать при снижении Hb менее 110 г/л, при этом верхний предел повышения уровня Hb на фоне терапии был установлен только у больных СД, особенно с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей – до 120 г/л [23, 24]. Учитывая то, что сердечно-сосудистые осложнения являются

ведущей причиной смертности больных ХБП, особенно СД 2-го типа, одним из актуальных вопросов в лечении анемии ССЭ до сих пор является выбор наиболее приемлемого и безопасного для сердечно-сосудистой системы целевого уровня Hb.

Одним из первых крупных исследований, показавших отрицательное влияние повышения уровня Hb крови до нормальных значений, было American Normal Haematocrit Trial, проведенное среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и клиническими признаками сердечной недостаточности, находящихся на лечении гемодиализом [26]. Целью исследования было изучение влияния нормализации уровня гематокрита крови (Hct) (у 618 человек, из них 42% составили больные СД) по сравнению с низким его уровнем (у 615 человек, из них СД страдали 46%) на смертность и частоту развития сердечно-сосудистых событий. Через 14 мес. наблюдения исследование было приостановлено в связи с тем, что в группе больных, достигших целевого Hct $42 \pm 3\%$ (Hb 140 ± 10 г/л), число смертей и нефатальных случаев инфаркта миокарда (ИМ) составило 33 против 27% в группе больных, где значение Hct поддерживалось на более низком уровне – $30 \pm 3\%$ (Hb 100 ± 10 г/л).

Другим, подтвердившим неблагоприятное влияние высокого значения Hb крови, явилось исследование CHOIR (Correction of Haemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) среди 1 432 больных на додиализной стадии ХБП (СКФ до $15\text{--}50$ мл/мин/ $1,73$ м²) [27]. Целью этого исследования также было изучение частоты развития сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, мозговой инсульт) в группе больных с целевым Hb 135 г/л (715 человек) в сравнении с больными с уровнем Hb 113 г/л (717 человек) на фоне лечения эпоэтином- α . В первой группе больные СД составили 46,8%, во второй – 50,8%. Исследование длилось около 16 мес. и было завершено раньше, чем предполагалось, в связи с получением значимых конечных точек наблюдения уже на промежуточном этапе и нецелесообразностью его дальнейшего продолжения. Так, в группе больных с целевым Hb крови 135 г/л наблюдалась достоверно большая частота сердечно-сосудистых событий – у 17,5% по сравнению с группой, где целевой уровень Hb был 113 г/л (у 13,5%).

В исследовании CREATE (Cardiovascular Risk reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta) с участием 603 больных с ХБП с СКФ $15\text{--}35$ мл/мин, получающих лечение эпоэтином- β , изучали преимущество полной коррекции анемии на частоту развития сердечно-сосудистых событий в сравнении с частичной коррекцией, начатой до наступления терминальной стадии ХБП. Группа с целевым уровнем Hb $130\text{--}150$ г/л (301 человек) включала 20% больных СД, среди пациентов с целевым значением Hb $105\text{--}115$ г/л (302 человека) СД страдали 21%. По результатам исследования между группами не было получено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная смерть, ИМ, острая сердечная недостаточность, мозговой инсульт, преходящие ишемические атаки, госпитализация в

связи с приступом стенокардии и аритмии, осложнение заболевания периферических сосудов (ампутация и некроз), в темпах прогрессирования почечной недостаточности, также в изменении со стороны массы миокарда левого желудочка в течение 3 лет исследования, кроме улучшения качества жизни в группе больных с высоким уровнем Hb крови. Кроме того, в группе с высоким уровнем Hb было достоверно большее число больных, у которых возникла потребность в начале ЗПТ [28].

Анализ результатов вышеуказанных крупномасштабных исследований стал поводом для широкого обсуждения выбора наиболее приемлемого целевого уровня Hb крови у больных ХБП. Причиной этому послужили неоднозначные данные в отношении «польза/риск» со стороны сердечно-сосудистой системы при коррекции анемии с использованием ССЭ. Так, в октябре 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) при Еврокомиссии заключило, что «польза от эпоэтинов превосходит риски, возникающие при их назначении», и рекомендовало не превышать уровень Hb более 120 г/л у всех больных, получающих лечение эпоэтинами (больные с ХБП и злокачественными заболеваниями) [29]. Схожее решение по уровню целевого значения Hb было вынесено Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [30]. В 2007 г. на основании тщательного анализа данных рандомизированных контролируемых исследований (14 исследований в популяции больных, получающих диализ, и 15 – в группе больных, не получающих диализ) было выпущено дополнение к последним рекомендациям National Kidney Foundation-K/DOQI по лечению анемии при ХБП – NKF K/DOQI Update of Hb Target, где были определены целевые значения Hb у больных ХБП, получающих ССЭ уже в пределах 110–120 г/л и не выше 130 г/л (максимальный уровень) [25].

И наконец, в 2009 г. завершилось международное многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Event with Aranesp Therapy) с участием 4 038 больных СД 2-го типа, страдающих почечной недостаточностью (СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м²) [31]. Основной целью исследования явилась оценка роли коррекции анемии у больных СД 2-го типа и ХБП в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Первая группа (2 012 человек) получала дарбэпоэтин-α для достижения целевого уровня Hb до 130 г/л, вторая группа (2 026 человек) находилась на плацебо, но при снижении Hb менее 9 г/дл им назначался исследуемый препарат для повышения Hb более 90 г/л. В группе лечения дарбэпоэтином-α средний Hb достиг 125 г/л, а в группе плацебо – 106 г/л. При этом в первой группе достоверно чаще происходили инсульты – у 101 (5%) против 53 больных (2,6%) в группе плацебо. Также в группе лечения наблюдалось больше случаев венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболических событий. Частота других нефатальных сердечно-сосудистых событий в группе больных с целевым уровнем Hb 130 г/л была выше, но не достоверно (31,4 против 29,7%). Кроме того, смертность от злокачественных новообразований была значимо больше у больных с онкологическим заболеванием в анамнезе, полу-

чавших дарбэпоэтин-α. Таким образом, исследование TREAT еще раз подтвердило отсутствие преимущества высокого целевого уровня Hb у больных СД 2-го типа с ХБП.

В настоящее время в качестве наиболее вероятных причин увеличения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у больных ХБП с высоким (нормальным) уровнем Hb обсуждается назначение большой дозы ССЭ, т. е. более агрессивная терапия, для достижения целевых значений Hb. Данная тактика может привести к увеличению скорости повышения концентрации Hb, его высокой вариабельности и риску превышения целевых значений [32]. Предполагают, что при значительном колебании уровня Hb развивается переходящая ишемия клеток и тканей, что способствует их дисфункции и повреждению, нарушению цепи физиологических сигналов, особенно в сердечно-сосудистой системе, через реологические и гемодинамические механизмы [33]. Выявлено, что большая амплитуда колебаний Hb связана с высокой частотой госпитализаций, ее длительностью и смертностью больных [34]. Среди причин развития сердечно-сосудистых событий, независимых от уровня Hb, обсуждаются и другие эффекты ССЭ – трофическое воздействие на сосудистые эндотелиальные и гладкомышечные клетки, особенно в случае назначения высокой дозы препарата [32].

■ Коррекция почечной анемии, обусловленной дефицитом синтеза ЭПО, с использованием ССЭ стала возможной с конца 80-х и в начале 90-х гг. XX в. после получения методом генной инженерии рекомбинантного человеческого ЭПО

В 2010 г. после получения результатов исследования TREAT претерпела изменение и тактика Европейской рабочей группы по анемии (Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP)), главным образом в отношении популяции больных СД 2-го типа, получающих ССЭ [35]. Основные позиции рабочей группы, дополняющие последние рекомендации NKF-K/DOQI, следующие:

- необходимо привлечение пациента в подробном обсуждении всех преимуществ и возможных рисков лечения ССЭ, в т. ч. риска возможных гемотрансфузий при выраженном снижении уровня Hb без терапии ССЭ (особенно для пациентов, настроенных на трансплантацию), и в принятии совместного решения о приемлемом для больного уровне Hb;
- лечение ССЭ не рекомендуется назначать больным с дефицитом железа в организме; назначение препаратов железа является важным фактором успешного лечения анемии ССЭ, позволяющего вводить более низкие дозы ССЭ для достижения желаемого уровня Hb;
- лечение ССЭ должно быть начато в низких дозах для предотвращения чрезмерного и быстрого подъема Hb; коррекция дозы ССЭ должна проводиться с осторожностью для профилактики высокой вариабельности значения Hb; у больных с низкой чувствительностью к терапии ССЭ и очевидными признаками утяжеления анемии, не связанными с

заболеванием почек, назначение высоких доз ССЭ должно быть тщательно взвешено с учетом баланса «польза/риск»;

- больным, перенесшим инсульт, возможно начало терапии ССЭ при снижении Hb менее 100 г/л после исключения других наиболее вероятных причин анемии; для этой группы больных приемлемы более низкие целевые значения Hb – в пределах 100–120 г/л;

- у больных СД с ИБС или после перенесенного мозгового инсульта преимуществами лечения ССЭ является снижение необходимости проведения коронарной реваскуляризации и гемотрансфузий, но необходимо учитывать возможность увеличения риска развития повторного инсульта, который может зависеть от выбранного целевого уровня Hb и дозы ССЭ;

- у больных ХБП, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования, перед началом терапии ССЭ необходимо учитывать риск рецидива опухоли и связанную с ним смерть больного; у этой группы больных должны использоваться низкие дозы ССЭ.

■ На настоящий момент последними международными рекомендациями, основанными на тщательной оценке клинических исследований в рамках доказательной медицины, являются «Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при ХБП – 2012»

В июне 2011 г. были опубликованы рекомендации FDA, где предписывались модифицированные рекомендации по применению ССЭ для улучшения их безопасности в США [36]. В них подчеркивается, что больные, прежде чем начать лечение ССЭ, должны быть проинформированы о том, что применение ССЭ может увеличивать риск развития мозгового инсульта, ИБС, сердечной недостаточности, тромбообразования, и, следовательно, они должны тщательно обсудить с врачом вопрос соотношения «риск/польза» терапии ССЭ. Лечение ССЭ следует начинать только при снижении уровня Hb крови менее 100 г/л у больных с консервативной стадией почечной недостаточности и на ЗПТ. Повышение верхнего предела Hb крови более 110 г/л увеличивает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий.

На настоящий момент последними международными рекомендациями, основанными на тщательной оценке клинических исследований в рамках доказательной медицины, являются «Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при ХБП – 2012». В них наиболее важным является заключение о целевом уровне Hb крови [21]:

- у больных с ХБП без диализа лечение ССЭ следует начинать при снижении уровня Hb крови менее 100 г/л с учетом скорости его снижения, предшествовавшего ответа на терапию препаратами железа, риска потребности в гемотрансфузиях, других серьезных рисков, связанных с терапией ССЭ, и наличия клинических симптомов, относящихся к анемии;

- больным, находящимся на лечении диализом, лечение ССЭ предполагает недопущение снижения уровня Hb крови

ниже 90 г/л, т. е. проведение терапии, поддерживающей границы Hb от 90 до 100 г/л;

- в целом всем больным ХБП, получающим ССЭ, не рекомендуется поднимать уровень более 115 г/л, кроме случаев, когда повышение Hb выше этого значения может улучшить качество жизни, но при этом больной должен быть предупрежден о возможных рисках.

Таким образом, на современном этапе наблюдается персонификация терапии ССЭ, привязанная к конкретному больному. Данный подход подразумевает совместное с больным решение о начале терапии ССЭ с учетом всех положительных и неблагоприятных факторов лечения; определение индивидуальных пределов целевого уровня Hb крови в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии, рисков их развития, онкологического заболевания; индивидуальный подбор дозы ССЭ с тщательным ее мониторингом.

Следовательно, основным принципом лечения ССЭ является осторожное назначение ССЭ при преобладании ожидаемых положительных эффектов, чем неблагоприятных, а также терапия ССЭ в наименьшей дозе, достаточной для поддержания наиболее приемлемого для конкретного больного безопасного уровня Hb.

В РФ в клинической практике имеется широкий выбор ССЭ – эпоэтинов как для подкожного, так и внутривенного введения. Эти препараты в основном отличаются длительностью действия и тем самым кратностью введения (табл. 1). В настоящее время выбор ССЭ определяется с учетом его безопасности для больного, эффективности действия, влияния на качество жизни (кратность инъекции) и фармако-экономических особенностей.

Таблица 1. Средства, стимулирующие эритропоэз

Название препарата	Разрешенный способ введения	Длительность действия	Кратность введения
Эпоэтин-α Эпоэтин-β Эпоэтин-ω	Подкожно или внутривенно	6–9 ч	1–3 раза в неделю
Дарбэпоэтин-α	Подкожно или внутривенно	25 ч	1 раз в 1–2 недели
Метоксиполи-этиленгликоль-эпоэтин-β	Подкожно или внутривенно	137–140 ч	1 раз в 2–4 недели

Среди ССЭ, зарегистрированных в РФ, можно выделить отечественный препарат Эральфон® (эпоэтин-α), произведенный на основе субстанции (Рэпоэтин-СП), разработанной и запатентованной российскими учеными и успешно прошедшей тщательный контроль качества в Национальном институте биологических стандартов и контроля (NIBSC) в Великобритании. Особенностью этого препарата является то, что он единственное отечественное ССЭ, выпускаемое в наполненных шприцах с автоматическим устройством защиты иглы, что позволяет упростить и обезопасить процесс лечения, исключить возможность неправильной дозировки препарата, обеспечивать максимальную безболезненность инъекции.



ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2013 ГОД

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» —

профессиональный монотематический журнал для практикующих врачей различных специальностей. Каждый номер посвящен одному из разделов медицины. Статьи в журнале сочетают в себе практическую информацию, клинические лекции и научные обзоры с новостями медицины.

Вы можете оформить подписку в любом почтовом отделении России по каталогу агентства «Роспечать», подписной индекс **72150**.

Через редакцию вы можете оформить подписку на любое количество тематических номеров.

Стоимость подписки на II полугодие — 1600 руб.

ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:
Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,
RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(831) 230-22-63

у наших партнеров —
альтернативных
подписных агентств:
ООО «Агентство «ГАЛ»,
тел. (495) 981-03-24

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Интер-Почта-2003»,
тел. (495) 500-00-60, 788-00-60,
www.interpochta.ru

ООО АП «Деловая пресса»,
тел. (495) 665-68-92

ООО «Деловая пресса»,
г. Киров, тел. (8332) 37-72-03

ООО «Мир журналов»,
тел. (495) 739-50-12

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ЗАО «Смарт Трейд»,
тел. (495) 500-97-08

ООО «Союзпресс»,
тел. (495) 675-09-40

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы
в 52 регионах
России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

Для оформления подписки необходимо:

1. Юридическим лицам:

- позвонить в редакцию по телефону (495) 780-34-25;
- оплатить в банке выставленный счет.

2. Физическим лицам:

- заполнить прилагаемую квитанцию об оплате;
- перевести деньги на указанный р/сч в любом банке;
- отправить копию квитанции о переводе денег: по факсу: (495) 780-34-26; по email: podpiska@remedium.ru



ИЗВЕЩЕНИЕ

Кассир

Получатель платежа: ООО «Ремедиум»
ИНН 7718825272, КПП 771801001
Р/с 40702810400000006308 в ОАО «МОСКОМБАНК», г. Москва
К/с 30101810100000000476, БИК 044579476, тел.: (495) 780-34-25

Оплата за подписку на журнал **МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ**

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Контактный телефон _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 20 ____ г.

Подпись плательщика _____



КВИТАНЦИЯ

Кассир

Получатель платежа: ООО «Ремедиум»
ИНН 7718825272, КПП 771801001
Р/с 40702810400000006308 в ОАО «МОСКОМБАНК», г. Москва
К/с 30101810100000000476, БИК 044579476, тел.: (495) 780-34-25

Оплата за подписку на журнал **МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ**

Ф.И.О. плательщика _____

Адрес плательщика _____

Контактный телефон _____

Сумма платежа _____ руб. _____ коп. « ____ » _____ 20 ____ г.

Подпись плательщика _____



Н.А. ЦАРЕВА, к.м.н., С.Н. АВДЕЕВ, д.м.н., профессор
НИИ пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва

ИНГИБИТОР ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ-5 В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Легочная артериальная гипертензия — редкое и тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию фатальной правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [16, 17, 31]. Легочная гипертензия может возникнуть как изолированно (идиопатическая легочная артериальная гипертензия), так и в качестве осложнения какого-либо системного процесса (например, системного склероза или склеродермии) [18]. Основным критерием легочной гипертензии является повышение среднего давления в легочной артерии (Ppa) выше 25 мм рт. ст. в покое [4, 5].

Ключевые слова: легочная гипертензия, сердечная недостаточность, силденафил

Современная классификация легочной гипертензии охватывает все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии, и включает 5 основных групп легочной гипертензии в зависимости от причин ее возникновения. Последняя классификация легочной гипертензии датирована 2008 г. и была утверждена на международном симпозиуме по легочной гипертензии (США, штат Калифорния, Дана Пойнт). Однако она была дополнена на последнем Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, который состоялся в Ницце в феврале 2013 г.

Классификация легочной гипертензии (Ницца, 2013)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):
 - 1.1. Идиопатическая ЛАГ.
 - 1.2. Наследственная ЛАГ:
 - 1.2.1. BMPR 2.
 - 1.2.2. ALK 1 (включая наследственную телеангиоэктазию), SMAD9, CAV1, KCNK3.
 - 1.2.3. Неизвестные.
 - 1.3. Связанная с приемом ЛС и токсических агентов.
 - 1.4. ЛАГ, ассоциированная:
 - 1.4.1. С заболеваниями соединительной ткани.
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией.
 - 1.4.3. Портальной гипертензией.
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца.
 - 1.4.5. Шистозомозом.
 - 1.4.6. Хронической гемолитической анемией.
 - 1.5. Веноокклюзионная болезнь легких.
2. Легочная гипертензия, связанная с поражением левых отделов сердца:
 - 2.1. Систолическая дисфункция.
 - 2.2. Диастолическая дисфункция.
 - 2.3. Клапанные поражения.
 - 2.4. Врожденные пороки сердца (с поражением левых отделов).

3. Легочная гипертензия при заболеваниях легких/гипоксемии:

- 3.1. ХОБЛ.
- 3.2. ИЛЗ.
- 3.3. Другие заболевания легких.
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна.
- 3.5. Синдром ожирения – гиповентиляции.
- 3.6. Легочная гипертензия в условиях высокогорья.
- 3.7. Аномалия развития легких.
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.
5. Легочная гипертензия, связанная с различными факторами:
 - 5.1. Миелопролиферативные заболевания, спленэктомия, хроническая гемолитическая анемия.
 - 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистiocитоз X, лимфангиолейомиоматоз легких, нейрофиброматоз, васкулиты.
 - 5.3. Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, заболевания щитовидной железы.
 - 5.4. Другие: обструкция сосудов легких при опухолевых поражениях, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, диализ.

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность легочной артериальной гипертензии и идиопатической ее формы составляют 15,0 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно [6, 7]. Минимальная заболеваемость легочной артериальной гипертензией составляет 15,0 и 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год. По совокупным европейским данным (основаны на регистре Шотландии и других стран), реальная распространенность легочной артериальной гипертензии сегодня колеблется в диапазоне 15–50 человек на 1 млн общей популяции [7, 22, 23].

Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, встречается гораздо чаще: при прогрессирующей сердечной недостаточности — у 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией и 70% с изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка

[2, 38]. Помимо этого, легочная гипертензия может развиваться и при некоторых других заболеваниях. Указанная болезнь чаще всего затрагивает работоспособное население. Так, наиболее подвержены идиопатической легочной гипертензии женщины в возрасте 20–40 лет [1].

Оценка легочной гипертензии у пациентов обязательно должна включать тщательный поиск первопричины заболевания и попытку ее четкой классификации, поскольку это имеет решающее значение для выбора правильной тактики терапевтических мероприятий. Это продиктовано тем, что терапия идиопатической (ИЛГ) и вторичных форм легочной артериальной гипертензии имеет принципиальные различия.

Не существует патогномоничных клинических симптомов для ИЛГ [20, 22, 23]. Одышка, усталость, боль в грудной клетке, синкопе и пресинкопе не имеют каких-либо особенностей. Учитывая неопределенный характер признаков, не удивительно, что время от начала клинических проявлений до конкретного диагноза составляет в среднем 2 или более лет [8].

На сегодняшний день диагностический алгоритм при легочной гипертензии хорошо отработан и включает комплекс клинических, функциональных и инструментальных методов исследования (рис. 1) [9–11].

Тем не менее катетеризация правых отделов сердца остается золотым стандартом для точного определения уровня давления в легочной артерии и должна обязательно выпол-

няться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией [12]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую степень корреляции с прогнозом пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией [13], катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения сердца, оценить состояние левых отделов сердца и провести прямые «острые» тесты с лекарственными препаратами (рис. 2) [14].

За последние два десятилетия интерес к исследованиям в области терапии легочной артериальной гипертензии значительно возрос. В течение последних пяти лет появились принципиально новые лечебные подходы. Цель лечения легочной артериальной гипертензии состоит в том, чтобы улучшить состояние и выживаемость пациентов, используя при этом наименее агрессивные меры [15, 16]. Учитывая широкий выбор терапевтических средств, важно понимать, какому пациенту подойдет то или иное лечение.

Следует отметить, что легочная артериальная гипертензия (идиопатическая форма) включена в проект Постановления Правительства РФ от 27 февраля 2012 г., утверждающий перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим фокус медицинской науки сейчас сосредоточен на патогенетическом лечении легочной артериальной гипертензии, т. н. ЛАГ-специфичной терапии.

