Soderganie.qxd 30.09.2008 16:25 Page 3

содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности 5

Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST: діагностика та оцінка ризику

В.О. Шумаков.....14

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока.....19

Антибиотикотерапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке

И.Г. Березняков.....22

Осложнения во время операции

Ф.С. Глумчер.....26

РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Прекращение механической вентиляции

S. Caroleo, F. Agnello, K. Abdallah et al.....34

ДОГОСПИТАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ

Работа выездного персонала скорой помощи на криминальных происшествиях

М.В. Майоров.....40

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Внебольничная пневмония у взрослых

Е.Е. Гончар.....44

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов

И.Н. Скрыпник.....52

ТОКСИКОЛОГИЯ

Інтоксикація ртутьорганічними сполуками

В.С. Ткачишин.....62

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Обезболивание в травматологии и ортопедии

С.Е. Гурьев.....66

ДАЙДЖЕСТ

Язва и прием нестероидных противовоспалительных препаратов.....42

Сравнение последовательной и стандартной тройной терапии эрадикации *H. pylori*.....42

Кетопрофен в терапии послеоперационного болевого синдрома 69

Предупреждающая анальгезия кетопрофеном у больных после радикальной мастэктомии 69

НЕЙРО NEWS©

№ 1 (06) 2008

психоневрология и нейропсихиатрия

Медицинскому специализированному изданию в области психиатрии и неврологии **требуется медицинский редактор** на полную занятость.

ТРЕБОВАНИЯ К КАНДИДАТУ:

• Высшее медицинское образование.

• Знание английского языка (чтение и перевод для мониторинга информации).

• Желателен опыт работы на аналогичной должности (газеты, журналы, интернет-издания).

• Пользователь ПК, умение работать с поисковыми системами.

• Коммуникабельность, ответственность, организованность, умение работать в команде и на результат.

ОБЯЗАННОСТИ:

• Планирование и подготовка номера в печать:

- медицинское редактирование материалов;

- подготовка новостных блоков, обзоров.

• Мониторинг и анализ информации в профилирующих специализированных изданиях.

• Работа с авторами.

Зарплата по результатам собеседования.

Резюме присылайте по адресу:

n.voronina@health-ua.com

lipelis@health-ua.com

Контактные тел.:

8 044 587 50 43 – Наталья Воронина

8 044 587 50 42 – Галина Липелис

Soderganie.qxd 30.09.2008 16:25 Page 4

редакционная коллегия

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.
Д. м. н., профессор, директор Института терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.
Д. м. н., профессор кафедры медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бутылин В.Ю.
К. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней Российского государственного медицинского стоматологического университета, г. Москва

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

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

Денисюк В.И.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Дзяк Г.В.
Академик АМН Украины, д. м. н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии

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

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

Евтушенко С.К.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Донецкого медицинского университета

Калюжная Л.Д.
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кузнецов В.Н.
Профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Мальцев В.И.
Д. м. н., профессор, заведующий сектором организации и координации клинических испытаний Государственного фармакологического центра МЗ Украины, г. Киев

Маньковский Б.Н.
Д. м. н., профессор, заместитель директора и руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.
Д. м. н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.
Д. м. н., профессор, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.
Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии

Поворознюк В.В.
Д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.
Д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рощин Г.Г.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Снисарь В.И.
Д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии

Тронько Н.Д.
Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко АМН Украины, г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.
Заведующая отделением реанимации новорожденных Негосударственной акушерско-гинекологической клиники ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Шлапак И.П.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шуба Н.М.
Д. м. н., профессор кафедры ревматологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

Шунько Е.Е.
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

Яворская В.А.
Д. м. н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии ХМАПО, г. Харьков

Учредитель
Иванченко И.Д.

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Издатель
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Директор
Наталья Воронина
N.Voronina@id-zu.com

Координатор проекта
Галина Липелис
lipelis@id-zu.com

Медицинский редактор
Александр Корцыгин
kortsigin@id-zu.com

Начальник редакционного отдела
Наталья Атрохина
atrokhina@id-zu.com

Литературный редактор/корректор
Алла Горбань
Елена Коробка
Галина Яковенко
Маргарита Нестерчук

Дизайн/верстка
Александр Воробьев
Вадим Финаев

Менеджеры по рекламе
Виктория Черникова
chernikova@id-zu.com
Татьяна Рудич
rudich@id-zu.com

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел распространения
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 30. 05. 2008
Печать – ООО «Издательский дом «Авантпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

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

Адрес редакции:
03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 810
Тел.: (044) 587-50-42, 587-50-43

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 5

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности

Рекомендации, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов

Окончание. Начало в журнале «Острые и неотложные состояния в практике врача» № 2, 2008.