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при легочной гипертензии



Рисунок 2. Катетеризация правых отделов сердца при легочной гипертензии



ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ

- Подтверждение диагноза (идиопатическая легочная артериальная гипертензия или заболевания сердца или не ЛГ)
- Определение тяжести ЛГ (сердечный выброс, давление в правом предсердии, сатурация смешанной венозной крови)
- Тест на вазореактивность
- Мониторинг

Смертность связанная с процедурой в экспертных центрах 0,055% (4/7218)

В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии легочной гипертензии, причем все они осуществляются при помощи оригинальных ЛС из всех известных классов патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии: ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан), аналоги простаглицина (илопрост) (рис. 3).

Необходимо отметить, что на современном этапе все три класса ЛАГ-специфической терапии прекрасно зарекомендовали себя с точки зрения эффективности и безопасности в терапии легочной артериальной гипертензии. Также препараты из представленных выше групп имеют внушительную доказательную базу [19, 24, 28–30].

Особое место отводится препарату силденафил, который относится к классу ингибиторов ФДЭ-5. Силденафил — мощ-

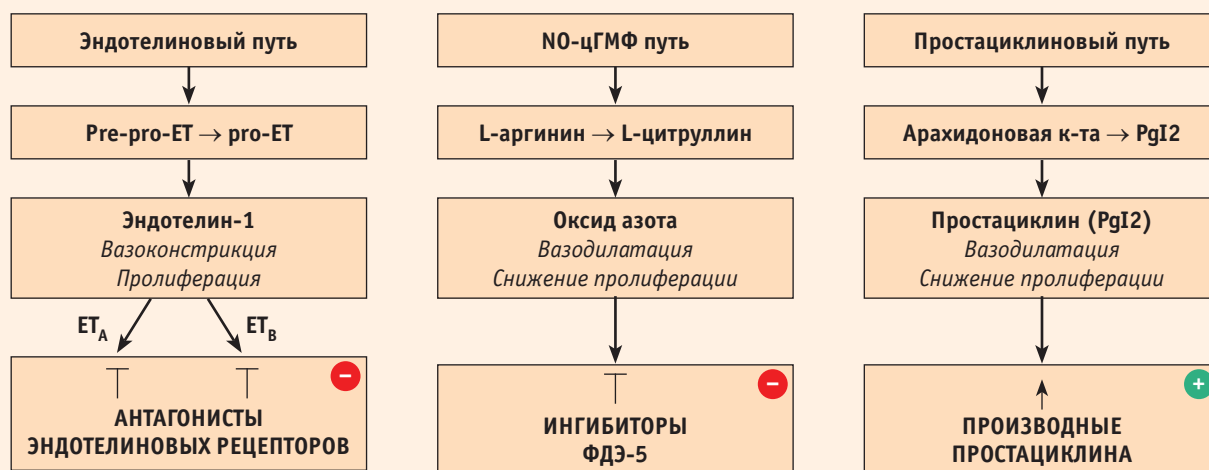
ный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад цГМФ, содержится в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление [26, 27]. У пациентов с легочной гипертензией прием силденафила приводит к расширению сосудов, в первую очередь в легких, и в меньшей степени других сосудов (рис. 4).

Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 in vitro. Например, его активность выше такого изофермента, как ФДЭ-6, которая участвует в передаче светового сигнала в сетчатке глаза — в 10 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4 тыс. раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца [21, 32].

При изучении гемодинамических эффектов силденафила при однократном приеме внутрь в дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70%) среднее системное систолическое АД и диастолическое АД в покое по сравнению с исходным уровнем снизилось на 7 и 6% соответственно. Систолическое давление в легочной артерии снижалось в среднем на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не ухудшал кровоток в стенозированных коронарных артериях [39–41].

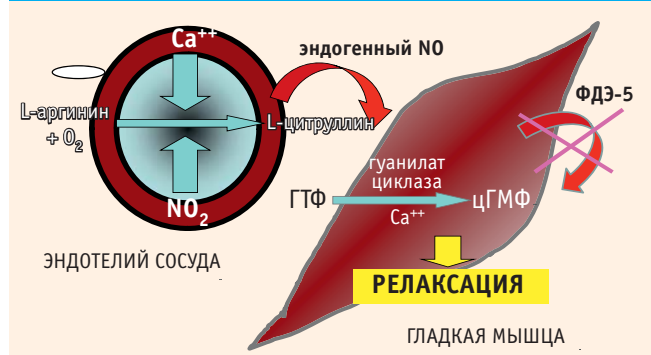
Одним из наиболее масштабных стало исследование SUPER-1 (*Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Hypertension*), где изучалась эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (63%), ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (30%), и легочной гипертензией, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7%). Большинство пациентов имели II (107 пациентов; 39%) или III (160 пациентов; 58%) функциональный класс легочной гипертензии по классификации ВОЗ, реже

Рисунок 3. Пути патогенетической терапии легочной гипертензии



Примечание. Pre-pro-ET — предшественник эндотелина; ET_A — рецептор эндотелина типа A; ET_B — рецептор эндотелина типа B.

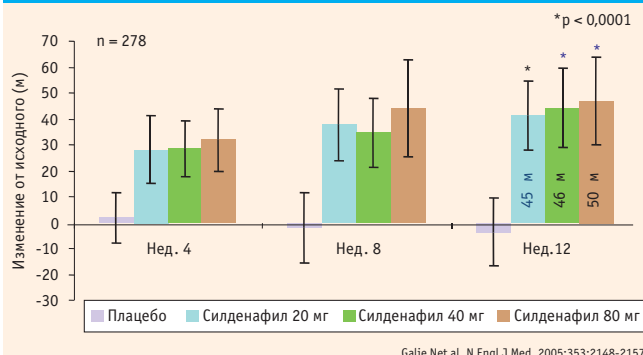
Рисунок 4. Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы-5



встречался I (1 пациент; 0,4%) или IV (9 пациентов; 3%) функциональные классы. В исследование не вошли пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 45% и/или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0,2, так же как и пациенты, у которых оказалась неэффективной предшествующая терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг 3 раза в день применяли совместно со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы через 12 недель после начала терапии. Во всех трех группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы достоверно увеличилась по сравнению с группой, получающей плацебо. Увеличение пройденной дистанции составило 45, 46 и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами пациентов, принимавших силденафил, не выявлено.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с плацебо. С поправкой на эффект плацебо снижение давления в легочной артерии у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг, составило 2,1, 2,6 и 4,7 мм рт. ст. соответственно. Статистически достоверной разницы между эффектом разных доз силденафила не отмечалось. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей центральной гемодинамики: легочного сосудистого сопротивления, давления в правом предсердии и сердечного выброса, которые являются чрезвычайно важными прогностическими параметрами. Изменения таких гемодинамических показателей, как частота сердечных сокращений и системное артериальное давление, были незначительными. Степень снижения легочного сосудистого сопротивления превосходила уровень снижения периферического сосудистого сопротивления. У пациентов, получавших силденафил, выявлялась тенденция к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций в течение года по поводу основного заболевания. Доля пациентов, состояние которых улучшилось по крайней мере на один функциональный класс по классификации ВОЗ в течение 12 недель, в группах силденафила была выше (28, 36 и 42% пациентов, получавших

Рисунок 5. Изменения дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (исследование SUPER-1)



силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7%). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни пациентов, особенно по показателям физической активности, и тенденции к снижению индекса одышки по шкале Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавлять препарат из другого класса специфической терапии, в группе плацебо был выше (20%), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 (13%), 40 (16%) и 80 мг (10%). 259 из 278 пациентов продолжили лечение. Через один год 94% из них были живы (рис. 5) [42].

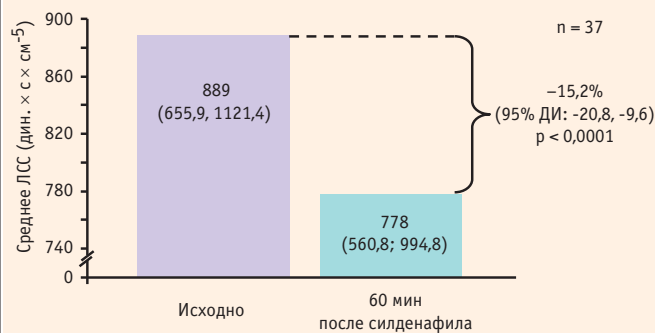
Пациенты, закончившие лечение в 12-недельный период, были рандомизированы для включения в долгосрочное исследование SUPER-2 [43]. Согласно результатам данной работы, дистанция (в метрах) в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась у всех групп пациентов, получавших силденафил, по сравнению с исходной. Средний плацебо-скорректированный лечебный эффект составил: 45 (+13,0%), 46 (+13,3%) и 50 м (+14,7%) для групп, принимавших 20, 40 и 80 мг силденафила соответственно ($p < 0,001$ для всех групп). Во всех группах, принимавших силденафил, снизилось среднее давление в легочной артерии ($p = 0,04$, $p = 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), улучшился функциональный класс пациентов (по классификации ВОЗ) ($p = 0,003$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Среди 222 пациентов, закончивших лечение силденафилом в монотерапии в течение 1 года, отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с исходным уровнем: пройденная дистанция за 6 мин увеличилась до 51 м.

Важнейшим аспектом любой лекарственной терапии, кроме эффективности, является ее безопасность [33, 34]. В связи с чем в данном исследовании особое место отводилось тщательному мониторингу нежелательных явлений. Побочные эффекты отмечались в основном в виде приливов крови к лицу, диспепсии и диареи. Для всех доз силденафила эти явления носили легкий и умеренный характер, не потребовали отмены препарата и не сопровождалась статистически значимыми изменениями лабораторных показателей. Не отмечалось также различий в случаях клинического ухудшения между пациентами, прошедшими лечение силденафи-

лом, и теми, кто принимал плацебо. При оценке годичной выживаемости пациентов, леченных силденафилом (оценка Каплан – Майер), она составила 94% [43].

На современном этапе изучения легочной артериальной гипертензии все чаще встает вопрос о комбинированной терапии [35]. Это касается тяжелых групп пациентов, как правило, с прогрессирующим течением заболевания и серьезным функциональным классом (III, IV). И в данном аспекте весьма перспективной представляется комбинация силденафила и антагонистов эндотелиновых рецепторов. В исследовании COMPASS-1 изучалось влияние добавления силденафила к терапии бозентаном у пациентов с легочной артериальной гипертензией. При оценке параметров легочной гемодинамики показано статистически достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления ($-15,2\%$, $p < 0,0001$) уже через 60 мин после перорального приема силденафила (рис. 6) [44].

Рисунок 6. Исследование COMPASS-1. Влияние терапии силденафилом на легочное сосудистое сопротивление у пациентов, получавших бозентан

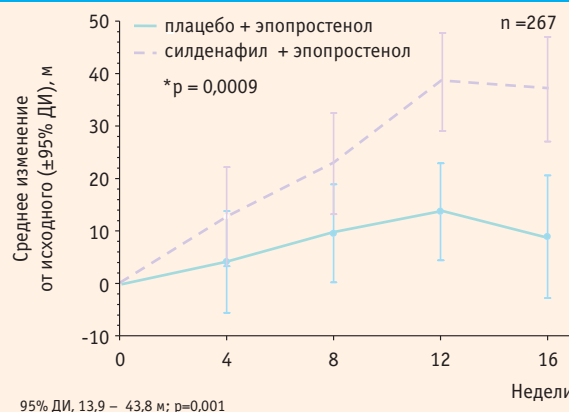


Особый интерес представляет работа Simonneau G. et al., где изучалась комбинированная терапия силденафилом и эпопростенолом. В исследование были включены 265 пациентов со стабильным течением легочной артериальной гипертензии на фоне внутривенного введения эпопростенола. В исследование были включены пациенты с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, и легочной гипертензией, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца.

Пациенты были рандомизированы в группы плацебо и силденафила (с фиксированной титрацией, начиная с дозы 20, 40 и 80 мг, 3 раза в сутки) при комбинированной терапии с внутривенным введением эпопростенола. На фоне внутривенного введения эпопростенола получали силденафил 134 пациента и 131 пациент получал плацебо и внутривенный эпопростенол. Первичной конечной точкой была оценка толерантности к физической нагрузке, оцениваемой в тесте с 6-минутной ходьбой, через 16 недель после начала терапии. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30,1 м против 4,1 м в группе плацебо. При оценке легочной гемодинамики у пациентов,

принимавших силденафил, среднее в легочной артерии достоверно снизилось на 3,9 мм рт. ст. по сравнению в группой плацебо (рис. 7).

Рисунок 7. Влияние терапии силденафилом на дистанцию с тесте с 6-минутной ходьбой у пациентов, леченных эпопростенолом



Такой важнейший клинический показатель, как время до клинического ухудшения течения заболевания (смерть, трансплантация легких/комплекса «сердце – легкие», госпитализация по поводу легочной гипертензии, необходимость подключения терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола), увеличивался у всех пациентов ($n = 265$), однако достоверно выше он оказался у пациентов в группе силденафила [15, 36].

Наряду с вышеуказанными параметрами, в данном исследовании тщательно анализировались и нежелательные явления. Общая частота прекращения лечения силденафилом в дозе 20 мг 3 раза в сутки была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2,9%). Что касается дозы силденафила 80 мг 3 раза в сутки, то общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составила 5,2%, что значительно ниже, чем в группе плацебо/эпопростенол [7, 10, 37, 45].

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день силденафил является одним из наиболее эффективных, безопасных и, что немаловажно, хорошо изученных ЛС для лечения легочной артериальной гипертензии. Также необходимо отметить, что данный препарат неплохо зарекомендовал себя как в монотерапии данной патологии, так и в составе комбинированного лечения. Есть интересные данные об эффективности терапии силденафилом таких сложнейших форм легочной гипертензии, как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия [27], а также легочная гипертензия, развивающаяся на фоне интерстициальных заболеваний легких [29], что в дальнейшем значительно расширит показания к назначению этого препарата.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

С. В. МИШУТИН, к.м.н., Т. Н. СКВОРЦОВА, И. Г. РУСАКОВ, д.м.н., профессор, ГБУЗ ГКБ №57, Москва

ТАКСАНЫ КАК ПЕРВАЯ И ВТОРАЯ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. новых случаев, а в ряде стран, где его встречаемость наиболее высока (США, Канада, Северная Европа), он вышел на первое место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения [1, 2].

Ключевые слова: онкология, рак предстательной железы, гормональная терапия, таксаны, кабазитаксел

В РФ в последнее десятилетие отмечается существенный рост заболеваемости РПЖ: если в 2000 г. было зарегистрировано 11 580 вновь выявленных больных, то в 2011 г. – 28 552. К сожалению, более чем у половины больных заболевание диагностируется в уже распространенных формах, в лечении которых основное место занимает гормонотерапия (ГТ) [3].

Путем блокады андрогенов удастся достичь стабилизации процесса более чем у 80% больных, но среднее время до прогрессирования после проведенной гормонотерапии при метастатической форме РПЖ составляет всего около 2 лет [4].

Несмотря на кастрационный уровень тестостерона, почти у 80% этих пациентов в течение 12–24 мес. наступает прогрессирование заболевания с констатацией кастратрефрактерной формы [5].

Группу этих мужчин характеризует отсутствие эффекта от стандартного гормонального лечения: рост ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона, прогрессирование со стороны пораженных лимфоузлов и/или костных и висцеральных метастазов. Средняя продолжительность их жизни без дополнительной терапии не превышает 6–12 мес. [6].

Современные химиотерапевтические ЛП демонстрируют свою эффективность в плане снижения уровня ПСА, регрессии со стороны локо-регионарного поражения и метастатических очагов, способствуют повышению качества жизни пациентов, увеличению времени до прогрессирования и росту общей выживаемости [7].

Золотым стандартом терапии до появления таксанов была утвержденная Американским комитетом по контролю за качеством лекарств и пищевых добавок (FDA) комбинация митоксантирона с преднизолоном, однако установлено, что эта схема обеспечивает лишь симптоматический эффект, практически не влияя на безрецидивную выживаемость и продолжительность жизни больных [8].

В 2008 г. было завершено рандомизированное исследование III фазы TAX 327, включавшее анализ терапии 1 006 пациентов, страдающих метастатическим ГРПЖ [9].

В этом крупном рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивались 2 различных режима доцетаксела и комбинация митоксантирона и преднизолона.

■ Был сделан вывод о преимуществе 3-недельного режима введения доцетаксела перед схемой «митоксантирон плюс преднизон» с точки зрения увеличения выживаемости, снижения уровня ПСА, уменьшения болевых ощущений, повышения качества жизни

Все больные были рандомизированы в группы:

- 1) доцетаксел (Таксотер®) 30 мг/м² еженедельно 5 введений каждые 6 нед;
- 2) доцетаксел (Таксотер®) 75 мг/м² каждые 3 нед. и
- 3) митоксантирон 12 мг/м² каждые 3 нед.

Пациенты всех трех групп дополнительно получали преднизолон. Медиана продолжительности жизни составила 19,2 мес. в группе 3-недельного применения доцетаксела, 17,8 мес. – в группе еженедельного применения доцетаксела и 16,3 мес. – в группе применения митоксантирона. У 22% больных, получавших лечение доцетакселем каждые 3 нед., отметили существенное улучшение качества жизни, у 45% пациентов, получавших 3-недельный доцетаксел, отмечено снижение ПСА на 50%.

Побочные эффекты доцетаксела включали нейтропению III–IV степени, которая наблюдалась у 32% больных, получавших доцетаксел каждые 3 нед., и только у 1,5% больных, получавших этот препарат еженедельно. Среди других побочных эффектов встречались слабость, алопеция, диарея, нейропатия, периферические отеки, снижение половой функции.

Был сделан вывод о преимуществе 3-недельного режима введения доцетаксела перед схемой «митоксантирон плюс преднизон» с точки зрения увеличения выживаемости, снижения уровня ПСА, уменьшения болевых ощущений, повышения качества жизни [10].

Схожие результаты были получены в отечественном исследовании (TANDEM) с аналогичным дизайном [11].

■ Желание увеличить возможности современной химиотерапии путем комбинации ее с дополнительной ГТ способствовало организации исследования SWOG 9916 [12], результаты которого были опубликованы в 2004 г.

■ После рандомизации на две группы мужчинам с кастрат-рефрактерным раком простаты было проведено лечение:

1-я группа – Таксотер® в дозе 60 мг/м² на 2-й день, эстрамустин – 280 мг перорально 3 раза в день с 1-го по 5-й день каждые 3 нед.;

2-я группа – митоксантрон в дозе 12 мг/м² каждые 3 нед. на фоне преднизолона – 5 мг 2 раза в сутки длительно.

В данном исследовании выявлено достоверное улучшение отдаленных результатов лечения у больных, получавших терапию Таксотером в комбинации с эстрамустином (продолжительность жизни – 17,5 мес. в 1-й группе и 15,6 мес. – во 2-й, $p = 0,02$; время до прогрессирования – 6,3 и 3,2 мес. соответственно, $p < 0,001$), однако повышение токсичности за счет включения в схему лечения эстрогена и необходимость понижения дозы цитостатика не позволили рекомендовать этот вариант для широкого клинического применения, хотя сочетание цитостатической с другим вариантом гормональной депривационной терапии признается большинством авторов целесообразным.

Нами проведено исследование, в которое было включено 60 пациентов с ГРПЖ. Были выделены 2 группы больных:

1-я группа ($n = 31$) – пациенты получали Таксотер® в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. + агонисты ЛГРГ;

2-я группа ($n = 29$) – пациенты получали монотерапию Таксотером в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед. Уровень сывороточного тестостерона у всех этих больных до включения в исследование был значительно выше кастрационного, (1,7 нмоль/л) т.к. все они получали антиандрогены (бикалутамид) в высокой дозе не менее 3 мес. после регистрации кастратрезистентности, а после этого месяц проводили без гормональной терапии для регистрации синдрома отмены.

В обеих группах больные были приблизительно сопоставимы по возрасту, характеру предшествующего лечения и степени дифференцировки опухоли, по характеру костного метастазирования большая часть пациентов обеих групп соответствовала критериям Soloway 3–4.

Обеспечение высокого качества жизни пациентов с ГРПЖ является решающим фактором при выборе схемы лечения. Поэтому как составляющие качества жизни оценивались уровень болевого синдрома и статус активности. Уровень болевой градации оценивался по 4-балльной шкале ВОЗ, оценка общего состояния – по системе Карновского.

Применение Таксотера в сочетании с аЛГРГ позволило повысить показатель статуса активности у 5 (16,1%) пациентов 1-й группы и у 3 (10,3%) больных 2-й группы ($p = 0,06$). Уменьшить уровень болевого синдрома удалось у 41,9 и 37,9% ($p < 0,05$) больных соответственно. Все это свидетельствует о положительном влиянии терапии на качество жизни пациентов.

Положительный ответ на терапию в виде снижения ПСА более чем на 50% отмечен у равного количества больных –

по 11 в каждой группе, но если это снижение наступило в 1-й группе у большинства больных (10) после 2-го и 3-го курсов, то во 2-й группе у 6 пациентов этот эффект был отмечен только после 4-го и 5-го курсов доцетаксела.

Прогрессирование опухолевого процесса в виде появления дополнительных очагов через 6 мес. после начала химиотерапии отмечено у 9 пациентов 1-й и у 13 больных 2-й группы.

Средняя продолжительность жизни больных, которые не получали следующей линии терапии, составила 15,5 мес. в 1-й группе и 13,6 мес. – во 2-й.