Медикаментозное лечение

Морфин

Морфин показан при раннем лечении тяжелой ОСН, особенно при наличии боли, возбуждения и выраженной одышки. Препарат вызывает венозную и незначительную артериальную дилатацию, а также снижает ЧСС. В большинстве клинических исследований препарат вводили по 3 мг внутривенно болюсно сразу после катетеризации вены и, при необходимости, повторно. Целесообразно избегать слишком высоких доз, способных вызвать артериальную гипотонию, угнетение дыхания, рвоту. Вероятность побочных эффектов выше у лиц пожилого возраста и ослабленных больных.

Вазодилататоры

Для лечения ОСН чаще используют вазодилататоры, которые являются средством выбора для больных без артериальной гипотонии при наличии признаков гипоперфузии, венозного застоя в легких, снижения диуреза (табл. 4). Перед назначением этих препаратов необходимо обеспечить достаточное давление заполнения желудочков сердца (устранение гиповолемии).

Нитраты уменьшают венозный застой в легких без снижения СВ и повышения потребности миокарда в кислороде. Постепенное увеличение (титрование) дозы нитратов до максимально переносимой в сочетании с низкой дозой фуросемида или торасемида эффективнее устраняет симптомы отека легких, в отличие от высоких доз мочегонных средств.

Нитраты следует вводить в дозах, поддерживающих оптимальную вазодилатацию, что позволит повысить СИ и снизить ДЗЛА. При их использовании в низких и неадекватно высоких дозах наблюдается снижение эффективности. При внутривенном введении высоких доз быстро развивается толерантность, которая ограничивает время их эффективного воздействия до 16-24 часов. Избыточная вазодилатация может привести к значительному снижению АД и нестабильной гемодинамике.

Нитраты можно принимать под язык, а также в виде аэрозоля (спрей нитроглицерина в дозе 400 мкг по 2 впрыска каждые 5-10 мин) или изосорбида динитрата в дозе 1,25 мг. Внутривенно вводят нитроглицерин по 20 мкг/мин с увеличением дозы до 200 мкг/мин или изосорбида динитрат по 1-10 мг/ч с осторожностью и тщательным титрованием дозы для исключения артериальной гипотонии. Особая осторожность требуется у больных с аортальным стенозом. Дозу необходимо уменьшить, если САД снизится до 90-100 мм рт. ст., и полностью прекратить введение при тенденции к дальнейшему падению АД. Как показывает практика, оптимальным является снижение $АД_{сред.}$ на 10 мм рт. ст.

Нитропруссид натрия. Начальная доза – 0,3 мкг/кг/мин, которую в дальнейшем титруют до 1-5 мкг/кг/мин. Препарат рекомендуется использовать у больных с тяжелой СН,

Таблица 4. Показания к назначению вазодилататоров при ОСН и их дозировки

Вазодилататор	Показания	Обычные дозы	Основные побочные эффекты	Комментарии
Нитроглицерин	ОСН при нормальном АД	Стартовая доза – 20 мкг/мин, до 200 кг/мин	Артериальная гипотония, головная боль	Толерантность при длительном применении
Изосорбида динитрат	ОСН при нормальном АД	Стартовая доза – 1 мг/ч, до 10 мг/ч	Артериальная гипотония, головная боль	Толерантность при длительном применении
Нитропруссид натрия	Гипертонический криз	0,3-5 мкг/кг/мин	Артериальная гипотония, токсическое действие изоцианата	Часто требует инвазивного мониторирования АД
Несиритид	Острая декомпенсация ХСН	2 мкг/кг болюсно, поддерживающая доза – 0,015-0,03 мкг/кг/мин	Артериальная гипотония	

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 6

а также при преимущественном увеличении постнагрузки (гипертензивная ОСН) или митральной регургитации. Титровать дозу необходимо с особой осторожностью под тщательным наблюдением; во многих случаях требуется инвазивное мониторирование АД. Скорость инфузии следует уменьшать постепенно для предотвращения феномена отмены. Длительное введение препарата может привести к накоплению токсичных метаболитов (тиоцианида и цианида), поэтому его следует избегать, особенно у больных с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью. При ОСН на фоне ОКС предпочтительно использовать нитраты, поскольку нитропруссид натрия способствует возникновению синдрома коронарного обкрадывания.