В последние годы продолжались поиски модификации структуры производных таксанов, которые обладали бы дополнительным противоопухолевым эффектом после развития резистентности к известным препаратам. В результате небольшой модификации в структуре был создан новый препарат – кабазитаксел (Джевтана®), который преодолевает резистентность к клеточным культурам *in vivo* и *in vitro* и показал активность на моделях доцетаксел-чувствительных и доцетаксел-резистентных клеток.

Установлена его способность преодолевать гемато-энцефалический барьер и быть эффективным при поражении позвоночника и спинного мозга (противоопухолевая активность), отмечен хороший симптоматический эффект [13, 14].

Рандомизированное многоцентровое исследование 3-й фазы – Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated with a Taxotere-containing Regimen (TROPIC), в котором проведено сравнение эффективности кабазитаксела с митоксантроном при метастатическом доцетаксел-резистентном РПЖ, показало, что применение кабазитаксела позволило существенно увеличить медиану общей выживаемости (15,1 мес. против 12,7 мес.), снизить риск смерти на 30% [15].

■ Применение кабазитаксела позволило существенно увеличить медиану общей выживаемости (15,1 мес. против 12,7 мес.), снизить риск смерти на 30%

Через 2 года от начала лечения кабазитакселом 28% пациентов были живы, тогда как в группе больных, получавших митоксантрон, к этому сроку остались в живых только 17% больных. Существенно удлинилась медиана времени без радиологического прогрессирования болезни – 8,8 мес. по сравнению с 5,4 мес. в контрольной группе ($p < 0,0001$) [15].

В этом исследовании была отмечена достаточно высокая гематологическая токсичность препарата, проявляющаяся в виде развития фебрильных нейтропений (7,5%). Однако ряд исследований (например, German Compassionate Use Program – GUP) показал, что выполнение рекомендаций Американского общества клинической онкологии по профилактическому назначению стимуляторов лейкопоза обе-

спечивает более чем двукратное снижение вероятности развития этого осложнения [16].

Под нашим наблюдением с октября 2012 г. находились 18 больных, которые получили от шести до девяти курсов доцетаксела (11 – в условиях медикаментозной кастрации и 6 – без применения АД). У 17 из них было отмечено прогрессирование опухолевого процесса – появление новых костных очагов у 7 больных, у 2 выявлены и морфологически верифицированы подвздошные и парааортальные увеличенные лимфоузлы, у одного больного появились метастазы в легких, у остальных 7 больных – стойкое повышение ПСА на фоне терапии (более 6 мес.). У одного пациента поводом для прекращения лечения доцетакселем явилась выраженная полинейропатия после 7 курсов, хотя уровень ПСА оставался стабильным.

Восемь больных продолжают получать лечение кабазитакселем на фоне положительной динамики по ПСА в течение промежутка от 8 до 3 мес., у 5 пациентов наблюдалась стабилизация длительностью 4–6 мес., после чего отмечено прогрессирование, еще 5 пациентов были переведены на дру-

гие варианты лечения на фоне регистрации роста ПСА после трех курсов лечения Джевтаной.

Снижение уровня лейкоцитов отмечено у всех больных, получивших более двух курсов кабазитаксела, однако назначение стимуляторов лейкопоза уже при первых признаках лейкопении позволило избежать серьезных осложнений – лейкопении 3–4 ст. отмечена только у 5 больных без существенных последствий.

Случаев фебрильной нейтропении в наших наблюдениях не было. Ни у одного больного, получавшего кабазитаксел, лечение не было прекращено из-за токсических осложнений.

Таким образом, последовательное назначение таксанов – доцетаксел (Таксотер®) в первой линии и кабазитаксел (Джевтана®) во второй – позволяет увеличить продолжительность жизни больных с метастатическим РПЖ, повысить качество их жизни.

Цитостатическую терапию первой линии целесообразно проводить на фоне продолжения кастрационной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Siegel R, Ward E. et al. Cancer statistics. 2008. CA Cancer // J. Clin. 2008. № 58 (2). P. 71–96.
2. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (по данным 12 апреля 2011 г.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2011 году // под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. 2013.
4. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012.
5. Алексеев Б.Я., Андрианов А.Н. Возможности и механизмы действия гормональной терапии у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы // Онкоурология. 2013. №1. С. 34–43.
6. Kish J., Bukkapatnam R. et al. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer // Cancer Care. 2001. №8 (6). P. 487–495.
7. Harris K.A., Reese D.M. Treatment options in hormone-refractory prostate cancer: current and future approaches // Drugs. 2001. №61. P. 2177–2192.
8. Kantoff P.W., Halabi S., Conaway M. et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study // J. Clin. Oncol. 1999. №17. P. 2506–2513.
9. Berthold D.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study // J. Clin. Oncol. 2008. №10. 26 (2). P. 242–245.
10. Tannok I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisolone for advanced prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2004. №351. P. 1502–1512.
11. Карякин О.Б. [и др.] Российский опыт применения Таксотера в терапии метастатического гормонорефрактерного рака предстательной железы: результаты описательного исследования TANDEM // Онкоурология. 2010. №4. С. 61–64.
12. Petrylak D.P. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2004. №7; 351 (15). P. 1513–1520.
13. Paller Channing J., Antonarakis Emmanuel S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer // Drug. Des. Devel. Ther. 2011. №5. P. 117–124.
14. Wilkes G. Cabazitaxel, a taxane for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer // Oncology (Williston Park). 2010. №24 (Suppl. 10). P. 46–48.
15. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // Lancet. 2010. №376 (9747). P. 1147–1154.
16. Heidenreich A., Scholz H., Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel Plus Prednisone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Results from the German Compassionate-use Programme // European Urology. June 2013. Vol. 63. Is. 6. P. 977–982.

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, д.м.н., профессор, **А.С. КАЛПИНСКИЙ**, к.м.н., Московский научно-исследовательский онкологический институт им П.А. Герцена, кафедра урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва

СОРАФЕНИБ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

С открытием патогенетических путей развития метастатического почечно-клеточного рака (МПКР) и появлением таргетных препаратов прогноз течения заболевания и выживаемость этой группы больных значительно улучшились. Резистентность и непереносимость препаратов, развивающиеся при длительной терапии, индуцируют проведение новых клинических исследований и поиск новых препаратов и схем лечения. В статье обсуждаются результаты исследований эффективности и переносимости сорафениба как в первой, так и во второй линиях лечения МПКР.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, сорафениб, Нексавар

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире выявляют около 210 тыс. новых случаев ПКР (из них две трети в развитых странах), что составляет около 2% в структуре онкологической заболеваемости [1].

В России в 2011 г. выявлено 19 657 больных со злокачественными новообразованиями почки. ПКР составляет 4,5% злокачественных новообразований у мужчин и 3% у женщин. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2001 по 2011 г. ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (31,81%). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 9,06 на 100 тыс. населения. Рост заболеваемости ПКР обусловлен как истинными причинами, так и улучшением ранней

диагностики. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании [2].

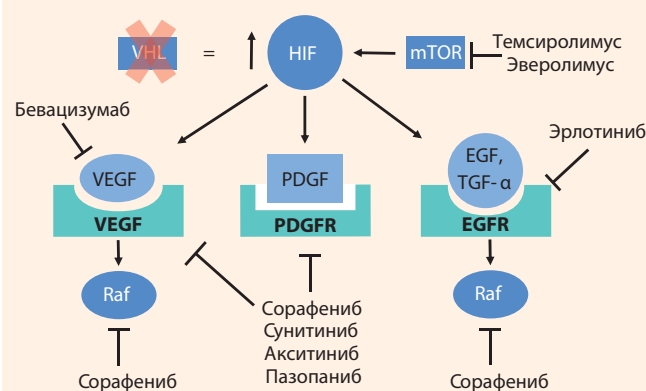
Несмотря на совершенствование методов диагностики данной патологии и высокую частоту выявления (40–60%) локализованного ПКР у 25–30% больных ПКР при первичном обследовании обнаруживают отдаленные метастазы. У 20–40% больных после радикально выполненного хирургического вмешательства диагностируют прогрессирование заболевания с появлением метастазов. Таким образом, распространенность запущенных форм и смертность от ПКР в мире и в России остаются высокими.

Открытие основных патогенетических путей развития ПКР, опосредованных через фактор, индуцируемый гипоксией HIF (HIF – Hypoxia-Inducible Factor), и сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), а также через мишень рапамицина млекопитающих mTOR (mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих), послужили импульсом к развитию нового лечебного направления в онкоурологии – таргетной терапии (рис. 1) [3–7].

В клинических исследованиях II и III фазы, посвященных изучению эффективности и переносимости таргетных препаратов, зарегистрировано увеличение показателей выживаемости без прогрессирования при умеренно выраженной токсичности и в некоторых исследованиях – увеличение показателей общей выживаемости больных МПКР. В настоящее время в арсенале онкологов и урологов имеются следующие таргетные препараты: сорафениб (Нексавар), сунитиниб (Сутент), темсиrolimus (Торизел), бевацизумаб (Авастин), эверолимус (Афинитор), пазопаниб (Вотриент), акситиниб (Инлита). В литературе активно дискутируется вопрос о последовательном применении таргетных препаратов и выработке оптимальных режимов их применения для улучшения показателей выживаемости и качества жизни [8–10].

Существование многочисленных патогенетических путей развития ПКР обуславливает возможность последовательно-го применения таргетных препаратов, что позволяет полу-

Рисунок 1. Механизм действия таргетных препаратов [7]



Сокращения: HIF – Hypoxia-Inducible Factor; фактор, индуцируемый гипоксией, VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста; mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина млекопитающих; PDGF – Platelet-derived growth factor, Тромбоцитарный фактор роста; EGF – Epidermal growth factor, Эпидермальный фактор роста; VHL – von Hippel-Lindau tumor suppressor, ген-супрессор опухолевого роста фон Хиппеля – Линдау, Raf – Rapidly accelerated fibrosarcoma kinase, Киназа, индуцирующая быстрое развитие фибросаркомы

чать эффект от таргетной терапии в случаях появления резистентности к другим антиангиогенным препаратам. Последовательное использование таргетных препаратов позволяет длительно лечить больных без прогрессирования и обеспечивает возможность применения оптимальных дозировок препарата и хорошую переносимость лечения.

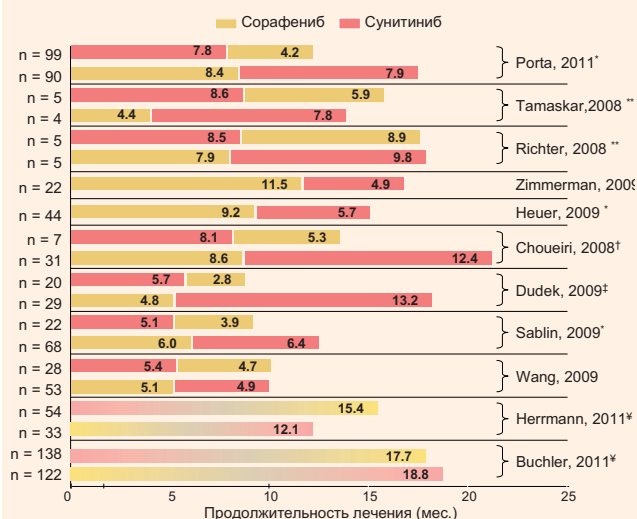
Клинический потенциал стратегии последовательного применения таргетных препаратов у пациентов с МПКР подтвержден рядом ретро- и проспективных клинических исследований (табл. 1, рис. 2), результаты которых указывают на отсутствие перекрестной резистентности между таргетными препаратами [6–38].

Наибольший опыт применения накоплен в отношении первых зарегистрированных и наиболее исследованных таргетных препаратов – сорафениба и сунитиниба, зарегистрированных FDA (FDA – Food and Drug Administration) в декабре 2005 г. и январе 2006 г. соответственно. Более 2 лет сорафениб и сунитиниб были единственными таргетными препаратами для лечения МПКР, в связи с чем проводилось изучение оптимальной последовательности их применения.

Сорафениб (Нексавар) относится к группе мультикиназных ингибиторов, действующих одновременно как на тирозинкиназы рецепторов (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF-b, RET, c-KIT, FLT-3), так и на серин/треониновые киназы (C-Raf, B-Raf) в опухолевых и эндотелиальных клетках.

Препарат сорафениб одобрили для терапии МПКР на основании данных регистрационного исследования III фазы TARGET (TARGET – Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), в которое включили 903 больных МПКР после прогрессирования на фоне лечения цитокинами (большинство больных), гормональной или химиотерапии в первой линии. Больных рандомизировали в группы лечения сорафенибом или плацебо. Риск прогрессирования или смерти в

Рисунок 2. Ретроспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов [25–38]



* Медиана выживаемости без прогрессирования; ** Средняя выживаемость без прогрессирования; † Продолжительность лечения; ‡ Время до прогрессирования; ¥ Общая выживаемость без прогрессирования.

группе больных, получавших сорафениб, оказался на 56% ниже, чем в группе плацебо (отношение рисков 0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; уровень статистической значимости $p = 0,000001$, медиана выживаемости без прогрессирования 5,5 мес. против 2,8 мес., $p < 0,01$). Частичный ответ по критериям RECIST 1.0 зарегистрировали у 10% пациентов, получивших сорафениб, по сравнению с 2% в группе плацебо ($p < 0,001$). Окончательный анализ общей выживаемости после исключения пациентов из группы плацебо, получивших в последующем сорафениб,

Таблица 1. Проспективные клинические исследования с использованием последовательного назначения таргетных препаратов [11–24]

Препарат	Фаза исследования	Популяция больных	Количество больных	ОО, %	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Эверолимус	III	сунитиниб и/или сорафениб	410	1	4,9 мес.	14,78 мес.
Плацебо [11–13]		рефрактерные			1,9 мес.	14,39 мес.
Сорафениб [14]	II	сунитиниб или бевацизумаб	37	0	3,8 мес.	-
Сорафениб [15]	II	сунитиниб	52	9,6	16 нед.	32 нед.
Сунитиниб [16]	II	бевацизумаб	61	23	30,4 нед.	47,1 нед.
Акситиниб [17]	II	сунитиниб и сорафениб	62	7,1	7,1 мес.	11,5 мес.
		цитокины и сорафениб		27,6	9,1 мес.	18,5 мес.
		сорафениб		25	7,8 мес.	9,2 мес.
Акситиниб [18]	II	сорафениб	62	22,6	7,4 мес.	13,6 мес.
Акситиниб	III	сунитиниб	194	11,3	4,8 мес.	15,2 мес.
Сорафениб [19–20]			195	7,7	3,4 мес.	16,5 мес.
Темсиrolimus	III	сунитиниб	259	7,7	4,3 мес.	12,3 мес.
Сорафениб [21]			253	7,9	3,9 мес.	16,6 мес.
Тивозаниб [22–24]	III	сорафениб	156	13	8,4 мес.	19,6 мес.

ОО – Объективный ответ, ВБП – Выживаемость без прогрессирования, ОВ – Общая выживаемость

также выявил статистически значимое преимущество в показателях общей выживаемости в группе сорафениба по сравнению с группой плацебо: отношение рисков 0,78; 95% ДИ 0,62–0,97; $p = 0,0287$, медиана общей выживаемости 17,8 мес. и 14,3 мес. соответственно ($p = 0,0287$) [39–41].

Медиана выживаемости без прогрессирования в исследованиях II и III фазы сорафениба в качестве препарата первой линии в лечении светлоклеточного МПКР варьирует от 5,7 до 9,1 мес. [22, 42], общая выживаемость (при использовании последующих линий таргетной терапии) – от 27,1 до 33 мес. [43, 44].

Эффективность и безопасность применения сорафениба также подтверждена в 2-х открытых исследованиях с расширенными критериями включения ARCCS (ARCCS – Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib), проводившихся в странах

■ Сорафениб (Нексавар) относится к группе мультикиназных ингибиторов, действующих одновременно как на тирозинкиназы рецепторов, так и на серин/треониновые киназы в опухолевых и эндотелиальных клетках

Северной Америки и Европы с участием 2 504 и 1 155 больных соответственно [45–47].

В открытом исследовании сорафениба с расширенными критериями включения ARCCS, проводившемся в США и Канаде, участвовали 2 504 больных МПКР, которым невозможно было назначить таргетную терапию в рамках других исследований. В исследовании принимали участие в т. ч. пациенты с несветлоклеточными опухолями, метастазами в головной мозг, пожилого возраста, а также больные, ранее получавшие терапию другими препаратами. Согласно опубликованным результатам, полный ответ на лечение был зарегистрирован у 1 (0,05%) из 1 891 больного, частичный ответ – у 67 (4%), стабилизация заболевания более 8 нед. – у 1 511 (80%) пациентов, прогрессирование заболевания – у 303 (16%) больных. Суммарный ответ на лечение (сумма полных, частичных ремиссий и стабилизации) был достигнут у 84% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 36 нед., а медиана общей выживаемости – 50 нед. Различий в эффективности терапии сорафенибом в зависимости от гистологического варианта ПКР, наличия метастазов в головной мозг, возраста и ранее проводившегося лечения отмечено не было. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам II степени тяжести, связанным с приемом препарата, относились ладонно-подошвенный синдром (18%), сыпь (14%), гипертензия (12%) и слабость (11%) [45, 47].

В открытом исследовании сорафениба с расширенными критериями включения, проводившемся в странах Европы (EU-ARCCS), приняли участие 1 155 больных. В исследование включали в т. ч. пациентов с несветлоклеточными опухолями, бессимптомными метастазами в головной мозг, соматическим статусом по шкале ECOG 0–2 и ожидаемой продолжительностью жизни >2 мес. Медиана выживаемости без прогресси-

рования составила 6,8 мес., а медиана продолжительности лечения 6,9 мес. Таким образом, эффективность и безопасность применения сорафениба оказались сопоставимы с проведенными ранее рандомизированными исследованиями [45].

Дополнительная активность сорафениба в качестве препарата второй линии лечения МПКР после неэффективности других таргетных препаратов была подтверждена результатами нескольких исследований. В ряде исследований с последовательным использованием сунитиниба и сорафениба подтверждено отсутствие перекрестной резистентности между препаратами, что позволяет использовать эти препараты последовательно [25–38].

В метаанализ, проведенный F. Stenner с соисследователями, включили 853 пациента из 13 исследований (11 ретро- и 2 проспективных). 398 пациентов получили последовательную терапию препаратами сунитиниб–сорафениб и 455 – сорафениб–сунитиниб. Согласно полученным результатам, отмечено улучшение показателей суммарной выживаемости без прогрессирования в группе больных, получавших последовательность препаратов сорафениб–сунитиниб по сравнению с группой, получавшей сунитиниб–сорафениб: 15,4 против 12,1 мес. соответственно ($p = 0,0013$). Статистически значимых различий во времени до первого прогрессирования выявлено не было вне зависимости от того, какой препарат был назначен в качестве терапии первой линии (медиана времени до первого прогрессирования на фоне сорафениба оказалась на 0,62 мес. больше по сравнению с сунитинибом, $p = 0,43$). При назначении сорафениба после сунитиниба отмечено статистически значимое снижение выживаемости без прогрессирования по сравнению с назначением сунитиниба после сорафениба (среднее снижение на 2,66 мес., $p = 0,003$). Таким образом, назначение сунитиниба в первой линии сопровождалось меньшей ВВП на фоне последующей терапии сорафенибом, в то время как терапия сорафенибом в первой линии не сопровождалась подобным снижением эффективности последующей терапии сунитинибом. Авторами был сделан вывод об отсутствии перекрестной резистентности между препаратами и целесообразности их последовательного применения. По мнению исследователей, последовательное применение схемы сорафениб–сунитиниб позволяет увеличить показатели выживаемости без прогрессирования по сравнению с последовательностью сунитиниб–сорафениб [37].

В настоящее время получены данные нескольких крупных рандомизированных исследований, в которых препарат сорафениб применяли как в первой, так и во второй линии терапии МПКР [19–24].

В открытом проспективное многоцентровое исследование III фазы (TIVO-1) по изучению эффективности препарата тивозаниб по сравнению с препаратом сорафениб у больных МПКР включили 517 больных, которых рандомизировали в соотношении 1:1. Согласно полученным данным, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов были статистически значимо лучше в группе больных, получавших тивозаниб, по сравнению с группой сорафениба; выживаемость без прогрессирования составила 11,9 мес. против 9,1 мес. ($p = 0,042$); частота объективных ответов –



РАСПРОСТРАНЕННЫЙ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК*
НАДЕЖНЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ
И МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



НЕКСАВАР® в лечении метастатического почечно-клеточного рака (ПКР)

Новый подход. Эффективность. Надежность.

Опубликованы данные о долгосрочной
безопасности и эффективности¹

Первые данные применения у пациентов
преклонного возраста (старше 70 лет)²

Опубликованы данные исследования
III фазы TARGET^{3,4}

Одобен Европейским агентством
по лекарствам (EMA)⁵

Первый препарат для перорального
применения для лечения ПКР,
одобренный Управлением по
продуктам и лекарственным
средствам США (FDA)^{4,6}

НЕКСАВАР (NEXAVAR). Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib). Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат - 274 мг. Показания: Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак. Противопоказания: Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом. Способ применения и дозы: Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг)*; суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия. Побочное действие: - лимфопения, лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг), повышение артериального давления, застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, охриплость, кожная сыпь, alopecia, ладонно-подошвенная эритема, зуд, кожный зуд, экфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, дисфония, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор, периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром, депрессия, звон в ушах, артралгия, миалгия, повышенная утомляемость, гиподосфемиа, увеличение уровня липазы и амилазы, транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях), астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела. Регистрационный номер: ЛСР-000093, актуальная версия инструкции от 01.11. 2012 г. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Eur J Cancer. 2010;46(13):2432-2440.
2. Eisen T, Oudard S, Szczylak C, et al. J Natl Cancer Inst. 2008;100(20):1454-1463.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med. 2007;356(2):125-134.
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. J Clin Oncol. 2009;27(20):3312-3318.
5. Nexavar(sorafenib) product details. European Medicines Agency. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp. Accessed September 7, 2012.
6. Escudier B. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(6):825-836.

33% и 23% ($p = 0,014$) соответственно. При проведении подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования у больных, ранее не получавших системной лекарственной терапии МПКР, медиана выживаемости без прогрессирования также была продолжительнее в группе тивозаниба, чем в группе сорафениба: 12,7 мес. против 9,1 мес. соответственно ($p = 0,037$).

Однако при анализе общей выживаемости была выявлена тенденция к уменьшению риска смерти на 20% в группе сорафениба по сравнению с тивозанибом (отношение рисков 1,25, $p = 0,105$, медиана общей выживаемости в группе тивозаниба 28,8 мес., в группе сорафениба – 29,3 мес.). При этом 75% больных в группе сорафениба получили терапию второй линии, в то время как в группе тивозаниба терапию второй линии получили лишь 36% больных [22–24].

Отчасти это было связано с дизайном исследования, согласно которому после прогрессирования на фоне сорафениба больные имели возможность продолжить лечение тивозанибом, в то время как у больных из группы тивозаниба возможности продолжить лечение сорафенибом в рамках исследования не было.

■ Сорафениб входит в перечень основных международных (NCCN, ESMO, EAU) и российских (Минздрава РФ) рекомендаций по лечению МПКР в качестве терапии первой и второй линии

С другой стороны, в исследовании последовательной терапии эверолимусом и сунитинибом RECORD-3, в котором у пациентов также была возможность продолжать лечение вторым препаратом в рамках исследования после прогрессирования на фоне первого, лишь 52% больных после сунитиниба и 54% после эверолимуса смогли получить вторую линию терапии [48]. Поэтому нельзя исключить, что часть больных в исследовании TIVO-1 не получили последующую терапию после тивозаниба по причинам, не связанным с доступностью препаратов в рамках исследования.

В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы INTORSECT, посвященное сравнению эффективности и безопасности темсиrolимуса и сорафениба у больных МПКР, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на терапии сунитинибом, включили 511 пациентов с МПКР. В исследование включили больных со статусом 0 или 1 по шкале ECOG. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных, получавших темсиrolимус, составила 4,28 мес. по сравнению с 3,91 мес. в группе больных, получивших сорафениб ($p = 0,1933$). Однако при оценке общей выживаемости выявлены статистически значимые преимущества в группе больных, принимавших сорафениб, по сравнению с группой темсиrolимуса, риск смерти в группе сорафениба был на 23,7% меньше по сравнению с группой темсиrolимуса, медиана общей выживаемости составила 16,64 мес. и 12,27 мес. соответственно (отношение рисков 1,31, $p = 0,0144$). Исследователи пришли к выводу, что темсиrolимус не улучшает общую выживаемость в сравнении с

сорафенибом во второй линии, и предположили, что применение ингибиторов VEGF, возможно, более целесообразно, чем ингибиторов mTOR у больных МПКР с прогрессированием заболевания после терапии сунитинибом [21].

На основании данных исследования TARGET препарат сорафениб одобрен в странах Европы (ЕМЕА), США (FDA) и в 2007 г. зарегистрирован в РФ для лечения МПКР в первой и последующих линиях терапии. Сорафениб входит в перечень основных международных (NCCN, ESMO, EAU) и российских (Минздрава РФ) рекомендаций по лечению МПКР в качестве терапии первой и второй линии. Члены экспертных групп NCCN и ESMO по ПКР, основываясь на данных, полученных по окончании исследований II и III фазы и исследований сорафениба с расширенными критериями включения, рекомендуют применять сорафениб в качестве препарата первой линии терапии некоторым больным МПКР [9, 10, 49]. Рекомендуемые дозы для лечения сорафенибом – по 400 мг 2 раза/день перорально. Для удобства подбора дозировки при возникновении выраженных побочных эффектов препарат выпускается по 200 мг в 1 таблетке.

В настоящее время продолжаются исследования последовательной терапии при неэффективности или непереносимости других таргетных препаратов. Запланировано проведение ряда исследований III фазы по оценке эффективности и переносимости таргетных препаратов во второй линии лечения МПКР и исследования с последовательным назначением различных ингибиторов тирозинкиназ (табл. 2) [50].

Окончательная выработка четких рекомендаций по применению оптимальной последовательности таргетных препаратов станет возможной только после проведения крупных проспективных клинических исследований, а также после детального изучения механизмов резистентности. Поиск биологических характеристик опухоли и маркеров, варьирующих на фоне лечения, вероятно, поможет прогнозировать ответ на проводимое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз течения заболевания больных МПКР с появлением таргетных препаратов значительно улучшился. В связи с развитием резистентности и непереносимостью препаратов на фоне длительной терапии в настоящее время в литературе активно обсуждаются вопросы разработки таргетных препаратов второй и третьей линии лечения МПКР с определением оптимальной последовательности их применения. Результаты большинства проведенных клинических исследований продемонстрировали целесообразность использования на первом этапе лечения препарата сорафениб с последующим назначением сунитиниба. Несомненно, для определения оптимальной последовательности использования таргетных препаратов необходимо завершение продолжающихся крупных проспективных клинических исследований III фазы.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

ВПЕРВЫЕ

официальный перевод
**Европейской
Фармакопеи**
на русский язык



Европейская Фармакопея –
официальный государственный
стандарт качества лекарственных
средств для
37 стран-участников
и **22 стран-наблюдателей.**

Названия статей



РУССКИЙ



АНГЛИЙСКИЙ



ЛАТЫНЬ

- Содержит стандарты качества на ЛС мирового уровня
- Описывает современные методы контроля качества ЛС
- Включает современные концепции оценки качества ЛС и обеспечения качества проведения испытаний

Содержит:

общие разделы | общие фармакопейные статьи | частные фармакопейные статьи



По вопросам приобретения обращайтесь
в Издательство «Ремедиум»
Тел.: 7 (495) 780-34-25
www.remedium.ru

А.В. ПИВНИК, д.м.н., профессор, Н.Н. ШАРКУНОВ, ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

В обзорной клинической статье приводятся сведения о патогенезе, диагностике и лечении лимфомы Ходжкина, рассматриваются вопросы ранней диагностики, подчеркивается роль раннего морфологического исследования, лучевых методов диагностики, необходимость создания семенного фонда у молодых мужчин перед началом химиотерапии, важность строгого соблюдения стадирования, уточнения факторов прогноза, неукоснительного соблюдения программ терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, патогенез, диагностика, лечение

Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – группа заболеваний лимфоидной ткани, включающая как минимум классическую лимфому Ходжкина и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского-Рид-Штернберга (БРШ) и Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминального центра фолликула. Они составляют около 1% от массы всей опухолевой ткани, состоящей из реактивных, неопухолевых Т- и В-лимфоцитов с примесью гранулоцитов и макрофагов.

ЛХ впервые описана в 1832 г. Томасом Ходжкином как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка». Спустя 23 года С. Уилкс назвал это состояние болезнью Ходжкина, изучив описанные Т. Ходжкином случаи и добавив к ним 11 собственных наблюдений. Термин «лимфогранулематоз» введен в 1904 г. на VII съезде немецких патологов в Вене. В 2001 г. ВОЗ утвердила название «лимфома Ходжкина» в классификации лимфом.

В РФ общее количество впервые заболевших лимфогранулематозом составляет около 3,5 тыс. человек в год. Выявляются 2 основных пика заболеваемости ЛХ: первый приходится на 15–35 лет, второй наблюдается после 60 лет; соотношение мужчины/женщины примерно равное. В средней полосе России заболеваемость ЛХ составляет около 2,5 на 100 тыс. человек за год. В Москве и Московской области с численностью около 20 млн человек число заболевших может составить около 500 человек в год.

Этиология заболевания не известна. Пристально изучается роль вируса Эпштейна-Барр в возникновении заболевания.

В патогенезе ЛХ рассматриваются следующие проблемы. Морфологическим субстратом болезни является небольшое количество опухолевых клеток в массе опухоли, которая в основном состоит из реактивных Т-клеток, в частности CD4+. Цитокины, выделяемые этими клетками в ответ на опухоль, определяют клинические В-симптомы болезни, а также структуру опухоли, инвазирующей соседние ткани.

С.М. Алещенко с соавт. выделили группы генов, сцепленные с плохим прогнозом – резистентностью к терапии и рецидивирующим на фоне полихимиотерапии (ПХТ) течением.

В целом патогенез ЛХ может рассматриваться как ряд последовательных событий: больной ЛХ получает по одному неблагоприятному признаку вероятности развития ЛХ от каждого из родителей, став гомозиготой по этому признаку. Родители больного ЛХ передают HLA-DR признак, который выявляется определенным набором HLA-DR маркеров. Гены системы HLA-DR локализованы на коротком плече 6-й хромосомы.

По данным Алещенко, у части больных ЛХ выявлены генетические маркеры. Она исследовала 112 больных ЛХ, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии (ГИИТ) ГНЦ РАМН с 1996 по 2000 г. Изучены образцы геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови. Показано, что существует положительная ассоциация между развитием ЛХ и наличием генов Cw7 и DRB1*11. Для носителей специфичности DRB1*07 выявлена значимая отрицательная ассоциация с восприимчивостью к ЛХ. Выявлено снижение риска развития ЛХ в молодом возрасте для лиц, имеющих в HLA-генотипе специфичность DRB1*01. Установлено повышение частоты общих HLA-специфичностей 1-го класса у родительских пар, имеющих больного ребенка. Значение данного показателя составляет соответственно 100% против 60%. Ген DRB1*04 ассоциирован у больных ЛХ с достижением полной ремиссии – частота DRB1*04 в группе пациентов в ремиссии 5 и более лет (20%) выше частоты данной специфичности в группе больных, рефрактерных к ПХТ первой линии (8%) [1]. У пациентов с факторами риска по системе немецких авторов Хасанклевера и Уолкера Диля, основанной на наблюдении почти 6 тыс. больных ЛХ (мужской пол, возраст старше 45 лет, IV стадия заболевания, уровень гемоглобина менее 105 г/л, лейкоцитоз более 16×10^9 , лимфопения <8%, содержание альбумина < 40%), бессобытийная выживаемость значимо различается между DRB1*04-позитивными и DRB1*04-негативными больными и соответственно равна 78% и 42%.

Представляет интерес изучение полиморфизма генов, ответственных за метаболизм цитостатических препаратов, т. к. в ряде случаев при малой активности соответствующих ферментов мы не получаем противоопухолевого эффекта, при повышенной активности ферментов наблюдаются проявления избыточной токсичности. Возможно, полиморфизм генов системы HLA-DR и генетические механизмы лекарственной резистентности взаимосвязаны.

При изучении изолированных клеток БРШ выявлены глобальные механизмы, которые подавляют специфическую экспрессию генов В-клеток. Показано нарушение активности рецептора тирозинкиназы в клетках БРШ при классическом варианте ЛХ и в меньшей степени при варианте лимфоцитарного преобладания. Эта находка является уникальной для ЛХ и может способствовать более успешной химиотерапии [2].

Наши наблюдения за больными ЛХ с ВИЧ-инфекцией выявляют очень интересную проблему. При рассмотрении кривых заболеваемости ВИЧ-инфицированных больных разными болезнями в течение 15 лет до начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (1981–1996 гг.) и в течение такого же времени после введения ВААРТ (1996 – по настоящее время) оказалось, что в левой части графика заболеваемость злокачественными лимфомами, включая первичную лимфому ЦНС и саркому Капоши, возросла в сравнении с неинфицированной популяцией в 168 раз! Заболеваемость ЛХ и солидными опухолями до начала ВААРТ не отличалась от таковой в здоровой популяции (2,5 на 100 тыс. населения). Напротив, в правой половине графика (т. е. после начала ВААРТ) кривые первых двух болезней резко снизились, первичная лимфома ЦНС и саркома Капоши стали встречаться очень редко. Заболеваемость солидными опухолями не изменилась. Интересным фактом стало увеличение заболеваемости ЛХ до 8 раз с началом приема ВААРТ! Это означает, что для реализации ЛХ как болезни необходимо как минимум присутствие CD4+-лимфоцитов. Продолжение наблюдения за больными ЛХ с ВИЧ-инфекцией показало, что ЛХ у этой группы пациентов излечивается лучше, чем у неинфицированных больных: быстрый регресс симптомов, возможность достичь излечения при грубых нарушениях протокола лечения по времени (чрезмерно затянутые интервалы между курсами ПХТ). Эти два факта, полученные при непосредственном наблюдении и лечении больных ЛХ с ВИЧ-инфекцией, нуждаются в научном объяснении, которого пока нет.

Известен воспалительный синдром иммунологического восстановления у ВИЧ-инфицированных больных (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS) – появление новых или обострение ранее пролеченных инфекционных или неинфекционных заболеваний на фоне положительного иммунологического и вирусологического ответа на ВААРТ. Он изучен при туберкулезе и грибковых инфекциях у ВИЧ-инфицированных больных. Оказалось, что при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции начало ВААРТ с повышением CD4+ клеток приводит к резкому ухудшению течения туберкулеза, и, напротив, первоначальная терапия туберкулеза с последующим присоединением ВААРТ не сопровождается развитием IRIS. CD4+ клетки необходимы для реализации туберкулезного процесса. Аналогичную картину мы наблюдаем при росте заболеваемости ЛХ в начале ВААРТ. Рассмотрение этого феномена в рамках IRIS заслуживает внимательного изучения. Если при туберкулезе в случае IRIS этиологическим фактором являются микобактерии, то при ЛХ одним из этиологических факторов может быть вирус Эпштейна-Барр.

При смешанно-клеточном варианте ЛХ, который преобладает у ВИЧ-инфицированных больных, нередко обнаруживается геном вируса Эпштейна-Барр в геноме опухолевых клеток.

Особенности характера и личности больных ЛХ заставили нас обратиться к нейрофизиологам, что привело к совместной работе со специалистами по биохимии белка.

В работах А.А. Карелина с соавт. [3] показано, что эритроцит является «эндокринной железой», которая выделяет во внешнюю среду пептиды цепей гемоглобина (Hb) разной длины. В норме и при нескольких изученных заболеваниях (черепно-мозговые травмы, сосудистые поражения головного мозга и др.) при краткосрочном культивировании эритроцитов наблюдали процесс расщепления цепей глобина. При этом обнаруживали короткие пептиды длиной в 50 аминокислотных остатков, которые выделялись через поры мембраны эритроцита. При ЛХ выявили, что пептидные фрагменты короче (30 аминокислотных остатков альфа-цепи гемоглобина), но механизм этого явления до настоящего времени не исследован.

■ Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского-Рид-Штернберга (БРШ) и Ходжкина

Ранее в комплексе работ акад. В.Т. Иванова с соавт., А.А. Карелина с соавт. [3, 4] показано, что короткие пептиды обладают действием нейропептидов, обуславливая, в частности, гиперемию некоторых животных (медведей). Поводом для этих экспериментов явились клинические наблюдения врачей-гематологов за проявлением высшей нервной деятельности у пациентов, страдающих ЛХ. А.В. Пивник с соавт. [5] отметил своеобразные черты личности и характера этих пациентов: эмоциональная холодность, упрямство, скрытность. Отмечено, что характерологические особенности больных ЛХ ярко проявляются у матерей заболевших. До трети пациентов ЛХ категорически отказываются от рекомендованной полихимио- и лучевой терапии, что ведет к гибели больных в течение ближайших лет.

В результате обсуждений этих психологических особенностей пациентов с ЛХ с психологами и психиатрами было сделано заключение, что для больных ЛХ характерна особенность, отмеченная ранее у пациентов со злокачественными опухолями, а именно инфантильность – отказ согласиться с существованием болезни.

Психиатрами отмечены пограничные состояния и достоверное увеличение числа истинной шизофрении среди пациентов с ЛХ.

Таким образом, накапливается все больше данных об этиотропном действии вируса Эпштейна-Барр у субъекта с широким фоном разнообразных событий, таких как наличие сцепленных с плохим прогнозом генов системы HLA, наличие коротких пептидов, факты их онкогенного действия (О.Н. Блищенко с соавт.), наличие достаточного количества CD4+ Т-лимфоцитов [6, 7].

■ MORFOLOGICHESKIE VARIANTY LX

Выделяют следующие морфологические варианты лимфо-гранулематоза (классификация ВОЗ, 2008 г.):

Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания.

Классическая лимфома Ходжкина:

- классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание (C81.0 по МКБ);
- классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз (C81.1);
- классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная (C81.2);
- классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение (C81.3).

■ ДИАГНОСТИКА

При диагностике обычно биопсии подвергается один из увеличенных периферических лимфоузлов. В случае увеличения только внутригрудных или абдоминальных лимфоузлов или селезенки производится диагностическая торакотомия и лапаротомия или спленэктомия.

При первичном осмотре отсутствие общих симптомов (т. н. В-симптомы активности заболевания) определяется как А-стадия заболевания.

Эта стадия коварна отсутствием серьезных симптомов заболевания, которое проявляется только увеличением одного лимфоузла, например надключичного слева. Пациенты и его семья игнорируют как сам факт увеличения лимфоузла, так и его неуклонный рост. Нередко больной впервые предстает перед врачом с массивной периферической лимфаденопатией, развивающейся за годы болезни. Уместно выделить несколько периодов в «маршруте» больного: обнаружение увеличенного лимфоузла – обращение к врачу – биопсия лимфоузла – начало терапии. Нередко время между этими событиями исчисляется месяцами и годами. Так, больной обращается к врачу через много месяцев или 1–2 года после первого обнаружения увеличенного безболезненного надключичного лимфоузла. Процесс обследования может занимать долгие месяцы, когда больной обходит многих специалистов и сдает огромное количество ненужных анализов, и нередко в раздражении от проволоочек покидает лечебное учреждение, иногда навсегда. При первичном обращении пациента и знакомстве с медицинскими документами нередко врач впервые обращает внимание больного на четкие признаки увеличения средостения на флюорограмме, сделанной от 1 года до 3 лет назад. Это происходит из-за плохой организации медицинской помощи. Так, ответ по флюорограмме, сделанной в районном туберкулезном диспансере, на которой выявлено увеличение размеров средостения, при пересылке в районную поликлинику может затеряться. Врач считает, что флюорограмма в норме и поэтому не вызывает больного, а тот уверен, что раз не последовал вызов от врача, значит, оснований для беспокойства нет. Врач-кардиолог, который консультирует больного по поводу предполагаемо-

го порока сердца, отвергает свой диагноз, но не направляет больного к онкологу, хотя увеличение размеров средостения требует этого безотлагательно. На просьбу гематолога представить препараты биопсии и блоки удаленного ранее лимфоузла пациент разводит руками: препараты утеряны, блок недоступен, важный материал не сохранился. Наконец, после биопсии, подтверждающей диагноз ЛХ, пациент приступает к лечению.

■ Увеличение лимфоузлов относится к местным симптомам ЛХ, чаще всего это периферические лимфоузлы выше диафрагмы (подчелюстные, шейные, надключичные, подмышечные, лимфоузлы средостения)

Увеличение лимфоузлов относится к местным симптомам ЛХ, чаще всего это периферические лимфоузлы выше диафрагмы (подчелюстные, шейные, надключичные, подмышечные, лимфоузлы средостения). Выявление увеличенных лимфоузлов в нетипичных местах – по ходу нервно-сосудистого пучка плеча, в кубитальной ямке, в поясничной области или экстранодальной локализации (молочная железа, мягкие ткани) – всегда свидетельствует о запущенной стадии ЛХ и неблагоприятном прогнозе. В этих случаях проводится дифференциальная диагностика между неопухолевым и опухолевым поражением лимфоузлов. Поражения ЦНС крайне редки, мы наблюдали одну пожилую больную ЛХ с общемозговой симптоматикой и объемным поражением мозга, доказанным с помощью МРТ. Обязательно исключается диагноз боковой кисты шеи, нередко симулирующей ЛХ. Увеличение размеров селезенки обычно выявляется при первичном осмотре, она плотная, гладкая, пальпируется ниже края реберной дуги на несколько сантиметров. Иногда спленомегалия может быть массивной, достигая массы 1 кг и более. Чаще небольшая спленомегалия выявляется при УЗИ живота, превышая нормальные размеры 11х4 см. Значительное увеличение размеров печени подтверждает IV стадию заболевания, которая выявляется нечасто. При ЛХ отмечается появление В-симптомов: лихорадка 38 °С в течение нескольких недель, профузная потливость с необходимостью смены постельного белья, потеря веса на 10% за последние 6 месяцев. Кожный зуд исключен из этих признаков, однако он является прогностическим признаком, который, так же как и гиперэозинофилия, превышающая 10–15% в общем анализе крови, определяет эффект терапии и возникновение рецидивов.

Дифференциальный диагноз проводится с метастазами рака, опухолями головы и шеи, включая назофарингеальную карциному, опухоль Шнитке, опухоли щитовидной железы, опухоли слюнных желез, а также опухолями других локализаций – молочной железы, ЖКТ, гениталий, внегонадными герминогенными опухолями. К неопухолевым заболеваниям относятся: вирусные лимфаденопатии, в первую очередь инфекционный мононуклеоз, в этих случаях не следует торопиться с биопсией лимфоузла, наблюдая за больным несколь-

ко недель. Также нельзя забывать о бактериальных лимфаденитах, обычно одонтогенного происхождения. В этих случаях следует назначить пациенту санацию полости рта, лечение антибиотиками и понаблюдать больного в течение нескольких недель. Все чаще при биопсии шейных и надключичных лимфоузлов наблюдается туберкулезное поражение. Мы наблюдали больных с шейной лимфаденопатией при локализации сифилитического шанкра на миндалине и губе. Нам приходилось за 1 неделю работы получать заключения по биопсии лимфоузлов этой области с диагнозами: беспигментная меланома, саркома Капоши, болезнь Гоше, туберкулезный лимфаденит.