Несиритид – представитель нового класса вазодилататоров – рекомбинантный мозговой натрийуретический пептид человека, идентичный эндогенному. В небольших клинических исследованиях у больных с декомпенсацией ХСН препарат более существенно улучшал показатели гемодинамики и реже давал побочные эффекты, в отличие от внутривенной инфузии нитроглицерина. Однако данные о клиническом использовании несиритида ограничены. Вызывает опасение вероятность ухудшения функции почек и увеличения смертности при его использовании.

Антагонисты кальция в лечении ОСН применять не рекомендуется, поскольку в большинстве случаев они противопоказаны.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

На начальных этапах лечения ОСН ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) недостаточно изучены. Единое мнение, в каких случаях и в какие сроки ОСН следует применять иАПФ, отсутствует, поэтому их широкое назначение для ранней стабилизации состояния больных не рекомендуется.

При раннем назначении иАПФ при ОИМ способны положительно влиять на краткосрочный прогноз. Препараты этой группы проявляли хорошую эффективность при длительном лечении ИМ и ХСН. Чтобы не допустить возникновения артериальной гипотонии начальная доза иАПФ должна быть минимальной, которую постепенно увеличивают после стабилизации состояния больного в течение 48 часов под контролем АД и функции почек. Препараты необходимо использовать с осторожностью при крайне низком СВ, поскольку они заметно уменьшают клубочковую фильтрацию.

Диуретики

Диуретики показаны при ОСН с симптомами задержки жидкости.

Внутривенное введение петлевых диуретиков оказывает вазодилатирующее действие, проявляющееся быстрым (через 5-30 мин) снижением давления в правом предсердии и ДЗЛА, а также уменьшением легочного сосудистого сопротивления. При болюсном введении высоких доз фуросемида (> 1 мг/кг) существует риск рефлекторной вазоконстрикции, что необходимо учитывать особенно у больных с ОКС, когда диуретики желательно использовать в малых дозах, отдавая предпочтение вазодилататорам. При тяжелой декомпенсации СН диуретики способствуют нормализации давления заполнения камер сердца и могут достаточно быстро снизить нейрогормональную активность.

Средствами выбора являются петлевые диуретики, которые оказывают выраженное мочегонное действие (табл. 5). Лечение можно начинать на догоспитальном этапе. В дальнейшем следует титровать дозу до достижения клинического эффекта и уменьшения симптомов задержки жидкости. Введение ударной дозы фуросемида с последующей инфузией более эффективно, чем повторный болюс.

Новый диуретик торасемид – самый эффективный из современных петлевых диуретиков. Биологическая усвояемость достигает 80-90%, что в два раза выше, чем у фуросемида. Это определяет его предсказуемый мочегонный эффект. Торасемид, ингибируя реабсорбцию ионов

Применение диуретиков при ОСН

Начальные дозы подбирают с учетом клинического состояния (табл. 5).

Титрование дозы в зависимости от клинического ответа.

Снижение дозы при уменьшении степени выраженности задержки жидкости.

Мониторирование калия и натрия в сыворотке крови, а также функций почек (каждые 1-2 суток) в зависимости от реакции на лечение.

Коррекция потерь калия и магния.

Таблица 5. Дозирование и способы введения диуретиков

Степень тяжести задержки жидкости	Диуретик	Доза	Комментарии
Умеренная	Фуросемид	20-40 мг	В/в или *per os*. Титрование дозы в зависимости от ответа
	Буметанид	0,5-1,0 мг	Мониторирование АД, содержания калия, натрия, креатинина
	Торасемид	10-20 мг	
Тяжелая	Фуросемид	40-100 мг 5-40 мг/ч	В/в болюсное введение Инфузия (более эффективная)
	Буметанид	1-4 мг	В/в или *per os*
	Торасемид	20-100 мг	*per os*
Рефрактерность к фуросемиду	Добавление торасемида	10-20 (до 100) мг/сут	Нарушение функции почек не сказывается на фармакологических свойствах торасемида, поскольку препарат на 80% метаболизируется в печени
	Гидрохлортиазид (ГХТЗ)	25-50 мг/сут дважды	Комбинация с тиазидами эффективнее по сравнению с монотерапией высокими дозами петлевых диуретиков
	Метолазон	2,5-5 мг/сут однократно	Больший эффект достигается при клиренсе креатинина > 30 мл/мин
	Спиронолактон	25-50 мг/сут однократно	Оптимальный выбор при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Добавление допамина для почечной вазодилатации или добутамина в качестве инотропного средства		При наличии почечной недостаточности необходимо рассмотреть вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 7