Диагноз ЛХ всегда ставится морфологически – по результатам биопсии лимфоузла, селезенки или другой пораженной ткани. Исследование включает описание гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, при световой микроскопии. Недопустимым является предположительный диагноз по цитологическому анализу тонкоигловой пункционной биопсии, полученной при пункции лимфоузла.

Таблица 1. Классификация по стадиям (Ann. Arbor, 1971, с дополнением в Costwolds, 1989)

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или одного лимфоидного органа (селезенка, тимус, Вальдейерово кольцо) или одного нелимфоидного органа
Стадия II	Поражение 2 и более лимфатических зон с одной стороны диафрагмы (поражение воротных лимфоузлов с обеих сторон диафрагмы относят ко II стадии); локализованное поражение только одного нелимфоидного органа или ткани (например, стенки грудной клетки) по протяжению с одной стороны диафрагмы (IIЕ). Число пораженных анатомических зон указывается арабской цифрой, нижним индексом (II ₂)
Стадия III	Поражение лимфатических зон с обеих сторон диафрагмы (III), которое может сопровождаться поражением селезенки (IIIS) или локальным поражением по протяжению только одного нелимфоидного органа/ткани или и того и другого (IIIE). III ₁ с поражением селезеночных, воротных или портальных лимфоузлов либо без него III ₂ с поражением парааортальных, подвздошных и мезентериальных лимфоузлов
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение нелимфоидного органа (или ткани) с поражением лимфоузлов или без него
Дополнительные обозначения, указываемые с любой стадией	
A	Без симптомов
B	Лихорадка >38 °С, ночная потливость, необъяснимая потеря более 10% веса за 6 мес.
X	Большой очаг опухоли (горизонтальный размер опухоли в средостении на рентгеновском снимке в прямой проекции составляет более 1/3 диаметра грудной клетки; наличие конгломератов лимфоузлов более 10 см)
E	Поражение одного нелимфоидного органа или ткани по протяжению

Диагноз лимфогранулематоза не выставляется на основании радиологического исследования. Не приемлемы диагнозы ЛХ по «характерной клинической картине и характерной рентгенологической картине». За последние годы выяснилось, что этот стандартный классический метод недостаточен для детальной характеристики вариантов ЛХ. Так называемые лимфомы переходной – «серой» – зоны трактовались как ЛХ, лечились как ЛХ, однако результаты терапии были неудовлетворительными. Это относится к таким формам лимфом, как анапластические В- и Т-лимфомы, В-крупноклеточная лимфома, медиастинальная В-клеточная лимфома со склерозом.

■ Диагноз ЛХ всегда ставится морфологически – по результатам биопсии лимфоузла, селезенки или другой пораженной ткани

Морфологи ввели новые методы исследования, без которых современный диагноз лимфомы, ЛХ был нередко недоступим. Были введены анти-CD-антитела – иммунные маркеры, прицельно высвечивающие характерные для каждого варианта лимфом клетки. Молекулярно-биологические методы с использованием единичной изолированной опухолевой клетки позволяют изучать в деталях геном опухолевой клетки. Именно комплексные исследования (световое микроскопическое, иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое) позволяют сделать патологоанатомическое заключение по поводу конкретного больного [8]. Результаты этих методов исследований, проведенных у нескольких тысяч больных лимфомами, легли в основу классификации злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани, предложенной ВОЗ в 2008 г.

После завершения этих исследований проводится стадирование с определением объема поражения лимфатической ткани, т. е. устанавливается стадия ЛХ.

К обязательным диагностическим процедурам также относятся: рутинное лабораторное общеклиническое и биохимическое исследования с определением ЛДГ, щелочной фосфатазы и парапротеина, альфа-фетопропротеина и бета-ХГЧ, компьютерная томография грудной и брюшной полостей, УЗИ брюшной полости с указанием размеров селезенки (в см). Трепанобиопсия при первичной диагностике перестала быть обязательной, поскольку показано, что встречающееся у 12–14% больных поражение костного мозга [9, 10] не является плохим прогностическим признаком и не требует усиления терапии. Напротив, при рецидивах ЛХ билатеральная трепанобиопсия абсолютно показана. Вовлечение костного мозга при рецидивах ЛХ всегда фатально. Пункция с аспирацией костного мозга не является информативной.

В последнее время уверенно завоевывает позиции среди лучевых методов диагностики позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Принцип метода заключается в активном поглощении вещества тканью опухоли или очагом воспаления. Препарат радиоактивной глюкозы вводится внутривен-

но однократно и через 2–3 ч его активность оценивается на 3-мерных сканограммах всего тела. Метод относительно дорог, однако его экономное использование уменьшает затраты на необоснованное продолжение или, напротив, прекращение лечения. Можно использовать ПЭТ для первичного стадирования и подтверждения полноты ремиссии либо для подтверждения рецидивов. Сочетание 2-х методов диагностики одновременно – компьютерной томографии и ПЭТ – сейчас широко используется.

■ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ ЛХ

Рецидив ЛХ, возникающий в течение года после окончания первичного лечения, обозначается как ранний и является плохим прогностическим признаком. Поздним рецидив считается, если возникает через 12 мес. и позже. Диагноз рецидива требует тщательного обследования, которое включает биопсию лимфоузла или пораженных тканей, лучевые методы диагностики, гистологическое исследование костного мозга (желательно билатеральное). Чаше рецидивы возникают в области ранее увеличенного средостения, легочной ткани, забрюшинных лимфоузлов. Поражение костей и оболочек спинного мозга считается крайне неблагоприятным признаком, в отличие от первичного поражения этих же областей. Не существует диагноза первичной или рецидивной ЛХ, основанного на «типичной клинической картине» или «бесспорной рентгенологической картине». Лечение, основанное на этих диагностических предпосылках, всегда приводит к летальному исходу.

Мы лечили пациента, основываясь именно на таком недокказательном диагнозе, пациент погиб от агранулоцитоза и сепсиса, на секции был выявлен генерализованный туберкулез. Именно с исключения туберкулеза следует начинать исследование больного с предполагаемым рецидивом ЛХ [11]. Кроме туберкулеза мы наблюдали у пациентов метастазы солидной опухоли желудочно-кишечного тракта, молочной железы, щитовидной железы, легкого. Известно, что в течение 2 лет после завершения комбинированной ПХТ + ЛТ возникают миелоидные лейкозы, чаще эритробластные. Через 8 лет и позже развиваются солидные опухоли, обычно в местах облучения – молочная железа, щитовидная железа, легкое, желудочно-кишечный тракт. Отмечен постлучевой пневмофиброз с повторными пневмониями. Функция миокарда страдает мало [12].

■ ЛЕЧЕНИЕ

ЛХ относится к числу первых злокачественных опухолей, при которых стало достижимым излечение. Можно выделить несколько этапов становления оптимальной терапии: хирургическое удаление конгломератов лимфоузлов, увеличенной селезенки, радикальная лучевая терапия на все лимфатические коллекторы, ПХТ до 12 курсов и более.

Перед курсами ПХТ у молодых мужчин рекомендовано создание семенного фонда: в специальные клиники сдается сперма на длительное криохраниение для последующего экс-

тракорпорального оплодотворения. Восстановление сперматогенеза после различных курсов различается по срокам. Так, после 6–8 курсов ABVD сперматогенез восстанавливается у большинства мужчин через 2–12 мес. После курсов MOPP-ABVD возникает многолетняя стерильность при сохранении механических функций сроком до 5–14 лет до необратимости спустя 20 лет и более. После BEACOPP-14 и BEACOPP-2 сперматогенез восстанавливается не у всех пациентов [13].

У женщин детородного возраста на весь срок ПХТ в качестве блокады функции яичников во избежание раннего климакса используются различные контрацептивы, включая ежемесячные введения Золадекса. Во время ЛТ контрацептивы не используются. После ABVD менструальная функция восстанавливается почти у всех женщин, после BEACOPP-14, BEACOPP-2 – редко, поэтому перед этими курсами рекомендована криоконсервация яйцеклеток, полученных лапароскопическим методом. Следует учитывать риск развития флеботромбозов на фоне приема контрацептивов, контролировать коагулограмму и при необходимости корректировать ее.

Эти исследования заняли полвека и завершились формированием общих принципов курации больного ЛХ. Первый – предельно точный диагноз самой опухоли и ее гистологического варианта. Это важно, поскольку сразу определяются факторы плохого прогноза: второй тип нодулярного склероза, гиперэозинофилия в препарате, вариант лимфоидного истощения. Второй принцип – максимально раннее начало лечения, использование стандартных доз препаратов из расчета на квадратный метр поверхности тела, безупречное соблюдение сроков введения препаратов, сужение зоны облучения в терапии ЛХ.

Основные положения терапии: максимальное воздействие на опухоль с соблюдением принципа «доза – эффект» и минимальное воздействие на организм в целом. Такой подход требует проведения диагностики и лечения ЛХ в профильных отделениях. Если раньше схема лечения всегда включала комбинированное использование 12 курсов ПХТ, спленэктомии и лучевой терапии с облучением всех лимфатических коллекторов (радикальная программа), то современные программы включают 4–6 курсов ABVD без лучевой терапии в случаях без массивной опухоли средостения (10 см и более), применение программ BEACOPP-2 и BEACOPP-14 при IIA-IV стадиях с последующей лучевой терапией на остаточные образования в случае их ПЭТ-активности. В части случаев с неблагоприятным прогнозом используется высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток [14]. Лечение большинства больных ЛХ проводится амбулаторно, нередко без прекращения трудовой деятельности.

BEACOPP-14 не обладает преимуществами перед ABVD. Напротив, необходимость стационарного лечения, использование преднизолона являются недостатками протокола. Использование BEACOPP-21 в качестве второй линии терапии в случае прогрессии и рецидива ЛХ, а также при осложненной II стадии неэффективно.

Лечение рецидивов ЛХ проводится по следующим схемам.

ДНАР: дексаметазон 30 мг/м² в/в или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни, цисплатин 100 мг/м² в/в 1-й день, 24-часовая инфузия, цитарабин 2 000 мг/м² в/в 2-й день, 3-часовая инфузия с интервалом 12 ч (2 введения). Интервал между курсами 28–35 дней.

ESHAP: метилпреднизолон (Солу-Медрол) 500 мг в/в 1–5 дни, цисплатин 25 мг/м², длительно в/в 1–4 дни, этопозид (Вепезид) 40 мг/м², в/в 1–4 дни, цитарабин (Цитозар) 2 000 мг/м², в/в на 5 день. Интервал между курсами 19–21 день.

Деха-BEAM: дексаметазон по 8 мг 3 раза в день внутрь 1–10 день, кармустин 60 мг/м² в/в на 2-й день, мелфалан 20 мг/м² в/в на 3-й день, этопозид 75 мг/м² в/в 4–7 день, Цитозар 100 мг/м² в/в 1 ч каждые 12 ч (всего 8 введений) 4–7 день. Гемопозитический и колониестимулирующий фактор с 14 дня до отстройки кроветворения (количество лейкоцитов более 1 000/мл³, количество нейтрофилов более 500/мл²).

Место лучевой терапии в лечении ЛХ постепенно суживается, так, если при благоприятном прогнозе ПА стадии ЛХ после 4 курсов ABVD констатируется полная ремиссия, включая результаты КТ и ПЭТ, то лучевая терапия не проводится вообще. При массивном поражении лимфоузлов (10 см и >) локальная лучевая терапия проводится с учетом результатов ПЭТ. В связи с риском развития постлучевого гипотиреоза с гиперлипидемией и формированием раннего атеросклероза, в особенности коронарного, необходимо избегать облучения щитовидной железы.

Тактика ведения пациентов с лимфомой Ходжкина во время беременности определяется сроком установления диагноза, массой опухоли, наличием компрессии органов средостения, В-симптомов, кинетикой опухоли. В I триместре показано прерывание беременности (за исключением локальных форм болезни, при неагрессивном течении, согласии пациентки). Во II–III триместрах показано динамическое наблюдение за пациенткой, у женщин с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина и угрозой развития осложнений возможно проведение ПХТ (программа ABVD) или локальная лучевая терапия. Беременность, возникшая во время проведения полихимиотерапии, подлежит прерыванию. После родоразрешения приступать к проведению полихимиотерапии целесообразно через 3 недели. Вскармливание собственным грудным молоком разрешено, если больная не получает химиотерапию. Всегда необходим мультидисциплинарный подход при ведении этой категории больных и совместное обсуждение тактики ведения с опытным акушером-гинекологом. Желательно проведение планового родоразрешения в условиях перинатальных центров с наличием детской реанимации [15]. Планирование беременности возможно через 1–2 года после окончания лечения.

ЛХ у пожилых людей диагностируется поздно, протекает тяжело, ремиссия достигается только у половины пациентов. Рекомендованы курсы ABVD для неосложненных I–IIA стадий заболевания, для распространенных форм

Схемы полихимиотерапии первой линии при ЛХ

Препарат	Доза	Схема применения
МОРР-ABVD		
Мустарген	6 мг/м ²	в/в 1 и 8 дни
Винкристин	2 мг	в/в 1 и 8 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–14 дни
Преднизолон	40 мг/м ²	внутри 1–14 дни
<i>Перерыв с 15 по 28 день</i>		
Адриабластин	25 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Винбластин	6 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
<i>Перерыв с 16 по 28 дни. На 29-й день очередной курс МОРР</i>		
ABVD		
Адриабластин	25 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Винбластин	6 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
<i>Перерыв с 16 по 28 дни. На 29-й день очередной курс ABVD</i>		
BEACOPP базисный		
Циклофосфан	1 250 мг/м ²	в/в 1 день
Доксорубицин	35 мг/м ²	в/в 1 день
Вепезид	200 мг/м ²	в/в 1–3 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Преднизолон	40 мг/м ²	внутри 1–14 дни
Винкристин	2 мг	в/в 8 день
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 8 день
BEACOPP усиленный		
Циклофосфан	1 250 мг/м ²	в/в 1 день
Доксорубицин	35 мг/м ²	в/в 1 день
Вепезид	200 мг/м ²	в/в 1–3 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Преднизолон	40 мг/м ²	внутри 1–14 дни
Винкристин	2 мг	в/в 8 день
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 8 день
BEACOPP-14		
Циклофосфан	650 мг/м ²	в/в 1 день
Доксорубицин	25 мг/м ²	в/в 1 день
Вепезид	100 мг/м ²	в/в 1–3 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Преднизолон	80 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Винкристин	2 мг	в/в 8 день
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 8 день
<i>Начало нового курса на 15-й день.</i>		

рекомендуются курсы BEACOPP-2. Лучевая терапия проводится по показаниям: остаточная опухоль и исходно массивное вовлечение лимфоузлов, чаще всего средостенных, желательно с выявлением признаков активности по данным ПЭТ.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

С.А. МАРТЫНОВ, к.м.н., М.С. БИРАГОВА, М.Ш. ШАМХАЛОВА, д.м.н., М.В. ШЕСТАКОВА, д.м.н., профессор,
ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ

ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Почки играют ведущую роль в регуляции и поддержании физиологического уровня фосфора в организме. В норме уровень фосфора в сыворотке крови составляет от 0,81 до 1,45 ммоль/л [1].

Ключевые слова: болезни почек, гиперфосфатемический синдром, севеламера гидрохлорид

Наибольший объем потребляемого с пищей фосфора экскретируется почками (800–900 мг из 1 200–1 500 мг), остальная часть с фекалиями (400–600 мг). В почках, в эпителии проксимальных канальцев, происходит реабсорбция фильтруемого фосфора при помощи натрий-зависимых переносчиков – Na, Na и PTH. Ведущими гормонами, регулирующими гомеостаз фосфора в организме, являются паратиреоидный гормон (ПТГ), вырабатываемый паращитовидными железами и фактор роста фибробластов 23 (ФРФ-23), продуцируемый остеобластами (ростковые клетки костной ткани, предшественники остеоцитов) и остеоцитами в костях. У здоровых людей повышение потребления продуктов, содержащих фосфор, вызывает компенсаторное увеличение образования ПТГ и ФРФ-23 для усиления фосфатурии посредством снижения экспрессии транспортеров фосфора в канальцах. Кроме того, ФРФ-23 снижает продукцию кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) в почечной ткани путем подавления 1α -гидроксилазы и стимуляции 24-гидроксилазы и тем самым уменьшает объем абсорбируемого фосфора в кишечнике [2, 3]. Исследование Health Professional Follow-up Study, проведенное среди 1 261 чел. с преобладанием лиц с сохранной почечной функцией, подтвердило наличие прямой связи между потреблением фосфора с пищей и уровнем ФРФ-23 в крови [4].

Среди причин, вызывающих развитие гиперфосфатемического синдрома, таких как идиопатический гиперпаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, дефицит ФРФ-23, распад опухоли и другие, поражение почек стоит на особом месте в связи с неуклонным ростом числа больных с хронической болезнью почек (ХБП) во всем мире. Уменьшение выведения фосфора с мочой и повышение его концентрации в крови развивается при снижении фильтрационной функции почек до 4 и 5 стадии ХБП, т. е. при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м². Выявлено, что до достижения этого значения СКФ нормофосфатемия поддерживается гиперпродукцией ФРФ-23, которая при наличии почечной патологии наблюдается уже при начальном снижении азотовыделительной функции почек – со 2-й стадии ХБП (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м²), и намного превышает образование самого ПТГ (рис. 1) [5].

Одним из начальных звеньев, вовлеченных в патогенез гиперфосфатемии, считалось снижение образования кальци-

триола пораженными (склерозированными) почками. При этом уменьшается абсорбция кальция в кишечнике с развитием гипокальциемии, которая стимулирует продукцию ПТГ. В свою очередь ПТГ, кроме увеличения экскреции фосфора почками, повышает реабсорбцию кальция в канальцах, абсорбцию кальция в кишечнике путем индукции синтеза кальцитриола. Результатом действия ПТГ является повышение концентрации кальция в крови и снижение содержания кальция в костях (деминеализация костного матрикса) и фосфора в крови. Однако, по современным представлениям,

■ Повышение сывороточного фосфора прямо и независимо ассоциированы с общей и сердечно-сосудистой смертностью больных на преддиализной стадии ХБП и на диализе

инициатором развития вторичного гиперпаратиреоза может явиться ФРФ-23, повышенная продукция которого уже на ранних стадиях ХБП подавляет образование кальцитриола почками и тем самым запускает механизм «гипокальцемия – гиперпродукция ПТГ». Считается, что повышение концентрации циркулирующего ФРФ-23 при снижении фильтрационной функции почек имеет и ретенционный характер, т. к. катаболизм и деградация ФРФ-23 происходит в почечной ткани [2–5]. Необходимо отметить, что у больных, находящихся на лечении диализом, его уровень в крови превышает физиологический в 1 000 раз [6]. Более того, при почечной недостаточности нивелируется один, возможно, положительный эффект ФРФ-23 – подавление экспрессии гена ПТГ в паращитовидных железах путем стимуляции митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Это связано с уменьшением количества основного ко-рецептора ФРФ-23 – Klotho при уремии, который формирует активный комплекс ФРФ-23-Klotho-рецептор (FGFR1c) в паращитовидных железах и почках, и инактивацией лизинов в этом комплексе [5, 7]. Недавние исследования показали, что повышение ФРФ-23 связано с прогрессированием почечной недостаточности, гипертрофией левого желудочка и увеличением смертности больных ХБП от сердечно-сосудистых событий [8].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что повышение сывороточного фосфора прямо и независимо ассоциированы с общей и сердечно-сосудистой смертностью

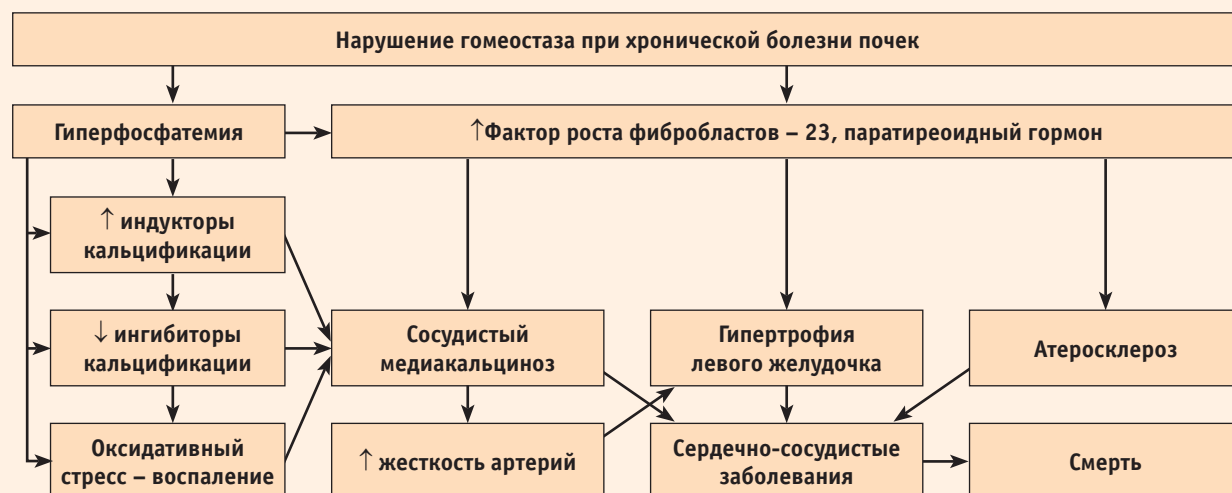
больных на преддиализной стадии ХБП и на диализе [9]. Роль гиперфосфатемии в выживаемости больных с ХБП на диализе была убедительно продемонстрирована в крупном ретроспективном исследовании, проведенном на базе данных регистра US Renal Data System и Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave [10]. Исследование показало, что относительный риск смерти от всех причин при уровне фосфора сыворотки более чем 6,5 мг/дл (2,09 ммоль/л) составлял 1,27 по сравнению с популяцией больных со значением фосфора сыворотки от 2,4 (0,77 ммоль/л) до 6,5 мг/дл. При этом факторами риска повышения фосфора крови, кроме гиперкреатининемии, явились формирование в молодом возрасте терминальной стадии почечной недостаточности, наличие сахарного диабета, женский пол, курение. Похожий уровень риска смерти (1,27 (95% ДИ 1,02–1,58) был выявлен в исследовании CARE (Cholesterol And Recurrent Events) среди 4 127 больных с перенесенным инфарктом миокарда на повышение уровня фосфора крови на каждые 1 мг/дл (0,32 ммоль/л) [11]. Исследования, проведенные среди больных ХБП, четко продемонстрировали, что превышение фосфора в сыворотке более 3,5 мг/дл (1,13 ммоль/л) было связано с существенным ростом риска смерти, а его повышение на каждые 1 мг/дл увеличивало его на 18% [12, 13].