натрия, калия и хлора, одновременно блокирует эффекты альдостерона, и благодаря этому в меньшей степени, чем фуросемид, способствует экскреции калия. Торасемид на 80% метаболизируется в печени, поэтому нарушение функции почек практически не сказывается на его фармакодинамических свойствах. В сравнительных исследованиях с применением фуросемида и торасемида у 234 больных последний снижал риск госпитализации на 52%, связанный с обострением ХСН. В проспективном исследовании 2 303 больных с ХСН, рандомизированных на группы торасемида и фуросемида в соотношении 1 : 1, продемонстрировано достоверное снижение сердечно-сосудистой (на 53%, $p < 0,013$) и общей (на 41%, $p < 0,035$) смертности среди пациентов, принимавших торасемид.

Тиазидные диуретики и спиронолактон можно использовать в комбинации с петлевыми диуретиками. Комбинация низких доз препаратов более эффективна и сопряжена с меньшим риском возникновения побочных эффектов по сравнению с введением высоких доз одного диуретика. Сочетанное применение петлевых диуретиков и добутамина, допамина или нитратов более эффективна и безопасна, чем монотерапия диуретиком в более высоких дозах.

Устойчивость к диуретикам – состояние, при котором клинический ответ на лечение снижается или полностью исчезает раньше, чем устраняются симптомы задержки жидкости, а его развитие связано с плохим прогнозом. Наиболее часто данное состояние наблюдается у больных с тяжелой ХСН при длительном лечении диуретиками, а также при острой гиповолемии после внутривенного введения петлевых диуретиков.

Возможные причины развития устойчивости к диуретикам:

- уменьшение внутрисосудистого объема;
- нейрогормональная активация;
- реабсорбция натрия при гиповолемии;
- снижение канальцевой секреции (почечная недостаточность, прием нестероидных противовоспалительных средств);
- снижение перфузии почек (низкий СВ);
- нарушения кишечного всасывания пероральных форм;
- несоблюдение режима приема препарата или диеты (высокое потребление натрия).

Для борьбы с устойчивостью к диуретикам рекомендуются следующие меры:

- нормализация потребления натрия, воды и наблюдение за электролитным составом крови;
- восполнение дефицита жидкости при гиповолемии;
- повышение дозы и/или частоты приема диуретиков;
- внутривенное болюсное введение (более эффективно, чем при пероральном приеме) или внутривенная инфузия (более эффективна, чем болюс);
- комбинированная терапия: торасемид с ГХТЗ или спиронолактоном; фуросемид с ГХТЗ или спиронолактоном, или метолазоном; фуросемид с ГХТЗ и спиронолактоном; диуретик с допамином или добутамином;
- уменьшение дозы иАПФ или использование очень низких доз.

Если вышеуказанные способы неэффективны, необходимо решить вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа.

Хотя лечение диуретиками в большинстве случаев относительно безопасно, тем не менее, побочные эффекты развиваются достаточно часто и могут являться угрозой для жизни. К ним относятся нейрогормональная активация, гипокалиемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз, приводящие к тяжелым аритмиям и нарастанию почечной недостаточности. Избыточный диурез может значительно снизить ЦВД, ДЗЛА, диастолическое наполнение желудочков сердца с последующим уменьшением СВ вплоть до шока, особенно у больных с тяжелой СН, преимущественно диастолической недостаточностью или дисфункцией ПЖ.

Бета-адреноблокаторы

До настоящего времени не проводилось исследований по применению β-адреноблокаторов (β-АБ) при ОСН с целью добиться быстрого клинического улучшения. Наличие ОСН считается противопоказанием для назначения препаратов этой группы. Данные о соотношении эффективности и безопасности внутривенного введения β-АБ в ранние сроки ИМ с переходом на прием препаратов *per os* неоднозначны. Вместе с тем терапия β-АБ после ликвидации симптомов ОСН (дозы титруют постепенно) вызывает улучшение клинической картины и прогноза у больных с ИМ и ХСН.

Внутривенное введение β-АБ пациентам с явной ОСН и застойными хрипами в легких следует использовать с крайней осторожностью, избегая быстрого увеличения доз. Показаниями может служить сохраняющаяся АГ, а также ишемия миокарда или тахикардия у больных без артериальной гипотонии, признаков периферической гипоперфузии и стандартных противопоказаний к применению β-АБ. Предпочтительны препараты короткого действия – метопролола тартрат, эсмолол.

После ликвидации проявлений ОСН при ОИМ следует как можно раньше начать титрование дозы β-АБ. Больным с декомпенсированной ХСН такие β-АБ, как бисопролол, карведилол или метопролола сукцинат целесообразно назначать сразу после стабилизации состояния, обычно через четверо суток. Первая доза для приема *per os* должна быть минимальной, затем ее постепенно повышают с учетом реакции на лечение. Целевая доза соответствуют таковой в крупных клинических исследованиях с положительным результатом. Если целевой дозы достичь не удается, то останавливаются на максимально переносимой.

Больные, получавшие β-АБ до госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, как правило, должны продолжать лечение препаратами этой группы кроме случаев, когда требуется инотропная поддержка (возможное исключение – применение левосимендана). Если появляются основания полагать, что симптомы заболевания связаны с избыточной дозой β-АБ (брадикардия, артериальная гипотония), она может быть уменьшена.

Инотропные средства

Инотропные средства показаны при наличии признаков периферической гипоперфузии (артериальная гипотония, ухудшение функции почек) независимо от наличия венозного застоя или отека легких, рефрактерного к введению жидкости, диуретиков и вазодилататоров в оптимальных дозах (рис. 5).

У больных с декомпенсацией ХСН симптомы, клиническое течение и прогноз могут напрямую зависеть от состояния гемодинамики, улучшение параметров которой в этих случаях способно стать целью лечения, а инотропные средства – полезными и спасающими жизнь. Однако при применении инотропных препаратов существует угроза возникновения выраженной тахикардии, суправентрикулярных и желудочковых аритмий, ишемии миокарда, а также последующего

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 8

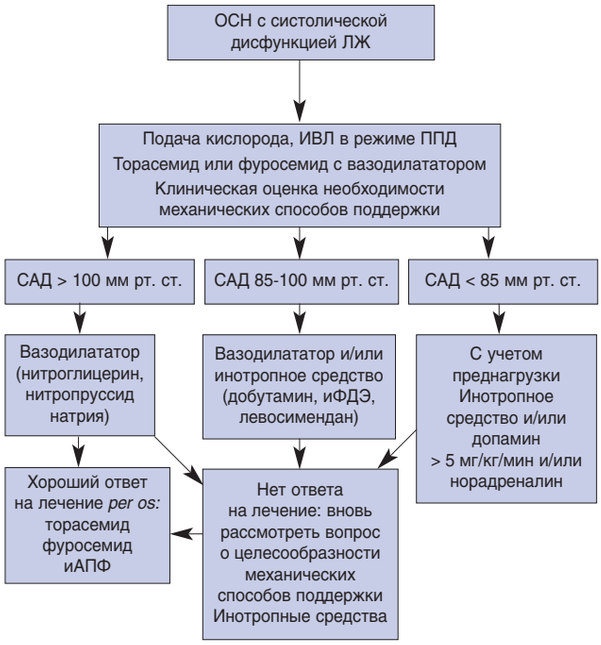

Рис 5. Алгоритм применения инотропных средств

нарастания дисфункции миокарда в связи с чрезмерным увеличением потребления энергии. Для того, чтобы снизить вероятность аритмогенного эффекта, необходимо поддерживать нормальное содержание в крови калия > 4 ммоль/л и магния > 1 ммоль/л.

Соотношение риска и пользы для разных инотропных препаратов может не совпадать. Назначение лекарственных средств, фармакологическое действие которых в основном сопряжено с повышением концентрации кальция в клетках миокарда, связано с более высоким риском нежелательных явлений. Доказательная база по применению инотропных препаратов при ОСН ограничивается результатами небольшого количества клинических исследований, лишь в нескольких из которых изучали влияние на симптомы и отдаленный прогноз.

Допамин при ОСН изучен на небольшом количестве больных. Контролируемых исследований его влияния на функции почек и выживаемость в отдаленные сроки заболевания не проводилось.

Для инотропной поддержки при ОСН, сопровождающейся артериальной гипотонией, можно использовать внутривенную инфузию в дозе > 2 мкг/кг/мин. Инфузия низких доз (2-3 мкг/кг/мин) способна улучшить почечный кровоток и усилить диурез при острой декомпенсации СН с артериальной гипотонией и олигурией. При отсутствии клинического ответа терапию следует прекратить (табл. 6).