Популяционное исследование The Framingham Offspring Study показало, что повышение фосфора на каждые 1 мг/дл на 1,31 раз (95% ДИ 1,05–1,63) увеличивало риск развития сердечно-сосудистых катастроф (стенокардия, сердечная недостаточность (СН), мозговой инсульт, заболевания периферических артерий) [14]. У 10% участников 15-летнего проспективного исследования CARDIA (Coronary Artery Risk in Young Adults) было отмечено, что первоначальный уровень фосфора в сыворотке имеет тесную связь с кальцификацией коронарных артерий [15]. Выявлена тесная ассоциация гиперфосфатемии и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), формирование которой является предиктором летальности больных с ХБП. Так, среди 208 больных на 2–4 стадии ХБП (среднее значение фосфора составляло 1,1 ммоль/л) была

выявлена ассоциация между повышением фосфора в сыворотке и индексом массы миокарда ЛЖ (ИМЛЖ), измеренной при помощи магнитного резонанса [16]. Более того, даже высоко-нормальный уровень фосфора в крови в пределах референсных значений был связан с повышением риска развития гипертрофии ЛЖ, который составлял 1,27 (95% ДИ 1,09–1,47) у 4 055 молодых людей с нормальной почечной функцией [17]. Риск выявления СН увеличивался в 1,74 раза на повышение фосфора в крови на каждые 1 мг/дл у 3 300 участников исследования без СН и ХБП, где оценивалось наличие связи между уровнем фосфора в крови с эхокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ [18].

Помимо ухудшения податливости артерий и усиления их жесткости, гиперфосфатемия тесно вовлечена в механизмы развития и прогрессирования кальцификации сосудов, включающие минерализацию сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) посредством потока фосфора через натрий-зависимые транспортеры, апоптоз СГМК, подавление дифференциации моноцитов/макрофагов в остеокласт-подобные клетки, повышение уровня ФРФ-23 и изменение экспрессии ко-рецептора Klotho. Сосудистая кальцификация как исход нарушения минерального метаболизма тесно ассоциирована с усилением костной резорбции и адинмическим ремоделированием кости, но часто предшествует костным изменениям. Следовательно, гиперфосфатемия и изменение баланса индукторов и ингибиторов кальцификации, наличие системного воспаления, оксидативного стресса способствуют формированию медиакальциноза при ХБП [19–22]. Как и в выше упомянутой работе CARDIA, в исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) была выявлена связь гиперфосфатемии с кальцификацией. Так, у 439 больных ХБП молодого и среднего возраста с нормальной функцией почек повышение уровня фосфора в сыворотке на каждые 1 мг/дл было связано с учащением формирования кальцификации коронарных артерий на 21%, аортального и митрального клапанов на 25% и 62% соответственно [23].

Рисунок 1. Роль гиперфосфатемии в развитии сердечно-сосудистой патологии



Гиперфосфатемия способствует не только прогрессированию почечной недостаточности (удвоение креатинина крови, наступление терминальной стадии почечной недостаточности), но и снижению нефропротективного эффекта ингибитора ангиотензин-превращающего фермента рамиприла, что было продемонстрировано в исследовании REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy Study) с участием 331 больного ХБП с альбуминурией и со СКФ от 20 до 70 мл/мин/1,73 м² [24]. Кроме того, в исследовании Framingham Heart Study было показано, что превышение уровня фосфора сыворотки предела 2,5–3,49 мг/дл (0,80–1,13 ммоль/л) увеличивал риск развития ХБП в 2,14 раза (95% ДИ 1,07–4,28), что подтверждается данными исследования NHANES III (the Third National Health and Nutritional Examination Survey), где было выявлено, что повышение фосфора более 4 г/дл (1,29 ммоль/л) увеличивало относительный риск развития терминальной почечной недостаточности на 1,9 раза (95% ДИ 1,03–3,53) [25].

■ Одним из эффективных фосфат-биндеров, недавно зарегистрированных в России, является севеламера гидрохлорид – синтетический, нерастворимый в воде полимер, не содержащий кальций

В настоящее время контроль уровня фосфора в крови у больных ХБП занимает одну из ведущих позиций в комплексе лечебно-диетических мероприятий у больных ХБП. Целевое значение фосфора в крови у больных на додиализной стадии ХБП и на диализе не должно превышать 1,45 ммоль/л [1]. Основными мерами, позволяющими корректировать гиперфосфатемия, являются модификация диеты (ограничение фосфора до 0,8–1 г в сут., в особых случаях до 0,4–0,7 г) и применение фосфат-биндеров. Теоретически гипофосфатная диета должна рекомендоваться уже с 3–4-й стадии ХБП даже при отсутствии повышения уровня фосфора в крови по лабораторным данным. Исследования показали, что низкое потребление фосфатов с пищей вплоть до вегетарианской диеты приводило к нормализации уровня фосфора в крови, снижению фосфатурии и уровня ФРФ-23 в сыворотке [26]. Но ограничение фосфора с потребляемой пищей весьма затруднено в связи с очень высоким содержанием фосфатов в современных продуктах и напитках, отсутствием в описании содержимого продовольственного товара массы фосфатов. Наличие в белковой пище фосфатов вынуждает к ограничению количества белка и у диализных больных, т. е. при трудно-контролируемой гиперфосфатемии необходимо учитывать фосфорно-белковый коэффициент продукта.

Действие большинства фосфат-биндеров основано на соединении препарата с ионами фосфора с дальнейшей преципитацией в кишечнике, в виде нерастворимых и неабсорбируемых комплексов, выводящихся с фекалиями [5]. Первыми фосфат-биндерами, применяемыми с 1970-х гг., являются препараты, содержащие алюминий (Al) (соли алюминия). Дополнительным эффектом гидроксида алюминия в регуляции нарушения обмена фосфора считается его воз-

можность образовывать с ионами фосфора в крови «соединение», которое маскирует сам фосфор. Хотя соли алюминия имели высокую эффективность, но при накоплении (в кишечнике всасывается 0,1% Al) приводили к алюминиевой интоксикации. Это проявляется когнитивными нарушениями (Al проникает через гемато-энцефалический барьер), развитием остеомалации (Al блокирует минерализацию остеоида) и усилением анемии (Al связывается с ферритином и трансферрином) [27]. В настоящей практике их применяют кратковременно (2–4 нед.) в качестве «скорой помощи» при необходимости быстро устранить чрезмерную гиперфосфатемия.

Широкое использование в качестве фосфат-биндеров получили соли кальция и магния. Одним из нежелательных эффектов солей кальция является развитие персистирующей гиперкальциемии у каждого второго пациента, особенно при совместном назначении с аналогами витамина Д, что усиливает процессы кальцификации тканей [28]. Следовательно, максимальная суточная доза препаратов должна составлять не более 1,5 г элементарного кальция в сутки с условием динамического контроля уровня кальция в крови [1]. Карбонат кальция имеет длительное время распада, связывается с фосфором в кислой среде желудка (рН 5,0), ощелачивая ее, и там же частично теряет свою эффективность вследствие конкурентного ионов водорода с фосфором. Поэтому действие карбоната кальция может быть ограничено при приеме больными ХБП ингибиторов протонной помпы. Преимуществом ацетата кальция считается, что он в 3 раза меньше вызывает гиперкальциемию и во столько же раз эффективнее связывает фосфор, чем карбонат кальция, но вызывает большее число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Менее используемыми солями кальция являются кальция алыгинат, кальция лактат и кальция кетоглутарат [5].

Альтернативой алюминий- и кальций-содержащим фосфат-биндерам, но менее эффективными считаются препараты, содержащие соли магния. Хотя в некоторых исследованиях было показано, что эти препараты предохраняют от сосудистой кальцификации, улучшают толщину интимы-меди сонной артерии у больных на диализе, их эффект остается не до конца изученным. В эксперименте было показано, что магний оказывает негативное действие на сосудистую кальцификацию и остеогенную дифференциацию путем увеличения и восстановления активности рецепторов потенциального канала типа меластатина 7 и повышения экспрессии антикальцификационных протеинов (остеопонтин, костный морфогенетический протеин (BMP-7) и Gla-протеин), а также снижает уровень ПТГ в сыворотке. Новый комбинированный фосфат-биндер, состоящий из ацетата кальция и карбоната магния, показал хороший фосфат-связывающий эффект у диализных больных, кроме некоторого повышения общего кальция в крови без изменения со стороны ее ионизированной фракции и развития асимптоматической гипермагниемии [5].

Лантана карбонат, открытый в 1839 г., только с недавнего времени успешно применяется в США и Европе. Кроме отсутствия в нем кальция, одним из преимуществ препарата явля-

ется то, что его фосфор-связывающее действие может происходить при колебании pH от 1 до 7, т. е. он одинаково эффективен в кислой среде желудка и при более высокой pH двенадцатиперстной и тонкой кишки. Более того, лантана карбонат является высоконерастворимым соединением, и только 0,001% препарата абсорбируется в кишечнике. При его назначении необходимо учитывать, что препарат имеет свойство ингибировать цитохром 450, что может привести к нарушению метаболизма различных фармакологических препаратов [5].

Одним из эффективных фосфат-биндеров, недавно зарегистрированных в России, является севеламера гидрохлорид – синтетический, нерастворимый в воде полимер, не содержащий кальций (поли(аллиламина гидрохлорид)). Препарат, помимо высокоэффективного фосфор-связывающего действия, в желудочно-кишечном тракте соединяется с желчными кислотами, что считается причиной снижения уровня липопротеидов низкой плотности в крови. Исследования, инициированные компанией Genzyme Corp., не подтвердили связывание севеламера гидрохлорида с широко используемыми липофильными лекарственными препаратами, такими как эналаприл, метопролол, дигоксин и варфарин [29, 30]. Более того, применение севеламера гидрохлорида приводило к улучшению податливости артериальной стенки у больных на гемодиализе. Так, прием препарата в течение 11 мес. способствовал достоверному снижению скорости пульсовой волны, что в большей степени объясняется отсутствием кальция в препарате [31, 32]. Эти дополнительные эффекты препарата

могут замедлить развитие атеросклероза и кальцификации сосудов, сократить частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, тем самым снижать общую и кардиоваскулярную смертность в популяции больных ХБП.

Последние данные по эффективности различных фосфат-биндеров будут получены в результатах недавно завершенных клинических исследований A Double Blind Randomized Placebo Trial of Maintenance of Normal Serum Phosphorus in CKD (сравнение эффекта применения ацетата кальция, лантана карбоната, севеламера гидрохлорида с плацебо на жесткость артерий и коронарную кальцификацию у больных ХБП с СКФ 20–45 мл/мин/1,73 м²), Effects of Phosphate Binding With Sevelamer in Stage 3 Chronic Kidney Disease (изучение влияния севеламера гидрохлорида по сравнению с плацебо на ИМЛЖ и жесткость артерий) и инициированном в конце 2011 г. исследовании Impact of Phosphate Reduction On Vascular End-points in CKD (оценка влияния лантана карбоната на жесткость артерий и кальцификацию аорты у больных с 3б и 4 стадией ХБП) [33–35].

Таким образом, раннее выявление гиперфосфатемии, предписание гипофосфатной диеты и назначение современных эффективных фосфор-связывающих препаратов с тщательным мониторингом показателей фосфорно-кальциевого баланса является одним из первоначальных диетических и терапевтических подходов, позволяющих предупредить развитие тяжелых инвалидизирующих осложнений не только со стороны минерально-костного обмена, но и сердечно-сосудистой системы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2011. Т. 13. №2. С. 33–51.
2. Hruska K.A., Mathew S., Lund R. et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease // Kidney International. 2008. №74. P. 148–157.
3. Jüppner H. Phosphate and FGF-23 // Kidney Int. 2011. №79. S24–S27.
4. Gutiérrez O.M., Wolf M., Taylor E.N. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011. №6. P. 2871–2878.
5. Hutchison A.J., Smith C.P., Brenchley P.E.C. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders // Nat. Rev. Nephrol. 2011. №7. P. 578–589.
6. Imanishi Y., Inaba M., Nakatsuka K. et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis // Kidney Int. 2004. №65. P. 1943–1946.
7. Kuro-o M. Phosphate and Klotho // Kidney Int. 2011. №79. S20–S23.
8. Heine G.H., Seiler S., Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. №27. P. 3072–3081.
9. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. №16. P. 520–528.
10. Block G., Hulbert-Shearon T. et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study // Am. J. Kidney Dis. 1998. №31. P. 607–617.
11. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al. Relationship between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease // Circulation. 2005. №112. P. 2627–2633.
12. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. №16. P. 520–528.
13. Palmer S.C., Hayden A., Macaskill P. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis // JAMA. 2011. №305. P. 1119–1927.
14. Dhingra R., Sullivan L., Fox S. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community // Arch. Int. Med. 2007. №167. P. 879–885.
15. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A. et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. №20. P. 397–404.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

МЕТОД СВЧ-РАДИОТЕРМОМЕТРИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучены диагностические возможности метода СВЧ-радиотермометрии при различных видах патологии молочной железы путем сопоставления данных гистологического исследования и показателей радиотермометрии. Продemonстрировано характерное для различных гистологических вариантов рака молочной железы повышение частоты выявления термоасимметрии и смещение показателей экспертной системы РТМ в сторону Th4-Th5. Установлена прогностическая значимость параметров радиотермометрии – показано значительное снижение отдаленной выживаемости пациенток с высокими уровнями Th.

Ключевые слова: рак молочной железы, СВЧ-радиотермометрия, ранняя диагностика, выживаемость

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний: ежегодно в мире он регистрируется более чем у 1 млн пациенток, из которых 400 тыс. умирает в первый год [1, 2]. По мнению многих исследователей, разработка методов выявления предопухолевых изменений и ранних фаз развития РМЖ является не только медико-биологической, но и во многом социальной проблемой [1, 3, 4].

В настоящее время является общепризнанным, что изменение температуры тканей, как правило, предшествует структурным изменениям в молочной железе (МЖ), которые обнаруживаются с помощью различных методов диагностики – клинического обследования, УЗИ, рентгеномаммографии [5–7]. Полагают, что РМЖ проявляется повышением температуры в отдельных участках молочной железы из-за усиленного метаболизма злокачественных клеток, что может быть выявлено с помощью метода радиотермометрии (РТМ) [3, 8]. Однако мнения специалистов в отношении диагностических возможностей РТМ в диагностике заболеваний МЖ расходятся. В то же время появляются сообщения о возможностях применения РТМ для диагностики и прогнозирования течения заболеваний МЖ, в частности, исследователи обращают внимание на такие преимущества метода, как неинвазивность и безопасность для пациентов и обслуживающего персонала [4–7, 9].

Вышеизложенные факты свидетельствуют об актуальности проведения исследований по оценке диагностических и прогностических характеристик метода РТМ при новообразованиях МЖ.

Цель работы – повышение эффективности диагностики рака молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования были положены данные комплексного обследования 100 женщин в возрасте от 20 до 79 лет с

доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочных желез, находившихся под наблюдением в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2008–2012 гг. Всем пациенткам, помимо клинических методов исследования молочных желез, были проведены рентгеновская маммография, УЗИ молочных желез и СВЧ-радиотермометрия. Женщинам до 35 лет рентгеновская маммография не выполнялась. Все исследования проводили в период с 6-й по 10-й день менструального цикла либо в любой день при наступлении устойчивой менопаузы.

Рентгенологическое исследование молочных желез выполняли на аппарате SIEMENS MAMMOMAT 3000, ультразвуковое исследование (УЗИ) – на ультразвуковом аппарате Siemens «Antares». При проведении маммографии и УЗИ результаты считали положительными при наличии узловых образования в молочной железе, отрицательными – при отсутствии очаговых изменений.

Рентгенологическое маммографическое исследование выполняли билатерально в стандартных (кранио-каудальной и медио-латеральной) проекциях и дополняли косой проекцией для визуализации аксиллярной области.

Ультразвуковое исследование всем обследованным пациенткам было выполнено без специальной подготовки по стандартной схеме сонографического осмотра молочных желез линейным датчиком с частотой 4–9 мГц. В каждом случае проводили ультразвуковое исследование зон регионарного лимфооттока.

СВЧ-радиотермометрию молочных желез проводили с использованием радиотермометра РТМ-01-РЭС, принцип работы которого основан на том, что тепловое излучение в дециметровом диапазоне через контактную антенну-аппликатор, прикладываемую к исследуемому участку, фиксируется радиодатчиком, который усиливает сигнал до уровня, обеспечивающего его дальнейшую обработку и перенос спектра в диапазон низких частот.

Рабочими точками при обследовании МЖ являются середины квадрантов, границы между квадрантами, область соска и аксиллярные области, всего 20 точек.

Степень выраженности тепловых изменений при проведении СВЧ-РТМ оценивали по 6-балльной шкале (максимальный показатель Th5, минимальный – Th0). Заключение счи-

тали положительным для рака молочной железы при уровне тепловой активности не ниже Th3, положительным для доброкачественного узлового образования – при Th1-Th2, отрицательным – при Th0. Критерием точности диагностики являлись данные гистологического исследования.

Все данные были разделены на три группы:

1. Доброкачественные опухоли.
2. Злокачественные опухоли.
3. Группа риска.

При этом при УЗИ молочных желез у 12 (11,8%) женщин были выявлены новообразования, не обнаруженные на рентгеновских маммограммах. При проведении маммографии узловые образования были выявлены не только у 84 (83,2%) женщин, имевших изменения на термограммах, но также у 15 (14,9%) пациенток, не имевших зон гипертермии. У двух из этих 15 женщин очаговые изменения были также обнаружены при УЗИ молочных желез.

По результатам гистологического исследования, рак молочной железы был диагностирован у 73 (73,2%) пациенток, фибroadенома – у 14 (13,9%), внутрипротоковая папиллома – у 6 (5,9%), радиальный рубец – у 4 (3,0%) женщин. Почти у половины женщин – 45 (44,6%) – были выявлены признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). По данным гистологических исследований, в большинстве случаев (53,3%) среди всех злокачественных новообразований был верифицирован инфильтративный протоковый рак.

Проводили сопоставление данных гистологического исследования и результатов РТМ путем оценки частоты сочетания гистологических заключений с уровнями показателей РТМ (Th0-Th5) и наличием термоасимметрии.

Для оценки прогностической значимости показателей этого метода сранивали 5- и 10-летнюю выживаемость 49 пациенток с различными значениями показателей экспертной системы СВЧ-РТМ. Выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «Статистика» (Statsoft, Inc). Сравнительный анализ признаков проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Статистически значимыми считались различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении СВЧ-РТМ очаги гипертермии, свидетельствующие о наличии узлового образования, были выявлены у 84 (83,2%) пациенток. Из них у 82 (81,2%) женщин наличие новообразования было подтверждено результатами маммографии или результатами ультразвукового исследования молочных желез.

Оценка распределения пациенток в зависимости от наличия термоасимметрии (ТА) показала, что заключение «доброкачественное заболевание» в абсолютном большинстве случаев ассоциировалось с отсутствием ТА (93,3%), наличие ТА было отмечено лишь у 1 (6,7%) женщины с доброкачествен-

ным образованием. Напротив, в 100% случаев при злокачественном образовании имела место ТА. У пациенток группы риска этот признак СВЧ-РТМ был отмечен в 72,7% случаев.

Оценка частоты заключений при доброкачественных или злокачественных изменениях в соответствии с показателями экспертной системы СВЧ-РТМ молочной железы показала, что уровни Th1 и Th2 были присущи только доброкачественным изменениям и отмечены соответственно у 80,0% и 13,3% женщин этой подгруппы. В 1 случае (6,7%) у пациентки с доброкачественным образованием был выявлен уровень Th4. В то же время заключение «злокачественные изменения» ассоциировались только с показателями экспертной системы Th4 и Th5 соответственно у 52,0 и 48,0% женщин.

При сопоставлении гистологических заключений и результатов оценки наличия ТА обращала на себя внимание высокая частота выявления этого признака при инфильтративном протоковом раке – 51,2% (табл. 1). Отсутствие ТА при этом гистологическом заключении отмечено было только в 1 случае (6,3%). В то же время фибroadенома и радиальный рубец ассоциировались с отсутствием ТА, что было отмечено соответственно в 31,3 и 12,5% случаях, в то же время наличие термоасимметрии при этих диагнозах обнаруживалось достоверно ($p < 0,05$) реже, значения показателей составили соответственно 9,5 и 1,2%.