Добутамин применяют для повышения СВ. Начальная скорость инфузии обычно составляет 2-3 мкг/кг/мин. В дальнейшем ее меняют в зависимости от симптомов, объема выделяемой мочи и параметров гемодинамики. Гемодинамический эффект возрастает пропорционально повышению дозы, которая может достигать 20 мкг/кг/мин. После прекращения инфузии влияние препарата исчезает достаточно быстро, что делает его назначение удобным и хорошо контролируемым.

При комбинации с β-АБ для сохранения инотропного эффекта дозу добутамина можно увеличить до 15-20 мкг/кг/мин. Особенностью совместного использования с карведилолом является возможность повышения

Таблица 6. Внутривенное введение основных препаратов с положительным инотропным действием

Препарат	Болюсное введение	Инфузия
Добутамин	-	2-20 мкг/кг/мин
Допамин	-	< 3 мкг/кг/мин – почечный эффект 3-5 мкг/кг/мин – инотропное действие > 5 мкг/кг/мин – вазопрессорное действие
Левосимендан	12-24 мкг/кг в течение 10 минут	0,1 мкг/кг/мин, может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин и уменьшена до 0,05 мкг/кг/мин
Норадреналин	-	0,2-1,0 мкг/кг/мин
Адреналин	1 мг в/в при реанимационных мероприятиях, при необходимости повторить через 3-5 минут Эндотрахеальное введение нежелательно	0,05-0,5 мкг/кг/мин

сопротивления легочных сосудов при инфузии высоких доз добутамина (5-20 мкг/кг/мин). Комбинация добутамина с ингибитором фосфодиэстеразы (иФДЭ) дает больший инотропный эффект по сравнению с применением каждого препарата в отдельности.

Длительная инфузия добутамина > 24-48 часов приводит к развитию толерантности и частичной потере гемодинамического эффекта. Прекращение лечения добутамином может быть затруднено из-за рецидива артериальной гипотонии, застойных явлений в легких, дисфункции почек. Иногда частоту возникновения этих явлений можно уменьшить за счет постепенного ступенчатого снижения дозы, например на 2 мкг/кг/мин каждые сутки, при одновременной оптимизации приема вазодилататоров внутрь (гидралазин и/или иАПФ). При этом иногда приходится сталкиваться с гипотонией или дисфункцией почек.

Добутамин способен на короткое время усилить сократимость гибернированного миокарда с возможным возникновением некроза кардиомиоцитов и потери их способности к восстановлению. Вызывает беспокойство возможное увеличение смертности больных, которые принимали добутамин при острой декомпенсации ХСН.

Ингибиторы ФДЭ можно применять при отсутствии артериальной гипотонии. По-видимому, иФДЭ предпочтительнее добутамина у больных, получающих β-АБ, и/или при неадекватном ответе на добутамин.

Милринон вводят внутривенно по 25 мкг/кг в течение 10-20 мин, после чего проводят длительную инфузию в дозе 0,375-0,75 мкг/кг/мин. Эноксимон применяют по 0,25-0,75 мг/кг болюсно с последующей инфузией в дозе 1,25-7,5 мкг/кг/мин. В связи с выраженной периферической вазодилатацией на фоне лечения иФДЭ может возникать артериальная гипотония, преимущественно у больных с низким давлением наполнения желудочков сердца. Ее можно избежать, если отказаться от первоначального болюса и устранить гиповолемию.

Основанием для назначения милринона и эноксимона в лечении ОСН является их благоприятное воздействие на гемодинамику. Информация об их влиянии на симптомы СН отсутствует. Кроме того, растут опасения относительно безопасности препаратов этой группы, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при более продолжительном их введении.

Левосимендан – первый представитель нового класса препаратов – сенситизаторов кальция. Левосимендан обладает двойным механизмом действия – инотропным

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 9

и сосудорасширяющим. Гемодинамический эффект данного препарата принципиально отличается от такового у широко используемых инотропных агентов. Он повышает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию. При этом концентрация внутриклеточного кальция и индуцированного аденозинмонофосфата не меняется. Левосимендан открывает калиевые каналы в гладкой мускулатуре, в результате чего расширяются вены и артерии, в том числе коронарные.

Препарат имеет активный метаболит со сходным механизмом действия и периодом полувыведения около 80 часов, что обусловливает сохранение гемодинамического эффекта в течение нескольких дней после прекращения внутривенной инфузии. Основные сведения о клинической эффективности левосимендана получены в исследованиях инфузионного введения препарата в течение 6-24 часов.

Левосимендан показан при ОСН с низким СВ у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, низкой фракцией выброса (ФВ), при отсутствии тяжелой артериальной гипотонии (САД < 85 мм рт. ст.). Препарат обычно вводят внутривенно в нагрузочной дозе 12-24 мкг/кг в течение 10 минут с последующей длительной инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг/мин (табл. 6). При необходимости скорость инфузии может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин. Инфузия левосимендана дозозависимо увеличивает СВ, ударный объем, умеренно повышает ЧСС и снижает АД, уменьшает ДЗЛА, системное и легочное сосудистое сопротивление, симптомы декомпенсации ХСН. До начала введения препарата необходимо обеспечить достаточное наполнение желудочков сердца, то есть устранить гиповолемию.

В отличие от допамина и добутамина, гемодинамический эффект левосимендана не ослабевает при применении с β-АБ.

На фоне лечения левосименданом в рекомендуемых дозах не выявлено повышения частоты серьезных аритмий, ишемии миокарда и заметного увеличения потребности миокарда в кислороде. Возможно уменьшение гемоглобина, гематокрита и содержания калия в крови, что связано с вазодилатацией и вторичной нейрогормональной активацией.

Результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии препарата на клинические симптомы.

Вазопрессорные средства. Необходимость в назначении препаратов с вазопрессорным действием может возникнуть, если несмотря на увеличение СВ в результате инотропной поддержки и введения жидкости не удается добиться достаточной перфузии органов. Препараты этой группы можно использовать во время реанимационных мероприятий, а также для поддержания перфузии при угрожающей жизни артериальной гипотонии (АД < 70 мм рт. ст.). Вместе с тем при кардиогенном шоке периферическое сосудистое сопротивление изначально повышено. Поэтому любые вазопрессорные средства следует применять с осторожностью, в течение короткого времени, поскольку дополнительное увеличение постнагрузки приводит к еще более выраженному снижению СВ и нарушению перфузии тканей.

Лабораторно определяются:

- нормализация содержания электролитов в крови;
- снижение уровней остаточного азота и/или креатинина;
- снижение уровня билирубина;
- уменьшение концентрации BNP и NT-proBNP в плазме крови;
- нормализация уровня глюкозы в крови.

Адреналин обычно применяют в виде внутривенной инфузии со скоростью 0,05-0,5 мкг/кг/мин при артериальной гипотонии, рефрактерной к добутамину (табл. 6). При этом рекомендуется инвазивное мониторирование АД и оценка параметров гемодинамики с помощью КЛА.

Норадреналин используют для повышения общего периферического сосудистого сопротивления, например при септическом шоке. Он в меньшей степени повышает ЧСС, чем адреналин. Выбор между этими препаратами определяется клинической ситуацией. Для более выраженного влияния на гемодинамику часто используют комбинацию норадреналина с добутамином.

Сердечные гликозиды при ОСН незначительно повышают СВ и снижают давление заполнения камер сердца. У пациентов с тяжелой СН применение невысоких доз сердечных гликозидов уменьшает вероятность повторного развития острой декомпенсации. Предикторами этого благоприятного эффекта служат наличие III тона, выраженной дилатации ЛЖ и набухания шейных вен во время эпизода ОСН. Вместе с тем назначать сердечные гликозиды для инотропной поддержки при ИМ не рекомендуется в связи с возможным неблагоприятным влиянием на прогноз.

Показанием к применению сердечных гликозидов может служить наджелудочковая тахиаритмия, когда частоту сокращений желудочков не удается контролировать другими препаратами, в частности β-АБ.

Антикоагулянты

Антикоагулянты показаны больным с ОКС, мерцательной аритмией, искусственными клапанами сердца, тромбозом глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА. Особенности их использования освещаются в соответствующих руководствах.

Имеются данные, что подкожное введение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин в дозе 40 мг один раз в сутки, дальтепарин по 5 тыс. МЕ один раз в сутки) может снизить частоту тромбозов глубоких вен нижних конечностей у пациентов, госпитализированных с острым терапевтическим заболеванием, в том числе с тяжелой СН. Крупные исследования по сравнению профилактической эффективности низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов (НФГ) (5 тыс. ед. подкожно 2-3 раза в сутки) при ОСН не проводились.

Заболевания сердца при ОСН, при которых необходима хирургическая коррекция

Кардиогенный шок при остром ИМ у пациентов с многососудистой ИБС.
Дефект межжелудочковой перегородки после ИМ.
Разрыв свободной стенки ЛЖ.
Острая декомпенсация клапанного порока сердца.
Несостоятельность и тромбоз искусственного клапана сердца.
Аневризма аорты или ее расслоение и разрыв в полость перикарда.
Острая митральная регургитация при дисфункции или разрыве папиллярной мышцы из-за ишемии, разрыве миксоматозной хорды, эндокардите, травме.
Острая аортальная регургитация при эндокардите, расслоении аорты, закрытой травме грудной клетки.
Разрыв аневризмы синуса Вальсальвы.
Острая декомпенсация хронической кардиомиопатии, требующая использования механических способов поддержки кровообращения.