ТА выявлялась при всех формах рака: протоковым раке *in situ*, дольковым раке, раке Педжета соска, муцинозном, внутрипапиллярном, тогда как случаев отсутствия ТА при этих гистологических формах заболевания выявлено не было. В то же время следует отметить, что при внутрипротоковой папилломе ТА встречалась только в 3,6% случаев, при этом отсутствие ТА отмечалось достоверно ($p < 0,05$) чаще – в 18,7% случаев.

Сравнение распределения показателей экспертной системы СВЧ-РТМ у пациенток с различными гистологическими диагнозами показало, что уровень Th1 чаще всего был выяв-

Таблица 1. Наличие термоасимметрии по данным СВЧ-термометрии молочной железы при различных гистологических диагнозах

Диагноз	Нет (n = 16)		Есть (n = 84)	
	Абс.	%	Абс.	%
Протоковый рак <i>in situ</i>	-	-	5	6,0
Инфильтративный протоковый рак	1	6,3	43	51,2*
Инфильтративный рак с преобладанием внутрипротокового компонента	2	12,5	12	14,3
Инфильтративный дольковый	-	-	5	6,0
Рак Педжета соска	-	-	2	2,4
Муцинозный	-	-	2	2,4
Внутрикистозный папиллярный	-	-	2	2,4
Фибroadенома	5	31,3	8	9,5*
Радиальный рубец	2	12,5	1	1,2*
Гиперплазия	3	18,7	-	-
Внутрипротоковая папиллома	3	18,7	3	3,6*
Фиброзно-кистозная болезнь	-	-	1	1,2

Примечание: * Различия достоверны (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим значением показателя при отсутствии термоасимметрии.

Таблица 2. Распределение показателей экспертной системы СВЧ-термометрии молочной железы при различных гистологических диагнозах

Диагноз	Th1 (n = 15)		Th2 (n = 4)		Th3 (n = 5)		Th4 (n = 40)		Th5 (n = 36)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Протоковый рак in situ	-	-	-	-	2	40,0	-	-	2	5,6
Инфильтративный протоковый рак	1	6,1	1	25,0	1	20,0	24	60,0	17	47,2
Инфильтративный рак с преобладанием внутрипротокового компонента	2	13,3	-	-	1	20,0	4	10,0	6	16,6
Инфильтративный дольковый	-	-	-	-	-	-	1	2,5	4	11,1
Рак Педжета соска	-	-	-	-	-	-	2	5,0	-	-
Муцинозный	-	-	1	25,0	-	-	1	2,5	-	-
Внутрикистозный папиллярный	-	-	-	-	-	-	2	5,0	-	-
Фиброаденома	6	40,0	-	-	1	20,0	4	10,0	3	8,3
Радиальный рубец	-	-	2	50,0	-	-	-	-	2	5,6
Гиперплазия	3	20,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Внутрипротоковая папиллома	3	20,0	-	-	-	-	1	2,5	2	5,6
Фиброзно-кистозная болезнь	-	-	-	-	-	-	1	2,5	-	-

лен при фиброаденоме (40%) и гиперплазии (20%), относительно редко – при инфильтративном протоковом раке (6,1%) и инфильтративном раке с преобладанием внутрипротокового компонента (13,3%) (табл. 2).

Уровни Th2 и Th3 у обследуемых женщин отмечались редко, в частности при диагнозе радиальный рубец (2 случая), при инфильтративном раке (1 случай) и инфильтративном протоковом раке in situ (2 случая).

В то же время показатель Th4 преобладал при диагнозе инфильтративного протокового рака (60%) и значительно реже был отмечен при остальных гистологических диагнозах. Аналогичным было распределение частоты показателя экспертной системы Th5, который чаще всего отмечался при инфильтративном протоковом раке – в 47,2% случаев, 16,6% выявления этого уровня показателя РТМ приходилось на случаи инфильтративного рака с преобладанием внутрипротокового компонента, 11,1% – на инфильтративный дольковый рак, 5,6% – на протоковый рак in situ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СВЧ-радиотермометрия является перспективным методом ранней диагностики заболеваний МЖ, в первую очередь рака молочной железы [3–5, 7–9]. В отличие от лучевых методов, позволяющих получить данные об изменениях структуры тканей, термография отражает физиологические процессы, которые сопровождаются аномальным теплообразованием.

Общепризнанным является усиление ангиогенеза и митотической активности, характерные для злокачественного процесса, способствующие повышению локальной температуры [7, 9].

Полученные нами данные подтверждают, что характерными признаками РМЖ являются повышение показателей РТМ, в частности величина термоасимметрии между одноименными точками молочных желез, разброс температур между отдельными точками в пораженной молочной железе, дисперсия разности температур между железами, значения показателей Th4-5. Показано значительное снижение отдаленной выживаемости пациенток с высокими уровнями Th.

Результаты исследования свидетельствуют о возможности совместного использования рентгеномаммографии и СВЧ-радиотермометрии в комплексной диагностике РМЖ, что, по нашему мнению, позволит снизить частоту ложноотрицательных заключений. В настоящее время показано, что РТМ-метод выявляет тепловые изменения, которые в первую очередь зависят от скорости роста опухоли и в меньшей степени от ее размеров [3, 4, 9]. Очевидно, что использование метода, основанного на оценке местной гипертермии, может существенно опередить по времени индикацию патологических признаков малигнизации, выявляемых при маммографии и УЗИ. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и подтверждают необходимость разработки и апробации новых диагностических технологий для решения такой серьезной медико-социальной проблемы, как рак молочной железы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ben Hassouna J., Damak T., Ben Slama A. et al. // Tunis Med. 2007. №85 (10). P. 891–895.
2. Contreras A., Sattar H. Lobular neoplasia of the breast: an update // Arch. Pathol. Lab. Med. 2009. №133 (7). P. 1116–1120.
3. Jiang L., Zhan W., Loew M.H. Modeling static and dynamic thermography of the human breast under elastic deformation // Phys. Med. Biol. 2011. №56 (1). P. 187–202.
4. Lindberg D. Is thermography or mammography a more effective breast cancer screening tool? // ONS Connect. 2012. №27 (8). P. 24.
5. Авраменко Г.В. Радиотермометрия в диагностике новообразований молочной железы // Врач. 2008. №2. С. 67–68.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

МАТЕРИАЛЫ ИТОГОВОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ МГМСУ ИМ. А.И. ЕВДОКИМОВА, 2013 ГОД

Авторы:

С.Д. ЛЕОНОВ, Д.Ю. АГИБАЛОВ, Д.А. АСТАХОВ, В.С. ЧУГУНОВ, Е.С. ЛЫТАСОВА, М.М. ЭЛЬДЕРХАНОВ,
А.М. ПЕРЕВЕДЕНЦЕВА, Е.К. ОСИПОВА, А.О. СМОЛЬСКИЙ, Г.Г. КИМ, И.А. КУРГАНОВ, М.Ш. МАМИСТВАЛОВ,
О.А. АГАФОНОВ, Ю.А. МЕРКУРЬЕВА, В.В. ЩЕРБАЧЁВ, А.М. БЕЛОГЛАЗОВА

С.Д. ЛЕОНОВ, Д.Ю. АГИБАЛОВ, Д.А. АСТАХОВ, В.С. ЧУГУНОВ, кафедра хирургии ФПДО, лаборатория минимально инвазивной хирургии, НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, НИИ клинической хирургии ФНКЦ ФМБА России

ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОБШИРНОЙ ЕЕ РЕЗЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

■ **Цель работы.** Оценка полного электрического сопротивления (импеданса) паренхимы печени в динамике после ее обширной резекции.

■ **Материалы и методы.** Исследование проведено на 27 белых лабораторных крысах линии Vistar обоего пола массой 180–230 г, которым под эфирным наркозом выполняли лапаротомию и измеряли импеданс печени. Затем проводили обширную резекцию исследуемого органа (до 70%) и повторно измеряли импеданс паренхимы оставшейся доли печени, далее производили ревизию и ушивание брюшной полости. Спустя 72 ч выполняли релапаротомию и измеряли электрический импеданс паренхимы печени. Животных выводили из эксперимента и отправляли на гистологическое исследование фрагмент печени.

Инвазивную биоимпедансометрию проводили с помощью биполярных игольчатых электродов и оригинального устройства для измерения полного электрического сопротивления биологических тканей – ВІМ-II (Патент РФ № 2366360). Измерение осуществляли на частоте 2 кГц и напряжении менее 1 вольт.

■ **Результаты и их обсуждение.** В послеоперационном периоде летальность составила 52% (14 животных). Электрический импеданс интактной печени был равен $3,18 \pm 0,12$ кОм ($n = 27$). После обширной резекции исследуемый показатель у 20 крыс несколько уменьшился и в среднем составил $3,04 \pm 0,17$ кОм ($n = 27$, различия недостоверны, $p > 0,05$), что, возможно, связано с увеличением кровотока в оставшейся доле печени.

Через 72 ч после оперативного вмешательства электрический импеданс паренхимы печени достоверно увеличивался

до $4,00 \pm 0,2$ кОм ($n = 13$, $p < 0,05$). При гистологическом исследовании у всех выживших животных развивалась жировая дистрофия печени различной степени выраженности, что и повлияло, по нашему мнению, на увеличение электрического импеданса исследуемого органа.

Таким образом, показатели электрического импеданса печени отражают изменения функциональной активности ее паренхимы и могут быть использованы для разработки диагностических технологий в хирургической гепатологии.

Е.С. ЛЫТАСОВА, кафедра факультетской хирургии №1, НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, НИИ клинической хирургии ФНКЦ ФМБА России

РАЗРАБОТКА И КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МОДУЛЯ EORTC QLQ-PRT23 ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫМ РЕКТИТОМ

Одно из ведущих мест в комбинированном и комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями занимает лучевая терапия. Вопросу лечения лучевых повреждений прямой кишки, реабилитации и оценке качества жизни (КЖ) онкологических больных, перенесших лучевую терапию на органы малого таза как этап комбинированного и комплексного лечения, в настоящее время отводится значительное место. Целью многочисленных рандомизированных исследований является определение прогностического значения показателя КЖ для оценки эффективности противоопухолевой терапии, толерантности больного к лечению, выживаемости.

Среди способов оценки качества жизни наиболее общеприняты и распространены опросники, заполняемые больными. Имеется ряд опросников, применяемых в онкологии. Широкое распространение получили два из них: американский опросник FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский – EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire-Core 30 of European Organization for Research and Treatment Cancer).

Опросник EORTC QLQ-C30 используется в многоцентровых рандомизированных исследованиях в Европе, Канаде, а также

в ряде протоколов в США. На основании оценки КЖ, проведенной самим больным, можно получить интегрально-цифровую характеристику состояния здоровья человека. Методологическая основа, на которой базируется опросник, включает следующие положения: специфичность, многомерность (наличие нескольких шкал, характеризующих КЖ), возможность заполнения опросника самим больным, применимость к различным культурам. Современная версия EORTC QLQ-C30 включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал, 3 шкал симптоматики, шкалы общего КЖ и одиночных пунктов. Опросник является модульным, т. е. в основу положен модульный подход, согласно которому имеется базовый опросник. К базовому опроснику может быть добавлен модуль – несколько дополнительных вопросов, специфичных для того или иного вида опухоли или программы лечения.

Модуль EORTC QLQ-PRT23 (разработанный для оценки КЖ больных, перенесших лучевую терапию как этап лечения рака прямой кишки, анального канала, предстательной железы, шейки и тела матки) находится на IV этапе исследования (анкеты недоступны для общего пользования). Четвертая фаза исследования включает перевод модуля с последующим использованием у больных острым и хроническим постлучевым проктитом. Опыт и практика онкологов и гастроэнтерологов показывает, что пациентам бывает трудно сформулировать жалобы, вызванные лучевым ректитом (как последствия проведенной ранее лучевой терапии), в связи с чем и был разработан модуль EORTC QLQ-PRT23. Нами проведено инициативное исследование совместно с QUALITY OF LIFE GROUP, в ходе которого, согласно руководству, происходил процесс перевода. В настоящий момент проводится пилотное тестирование модуля EORTC QLQ-PRT23 у больных, перенесших лучевую терапию на органы малого таза, как элемент противоопухолевого лечения на базе колопроктологического (онкологического) и радиологического отделения НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко» ОАО РЖД. После обобщения результатов пилотного исследования и обсуждения с координаторами EORTC группы модуль EORTC QLQ-PRT23 может быть использован у больных острым и хроническим лучевым проктитом с целью оценки качества жизни.

М.М. ЭЛЬДЕРХАНОВ, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
МИНИИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Механическая желтуха – тяжелое заболевание вследствие непроходимости желчных протоков. Причинами, вызывающими непроходимость желчных путей, являются желчные камни и стриктуры холедоха, злокачественные опухоли. При запущенной механической желтухе, особенно у лиц пожилого возраста на фоне тяжелых сопутствующих

заболеваний, в клинику внедряются малоинвазивные технологии.

■ **Цель работы.** Улучшение результатов лечения больных с механической желтухой путем оптимизации алгоритма диагностики, применения малоинвазивных технологий и этапного способа хирургического лечения.

■ **Материалы и методы.** Малоинвазивные вмешательства при механической желтухе выполнены 146 больным старческого возраста. Мужчин было 62, женщин – 84.

■ **Результаты.** При обследовании у 85% больных имелись от 5 до 6 сопутствующих заболеваний, что дает основание отнести полиморбизм к наиболее существенным клиническим особенностям при механической желтухе у лиц преклонного возраста. Большинство больных (78,5%) с механической желтухой госпитализированы по экстренным показаниям.

В связи с выраженностью и степенью декомпенсации сопутствующих заболеваний 76% больных сразу госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилось интенсивное лечение и обследование.

Тяжесть больных: по билирубину – до 100 мкмоль/л, 100–200 мкмоль/л, 200–400 мкмоль/л, 400 мкмоль/л; тяжесть по АРАСН – II; тяжесть по эндотоксикозу по В.К. Гостищеву.

По стабилизации гемодинамики первым этапом в комплексе лечения выполняли холецистостомию под УЗ наведением. Эта манипуляция выполнена 43,8% больных при синдроме Курвуазье и холедохолитиазе. Положительная динамика отмечена у 85% больных. По улучшению состояния выполнен II этап – холецистэктомия через минидоступ, лапароскопически или обычным доступом и холедохолитотомия, при опухоли – билиодигестивный анастомоз.

Ретроградная панкреатохолангиография (РПХГ) и папилосфинктеротомия (ПСТ) выполнена в срочном порядке 51,2% больных, с удалением камней 30%. Конкременты не удалены у 5,1% больных (размеры более 37 мм). Этой группе больных была выполнена открытая операция из минидоступа под спинальной анестезией. Произведена холецистэктомия, холедохотомия, удалены конкременты и выполнено дренирование по Керу.

Основная группа больных (81%), которым были выполнены этапные вмешательства, была оперирована в отсроченном периоде, после стихания острых явлений и эндотоксикоза, а также снижения полиорганной недостаточности. Летальных исходов в этой группе больных не было.

■ **Выводы.** Показаниями к малоинвазивным вмешательствам на внепеченочных желчных протоках при механической желтухе является необходимость декомпрессии желчных протоков как первый подготовительный этап к радикальной операции при опухолевом поражении или рубцовых стриктурах и как окончательный вариант лечения при метастатических процессах в воротах печени, печеночно-двенадцатиперстной связке, склерозирующих поражениях протоков.

Малоинвазивные операции являются альтернативой традиционным операциям при механической желтухе любого

генеза и уровня обструкции желчных протоков. Как метод временной или окончательной декомпрессии желчных путей и как метод подготовки к радикальной операции.

А.М. ПЕРЕВЕДЕНЦЕВА, кафедра общей хирургии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

■ **Актуальность.** В последние годы отмечается неуклонный рост количества больных с тяжелыми формами острого и хронического панкреатита. Параллельно этому увеличилось число больных с тяжелыми деструктивными поражениями поджелудочной железы и пациентов с кистозными образованиями поджелудочной железы.

■ **Цели и задачи.** Оценить эффективность консервативных миниинвазивных методов лечения кист поджелудочной железы.

■ **Материалы и методы.** Наружное чрескожное чреспеченочное дренирование кист поджелудочной железы под контролем КТ выполнено у 22 пациентов – сотрудников железнодорожного транспорта с кистами поджелудочной железы (15 мужчин, 7 женщин) в возрасте от 32 до 54 лет, у 15 из них кисты носили постнекротический характер и у 7 кисты явились истинными, впервые выявленными. Пациентам устанавливались дренажи с диаметром катетера преимущественно 8–8,5 Ф, при больших постнекротических кистах до 16 Ф. В послеоперационном периоде всем больным проводилась инфузионная и антибактериальная терапия, осуществлялся УЗ- и КТ-контроль. Повторная госпитализация через 3 мес., для контрольного обследования: КТ-контроль, УЗИ-контроль, фистулография для решения вопроса об удалении дренажа.

■ **Результаты.** При выявлении рубцевания кисты дренаж удалялся (15 пациентов, 68,2%). При отсутствии признаков рубцевания производилось склерозирование кисты полимеризующимся клеем (3 пациента, 13,6%). В случае обнаружения сообщения кисты с главным панкреатическим протоком (в 4 случаях, 18,2%) удаление дренажа было отсрочено еще на 3 мес., в последующем у 2 пациентов достигнуто рубцевание свища. 1 пациенту выполнена операция в объеме продольной панкреатоеюностомии, 1 пациенту с рецидивирующим характером течения заболевания выполнена эндоскопическая цистогастростомия. Все пациенты с истинными впервые выявленными кистами поджелудочной железы успешно вернулись к работе.

■ **Выводы.** Чрескожное чреспеченочное дренирование под КТ-контролем (или УЗ-контроль) является альтернативным методом открытым и эндоскопическим способом лечения больных с кистами поджелудочной железы. Метод сочетает малую травматичность, визуальный контроль, возможность морфологической и бактериологической верификации диагноза.

Е.К. ОСИПОВА, кафедра общей хирургии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ РАКА КУЛЬТЫ ЖЕЛУДКА

В ОКД №1 с 1998 по 2012 г. наблюдались 6 больных с диагнозом рака культи желудка; в анамнезе перенесли резекцию желудка по поводу язвы желудка 5 пациентов и 1 пациент по поводу ожогового стеноза. Среди больных 5 мужчин и 1 женщина в возрасте от 64 до 75 лет. Сроки развития рака в культе желудка варьировали от 10 до 30 лет: у 4-х пациентов – до 15 лет, у 5-го – через 20 лет, у 6-го – через 30 лет. Диагноз во всех случаях установлен эндоскопически, подтвержден гистологическими исследованиями биоптата из опухоли. В 5-ти случаях аденокарцинома (в 2-х высокодифференцированная, в 2-х – умеренно дифференцированная, в 1-м – низкодифференцированная), в 1-м случае перстневидноклеточный рак. В 1-м случае больной направлен на химиотерапевтическое лечение из-за распространенности процесса. У 2-х больных выполнена экспликативная лапаротомия в связи с местной распространенностью процесса. В 3-х случаях произведена радикальная операция в объеме экстирпации культи желудка. Больные, ранее перенесшие резекцию желудка по поводу неопухоловой патологии, через 15 лет составляют группу риска в связи с возможностью развития рака культи желудка.

А.О. СМОЛЬСКИЙ, ГБУЗ «ОКД №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, кафедра общей хирургии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

ПОЛИПЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В отделении колопроктологии ДКБ им. Н.И. Семашко на ст. Люблино с 01.11.12 по 28.02.13 с диагнозом «полип толстой кишки» находилось двенадцать пациентов в возрасте от 50 до 80 лет. Распределение по локализации было следующее: прямая кишка (4), сигмовидная кишка (6), ободочная кишка (2). Из них семь женщин и пять мужчин. Диагноз был установлен при проведении колоноскопии, которая, в свою очередь, в восьми случаях из двенадцати была сделана намеренно пациентам, по рекомендации специалиста, после предъявления жалоб. Всем двенадцати пациентам была произведена эндоскопическая полипэктомия с направлением послеоперационного материала на клиническое гистологическое исследование. Из них одиннадцать – доброкачественные и один с признаками высокодифференцированной аденокарциномы. У пациента возраста 55 лет с признаками высокодифференцированной аденокарциномы при ФКС инвазии основания полипа не выявлено. Планируется динамическое наблюдение. Сравнительный анализ методов лечения холедохолитиаза у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Г.Г. КИМ, кафедра общей хирургии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Сравнительный анализ методов лечения холедохолитиаза у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией

■ **Актуальность проблемы.** Проблема диагностики и лечения холедохолитиаза остается актуальной и по сегодняшний день, т. к. большинство пациентов этой группы относится к категории пожилого и старческого возраста.

Цель работы. Оценка эффективности различных методов лечения холедохолитиаза у пациентов с взаимоотношающейся сопутствующей патологией.

■ **Материалы и методы.** Нами проведен ретроспективный анализ 52 историй болезни пациентов с желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом, находившихся на лечении в НУЗ ДКБ им. Н.А. Семашко на станции Люблино в период с мая 2007 по октябрь 2012 г. Распределение пациентов в нашем исследовании по полу составило: мужчин 13 (25%), женщин 39 (75%). Возраст больных составил от 20 до 86 лет, средний возраст составил 57 лет. Пациенты с отягощенной сопутствующей патологией распределялись по анестезиологическому риску по шкале ASA II–III класса.

Из сопутствующей патологии у 29 больных выявлена ИБС: гипертоническая болезнь; у 6 пациентов ожирение 2–3 ст.; в 3-х случаях ОНМК в анамнезе; МКБ, хроническим пиелонефритом страдали 4 пациента; аневризма брюшного отдела аорты наблюдалась в 1 случае; у 1 пациентки ранее было выполнено аортально-митральное протезирование; сахарный диабет тяжелого течения выявлен в 3-х случаях.

В зависимости от метода лечения холедохолитиаза пациенты распределены следующим образом: больные, которым выполнялась ЭРХПГ с ПСТ и одномоментной литэкстракцией – 22 пациента (42%); ЭРХПГ и ПСТ с механической литотрипсией – 5 пациентов (10%); ЭРХПГ+ПСТ с дистанционной ударно-волновой литотрипсией (ДУВЛ) выполнена 6 больным (12%), дренирование желчевыводящих протоков под контролем КТ по Сельдингеру – 7 пациентов (13%); операция в объеме: холецистэктомия, холедохолитотомия, дренирование по Керу выполнено 7 пациентам (13%); холецистэктомия, холедохолитотомия, дренирование по Пиковскому – 1 пациенту (2%) и в 1 случае (2%) выполнена холецистэктомия, холедохолитотомия, холедоходуоденоанастомоз. 3-м пациентам (6%) было выполнено ЭРХП, при котором конкрементов не обнаружено: в 1-м случае выявлена стриктура дистального отдела холедоха, в 1-м случае холангит, в 1-м случае сладж.

■ **Результаты и обсуждения.** Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография с ЭПСТ выполнялась под внутривенной анестезией. Пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями анестезиологический риск (ASA II–III класс), при крупном холедохолитиазе и невозможности выполнения литэкстракции или механической литотрипсии проводили ЭРХПГ с ПСТ и дистанционную ударно-волновую литотрипсию (ДУВЛ), добываясь фрагментации конкрементов

холедоха с последующим удалением фрагментов корзиной Дормиа.

Осложнения наблюдались в 10 случаях: в 2-х возникло кровотечение после ЭПСТ – остановлено эндоскопически с использованием аргон-усиленной коагуляции, в одном случае после лапароскопической холецистэктомии с дренированием холедоха по Пиковскому, потребовавшее релапароскопии и остановки кровотечения; три случая очагового панкреонекроза; у 3 пациентов острый отечный панкреатит и у 1 больного – гнойный холангит. В группе пациентов, отягощенных сопутствующей патологией, которым проведена ДУВЛ с последующей экстракцией конкрементов, осложнений не наблюдалось.

■ **Выводы.** Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в сочетании с малоинвазивными эндоскопическими методиками может быть использована в комплексном лечении холедохолитиаза, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией.

И.А. КУРГАНОВ, М.Ш. МАМИСТВАЛОВ, О.А. АГАФОНОВ, ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра эндоскопической хирургии ФПДО

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОПЫТ ВЫПОЛНЕНИЯ ГЕМИТИРЕОИДЭКТОМИИ ПОСРЕДСТВОМ АКСИЛЛЯРНО-РЕТРОАУРИКУЛЯРНОГО ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА

На сегодняшний день в хирургии щитовидной железы существуют две основные проблемы, которые обосновывают потребность в модификации стандартных оперативных методик и во внедрении эндохирургических технологий. В первую очередь, это сохраняющаяся на постоянном уровне частота развития тяжелых послеоперационных осложнений (парез голосовых связок и гипопаратиреоз). Вторая важная проблема – формирование на передней поверхности шеи рубца длиной 6–8 см, который не скрывается повседневной одеждой и вызывает неудовлетворенность многих больных проведенным вмешательством, обуславливая снижение уровня качества жизни пациентов.

■ **Цели исследования.** Разработать методику эндохирургического оперативного вмешательства на щитовидной железе, выполняемого посредством аксиллярно-ретроаурикулярного доступа. Изучить оптимальную оперативную технику, выявить уровень выполнимости и безопасности метода.

■ **Материалы и методы.** Предложенная методика была опробована в экспериментальном исследовании на трупах (5 операций). Вмешательство осуществлялось посредством полностью эндоскопического, аксиллярно-ретроаурикулярного экстрацервикального доступа (заявка на выдачу патента РФ на изобретение №2012143342 «Способ эндовидеохирургического доступа к доле щитовидной железы») с последующим проведением гемитиреоидэктомии (заявка на выдачу патента РФ на изобретение №2012144497 «Способ эндохирургической гемитиреоидэктомии»). Было проведено 2 правосторонних и 3 левосторонних вмешательств. Операции

Новое поколение справочников
для высоких стандартов врачебной практики

АТЛАСЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УНИКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АТЛАСА

МНН	Торговое наименование / Производители	Лекарственная форма / Форма выпуска	Представленность в аптеках	Средняя цена, руб.
Метформин	БЕРИНТЕР-ИНТЕЛЛАЙМ ГМБХ	таблетки / 7,5 мг/мл 15 мг	  	222
		капсулы / 7,5 мг/мл 30 мг	 	295
	Леконтин / НОРТОН-САЛЕНА	капсулы / 7,5 мг/мл 10 мг	  	80
	Регумен / Пакерфарм капсулы / КРЕВЕЛЬ МОЯЙЛЛАХ ГМБХ	капсулы / 0,75% 20 мг №1	  	130
	Синтема / СИНТЕЗ АКО	капсулы / 7,5 мг/мл 10 мг №1	 	54
Метформин	Синтема / ЛЕНС-ФАРМ	капсулы / 0,75% 15 мг	  	108
	Метформин / ФАЛМАЦИЯ и АСТЕРОН КАМПАНИ	таблетки / 500 мг №60	 	302
Нифедипин	Манитор / ПОЛИ ИНВЕСТРА КЕМИКА СКА	таблетки / 200 мг №20	 	485

- Наличие всех ТН с высокой (более 40%) представленностью в аптечной рознице
- Результаты маркетинговых исследований, включающие среднюю стоимость препарата в аптеке
- Визуализированные данные по взаимодействию лекарственных средств
- Широкий спектр медицинских направлений
- Удобная навигация, альбомный формат и качественная полиграфия

В 2012 году
были выпущены Атласы
по специальностям:

- Кардиология
- Терапия
- Урология
- Ревматология
- Бронхопульмонология и ЛОР
- Педиатрия



Тел.: 7 (495) 780-34-25

www.remedium.ru

проводились в 5 этапов (осуществление кожного доступа; создание первичной полости; создание доступа к железе; гемитиреоидэктомия; экстракция препарата) с установкой 3 троакаров (двух в подмышечной впадине и одного по нижнему краю сосцевидного отростка височной кости на стороне операции). Троакар, введенный через ретроаурикулярный доступ, использовался не только для введения ассистирующего инструмента, но и для обзора операционного поля с другого угла зрения («вид сверху»). Давление инсuffлируемого газа поддерживалось на уровне 6–8 мм рт. ст. для предотвращения его распространения по клетчаточным пространствам и в средостение. Объем операции во всех случаях был равен гемитиреоидэктомии, что связано с техническими ограничениями данного вида доступа. В качестве основного инструмента для диссекции тканей использовались ультразвуковые ножницы.

■ **Результаты.** Среднее время вмешательства в целом составило 113 (от 99 до 130) мин, причем на осуществление этапов было затрачено в среднем 8, 26, 31, 37 и 11 мин. Идентификация и сохранение обеих околощитовидных желез были достигнуты во всех 5 случаях. Возвратный гортанный нерв был визуализирован во время диссекции при проведении 4 операций из 5. Однако при дальнейшем анатомировании было подтверждено сохранение анатомической целостности нерва во всех случаях. Следует отметить, что применение «вида сверху» позволило уверенно визуализировать и идентифицировать низко расположенные анатомические образования, а также структуры в области латеральной поверхности железы и трахео-пищеводной борозды.

■ **Выводы.** Проведение гемитиреоидэктомии посредством аксиллярно-ретроаурикулярного эндохирургического доступа является методологически и технически обоснованным. Рассматриваемая методика в эксперименте продемонстрировала свою выполнимость и безопасность и может быть рекомендована к дальнейшему клиническому применению.

Ю.А. МЕРКУРЬЕВА, Московский государственный медикостоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедре психологического консультирования, психокоррекции и психотерапии

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЛЕСНОСТИ У ПОДРОСТКОВ С ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

■ **Цель исследования.** Изучение нейропсихологических особенностей у подростков с интернет-зависимым поведением, а также их нейропсихологических особенностей. Нами было обследовано 235 учащихся школ ЦАО г. Москвы, средний возраст 15,5. Далее по результатам методики «Шкала интернет-зависимости Чена» и экспертной оценки данная группа была поделена на две: экспериментальную и контрольную. В экспериментальную группу вошли 98 испытуемых, в контрольную – 100. Нейропсихологические особенности выявлялись путем проведения адаптированного нейропсихологического исследования для подростков (на

основе Лурия-90). Данные, полученные по методике «Шкала Чена», и показатели нейропсихологических профилей подростков были подвергнуты корреляционному анализу, который не выявил значимой корреляционной связи показателей ($p \leq 0,05$), однако мы обращаем внимание на следующее: показатели функциональных нарушений правого полушария и межполушарных взаимодействий имеют тенденцию к корреляции. В ходе анализа различий выборок были выявлены следующие значимые различия: у подростков с интернет-зависимым поведением отмечаются более высокие показатели нарушений пространственного праксиса, слухомоторных координаций, опосредованного запоминания, контроля и регуляции деятельности, внимания. При объединении показателей по локализации данных функций мы получили следующие индексы: 1) отражающий трудности передних отделов левого полушария; 2) отражающий трудности, связанные с задними отделами левого полушария; 3) отражающий правополушарные трудности. Далее был проведен анализ различий групп зависимых и условно здоровых. Итак, подростки с интернет-зависимым поведением значимо отличаются от условно здоровых по показателям функциональных нарушений пространственного праксиса, слухомоторных координаций, внимания, контроля и регуляции деятельности, а также опосредованного запоминания. Соотнося эти данные с локализацией функций, мы отмечаем функциональную слабость межполушарных комиссур и левой передней доли, кроме того, учитывая утомляемость, снижение концентрации внимания, можно говорить о слабости первого блока мозга. Важно отметить, что функциональная недостаточность межполушарных взаимодействий увеличивает нагрузку на первый и третий блоки мозга. Итак, мы можем провести параллель с особенностями интернет-деятельности: подростки могут использовать интернет как способ поддерживать активность, т. к. постоянное появление новых стимулов внешне регулирует концентрацию внимания, хотя в то же время это способствует еще большему истощению и утомлению.

Отдельная часть исследования была посвящена изучению сформированности образа тела у испытуемых в контрольной и основной группах. Данные группы были обследованы следующими методиками: тест на интернет-зависимость Чена (адаптация – В.Л. Малыгин, К.А. Феклисов), методика «Телесный образ я» (М. Feldenkreis, адаптация – И.А. Соловьева), методика «Рисунок человека» (К. Маховер).

Корреляционный анализ результатов методики «Телесный образ я» и показателей выраженности интернет-зависимости показал наличие достоверной положительной корреляции. Качественный сравнительный анализ методик «Телесный образ я» и «Рисунок человека» обнаружил следующие символические особенности образа тела: в методике «Телесный образ я»: уменьшение длины стопы – недостаточная устойчивость, потребность в опоре, отсутствие внутренней и/или внешней поддержки; удлинение шеи – блокирование и отделение эмоций от сознания; увеличение ширины и высоты головы – высокая значимость интеллекта в системе ценностей, гиперконтроль над телесными импульсами; уменьшение длины руки – нарушения и проблемы общения, недоста-

точная коммуникативная компетентность; преуменьшение области от талии до промежности – тревога, относящаяся к сексуальности; в методике «Рисунок человека» отмечаются сходные символические особенности: проблемы опоры – 80%, отделение чувств и эмоций от сознания – 75%, нарушение коммуникаций – 70%, тревога в сексуальной сфере – 80%, недифференцированность рисунка, наличие только границ – нарушение контакта с телом, отсутствие знаний о нем – 30%.

■ **Выводы.** 1. Образ тела подростков, проявляющих паттерн интернет-зависимого поведения, искажен значимо больше, чем у группы здоровых подростков (54,7%). 2. Образ тела подростков с интернет-зависимым поведением значимо менее дифференцирован по сравнению со здоровыми подростками. Особенности искажений образа тела у интернет-зависимых подростков говорят о нарушении контакта эмоций, тела и сознания, проблемах в сфере общения, отсутствии опоры и уверенности, нарушении контакта со своими желаниями.

В.Л. МАЛЫГИН, д.м.н., **В.В. Щербачёв**, Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра психоконсультирования, психотерапии и психокоррекции

ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЧАСТНИКОВ СУБКУЛЬТУРЫ РОЛЕВЫХ ИГР

В начале 1990-х гг. в различных городах России среди молодежи появилось новое увлечение – ролевые игры. Возникшие на волне культурных феноменов, пришедших с Запада, они были изначально проникнуты духом творчества и ухода от повседневности. В очень короткие сроки ролевые игры привлекли большое количество заинтересованных, сформировавших вокруг своего увлечения субкультуру. Окружающий мир оказывал определенное давление, диктуя исключительно материальные ценности, вызывая у таких молодых людей стремление к побегу и протесту. Под влиянием этих стремлений ролевые игры и субкультура, принявшая самоназвание «ролевое движение», продолжали свое существование и развитие, пока не стали заметны на общественном уровне.

Оценки последовали самые разнообразные: от одобрения нового культурного феномена до открытой враждебности и подозрений в массовом психозе или особом виде сектантства. Этот вопрос остается дискуссионным до сих пор.

В настоящее время субкультура ролевых игр насчитывает несколько десятков тысяч участников по всей России и обрела признание на административном и культурном уровнях. Среди лиц, увлекающихся ролевыми играми, встречаются люди разных возрастов и социальных классов, условно здоровых и с обширными психологическими и социальными проблемами. Именно поэтому сейчас изучение ролевых игр и особенно их участников с психологической точки зрения является чрезвычайно актуальными.

В 2009 г. нами было проведено первое исследование личностных особенностей активных участников ролевых игр с

целью выявления характерных закономерностей. В результате к настоящему моменту были сформулированы следующие гипотезы:

1) ролевые игры привлекают людей с особым сочетанием личностных и характерологических черт;

2) участие в ролевых играх живого действия является проявлением психологической инфантилизации личности.

Для проверки данных гипотез были сформированы две группы испытуемых. Экспериментальная группа состоит из 24 человек в возрасте 19–25 лет, более двух лет участвующих в ролевых играх. Экспериментальная группа была набрана по личному знакомству и на интернет-форумах, посвященных ролевым играм. Контрольная группа состоит из 22 лиц того же возраста, никогда не участвовавших в ролевых играх.

Обе группы были исследованы следующими методиками:

1. «Опросник Шмишека» (SF, H. Schmieschek, адаптация В.М. Блейхера, Н.Б. Фельдмана).

2. Методика «Диагностика уровня субъективного контроля» (LCS, J.B. Rotter, адаптация Е.Ф. Бажина, С.А. Голынкиной, А.М. Эткина).

3. Многофакторный личностный опросник Р. Кеттелла (в адаптации А.Н. Капустиной).

4. Методика исследования представлений о «Я» Т. Лири.

5. Тест Гилфорда «Социальный интеллект».

Полученные данные патохарактерологического опросника Шмишека позволяют квалифицировать три ведущих типа акцентуаций у активных участников ролевых игр – Демонстративность, Экзальтированность и Циклотимность.

Исходя из выявленного сочетания акцентуаций, можно отметить, что чрезмерно выраженными у активных участников ролевых игр являются те черты личности, которые связаны с эмоциональной сферой, высокой психологической лабильностью, а также гипертрофированной потребностью во внимании. Мы видим картину творческой, лабильной личности, акцентуированной в сторону эмоциональной сензитивности и поэтому крайне зависимой от окружающего мира личности. Ведущей акцентуацией черт характера является экзальтированность как необходимость в пассивном, созерцательном получении эмоций. Можно предположить, что сочетание этих качеств с потребностью во внимании, артистизмом и другими проявлениями демонстративности свидетельствует о поиске собственной идентичности через окружение. Данные многофакторного личностного теста Кеттелла позволяют сделать вывод о том, что активным участникам ролевых игр свойственна большая, в отличие от контрольной группы, сензитивность, потребность во внимании и склонность к уходу в фантазии (I+), а также пренебрежение правилами, ярче выраженное стремление к независимости (G-). Кроме того, выделяются значительно более выраженная подозрительность, недоверчивое отношение к окружающему социуму (L-) и внутренняя напряженность, раздражительность, предположительно детерминированная избытком побуждений, не находящих разрядки (Q4+).

Данный психологический профиль, учитывая наиболее выраженные типы акцентуаций, позволяет предположить, что активным участникам ролевых игр свойственен психологи-

ческий инфантилизм, возвращающий их на подростково-юношескую стадию развития. Кроме того, тест на уровень субъективного контроля показал, что активные участники ролевых игр проявляют большую, чем испытуемые контрольной группы, склонность к экстернальному локусу контроля, т. е. у них доминирует тенденция приписывать причины происходящего с ними внешним факторам (окружающей среде, судьбе, случаю или действиям других людей), снимая с себя любую ответственность. Особенно выделяются в этом отношении следующие сферы: общая сфера, сфера достижений и сфера производственных отношений.

Это также подтверждает предыдущие выводы о психологической незрелости, свойственной активным участникам ролевых игр, и позволяет предположить развитость такого механизма психологической защиты, как проекция.

Более четко этот факт проявляется в данных теста Лири. В нем значимые различия данных экспериментальной и контрольной групп выявлены в разделе Я–реальное, в шкалах III и IV – агрессивность и подозрительность соответственно. Можно проследить взаимосвязь между чертами подозрительности и агрессивности. Неуверенность в себе, детерминированная отсутствием четкой идентичности, вызывает защитную реакцию в виде направленной вовне агрессии, которая в свою очередь с помощью развитого механизма проекции, выявленного ранее, переносится на окружающий мир. Таким образом, порождается внутриличностный конфликт, не находящий разрешения и создающий напряжение. Вопрос влияния данного конфликта на адаптацию к социуму требует дальнейшего изучения, однако уже сейчас можно предположить, наличие дезадаптивного протеста. Противопоставление себя социуму, очевидно, способствует эскапизму (стремлению уйти от реальной действительности, общепринятых стандартов и норм общественной жизни в мир социальных иллюзий или в сферу псевдодеятельности, бегству в виртуальный мир.) Обобщая полученные данные и их интерпретацию, а также учитывая результаты выявления значимых различий в тесте Гилфорда, можно выдвинуть предположение, что активным участникам ролевых игр свойственен сниженный уровень социального ориентирования, обусловленный большей направленностью внимания на себя, чем на окружающий мир. Сложность в понимании и прогнозировании межличностного взаимодействия является фактором, способствующим социальной дезадаптации.

Подытоживая вышеизложенное, можно сформулировать следующие выводы.

1. Для участников ролевых игр характерен характерологический портрет, соответствующий старшему подростковому возрасту.
2. Им присуще тревожное, подозрительное и агрессивное отношение к окружающему социуму, предположительно детерминированное несформированностью устойчивой идентичности. Неуверенность в себе вызывает тревогу, в свою очередь порождающую агрессию как защитную реакцию.
3. Зависимость внутреннего состояния от внешнего мира и потребность во внимании фрустрируются тревожно-

подозрительным восприятием окружающего социума, порождая внутриличностный конфликт, вызывающий не разряжающееся напряжение.

4. Можно предположить, что ролевые игры являются для их активных участников эскапистическим способом решения описанного выше внутриличностного конфликта, а также формой поиска идентичности.

А.М. БЕЛОГЛАЗОВА, Московский государственный медико-стоматологический университет, факультет клинической психологии

ВЗРОСЛАЯ ПРИВЯЗАННОСТЬ КАК ФАКТОР РОЛЕВЫХ, ЦЕННОСТНЫХ И АДАПТАЦИОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОБРАЗА СЕМЬИ В СУПРУЖЕСКИХ ПАРАХ

В настоящее время возникла острая необходимость в новом изучении и описании того, что же такое семья, каковы представления супругов о ней, что именно необходимо для того, чтобы семейная система благополучно функционировала. Стабильность супружеских отношений уже не обеспечивается исключительно внешними, социальными факторами – сейчас основной акцент сместился на психологическую составляющую брака. Супружеские отношения регулируются в первую очередь самими партнерами и в значительной степени зависят от их личностных особенностей.

Целью нашей работы стал анализ связи взрослой привязанности у супругов и ее согласованности с ценностными, адаптационными и ролевыми характеристиками образа семьи, а также удовлетворенностью браком. Мы руководствовались предположением о том, что привязанность и согласованность ее параметров в супружеских парах является фактором ценностных, адаптационных и ролевых характеристик образа семьи.

В ходе исследования были проверены следующие гипотезы:

- о существовании взаимосвязей между ценностными, адаптационными и ролевыми характеристиками образа семьи – как у каждого из супругов, так и внутри супружеской пары;
- о существовании связей между надежностью, тревожностью и типом привязанности супругов, а также их согласованностью в паре, с одной стороны, и ценностными, адаптационными и ролевыми характеристиками образа семьи – с другой;
- о наличии связи удовлетворенности браком каждого из супругов, а также согласованности показателей удовлетворенности браком внутри пары с параметрами взрослой привязанности, ценностными, адаптационными и ролевыми характеристиками образа семьи.

Образ семьи является сложной, многоуровневой структурой, для описания которой необходимо изучение множества факторов. В центре внимания находится вопрос не столько о наличии, сколько о согласованности многих характеристик внутри супружеской пары (например, типа и параметров взрослой привязанности супругов, субъективной удовлетворенности браком, представлений о супружеских ролях и т. д.).