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 10

Хирургическое лечение

При некоторых заболеваниях, лежащих в основе возникновения ОСН, срочное хирургическое вмешательство способно улучшить прогноз. К хирургическим методам лечения относятся реваскуляризация миокарда, коррекция анатомических дефектов сердца, включая протезирование и реконструкцию клапанов, механические средства временной поддержки кровообращения. Наиболее важным диагностическим методом при определении показаний к операции является ЭхоКГ.

Механические способы поддержки кровообращения

Временная механическая поддержка кровообращения показана больным с ОСН, не реагирующим на стандартное лечение, когда есть возможность восстановления функции миокарда, необходимы хирургическая коррекция имеющихся нарушений с существенным улучшением функции сердца или трансплантация сердца.

ВАКП – стандартный компонент лечения больных с кардиогенным шоком или тяжелой острой левожелудочковой недостаточностью при:

• отсутствии быстрого ответа на введение жидкости, лечения вазодилататорами и инотропной поддержки;

• выраженной митральной регургитации или разрыве межжелудочковой перегородки для стабилизации гемодинамики, позволяющей выполнить необходимые диагностические и лечебные мероприятия;

• тяжелой ишемии миокарда в качестве подготовки к коронарной ангиографии (КАГ) и реваскуляризации.

ВАКП может существенно улучшить гемодинамику, однако ее следует выполнять, когда существует возможность устранить причину ОСН (реваскуляризация миокарда, протезирование клапана сердца или трансплантация сердца) или ее проявления могут регрессировать спонтанно (оглушение миокарда после ОИМ, операция на открытом сердце, миокардит). ВАКП противопоказана при расслоении аорты, выраженной аортальной недостаточности, тяжелом поражении периферических артерий, неустранимых причинах СН, а также полиорганной недостаточности.

Средства поддержки желудочков сердца – механические насосы, которые частично замещают механическую работу желудочка. Существует множество моделей подобных устройств, часть которых сконструирована для лечения ХСН, в то время как другие предназначены для кратковременного использования при ОСН. Их применение оправдано только при тяжелой ОСН, не отвечающей на стандартное лечение, включающее адекватное введение жидкости, диуретиков, инотропных препаратов, вазодилататоров, ВАКП и, если необходимо, ИВЛ.

Хотя временное гемодинамическое и клиническое улучшение может наступить во многих случаях, использование механических устройств поддержки желудочков сердца при возможности восстановления функции сердца показано при:

• острой ишемии или ИМ;

• шоке после операции на сердце;

• остром миокардите;

• острой дисфункции клапана сердца, особенно без предшествующей ХСН, когда ожидается улучшение функции желудочков, спонтанно или после реваскуляризации миокарда, или протезирования клапанов сердца;

• ожидании трансплантации сердца.

К противопоказаниям относят тяжелые сопутствующие заболевания. Основные осложнения – тромбоэмболии, кровотечения и инфекция. Известны случаи технических поломок устройства.

Трансплантация сердца

Необходимость в трансплантации сердца обычно возникает при тяжелом остром миокардите, послеродовой кардиомиопатии, обширном ИМ с плохим прогнозом после реваскуляризации. Трансплантация сердца невозможна, пока состояние больного не будет стабилизировано с помощью механических средств поддержки кровообращения.

Особенности лечения ОСН в зависимости от причины декомпенсации

Устранение причины декомпенсации – важнейший компонент лечения ОСН и предупреждения ее рецидива. Несердечные заболевания могут серьезно осложнять течение ОСН и затруднять ее лечение.

Ишемическая болезнь сердца

ИБС является наиболее частой причиной ОСН, которая может быть представлена левожелудочковой недостаточностью с низким СВ или с симптомами застоя крови, а также правожелудочковой недостаточностью. У всех больных с обострением ИБС показано скорейшее выполнение КАГ.

Своевременная реперфузия при ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ способна предотвратить ОСН или улучшить ее течение. Предпочтительно чрескожное коронарное вмешательство, при соответствующих показаниях у больных с кардиогенным шоком оправдано экстренное коронарное шунтирование. Если инвазивное лечение недоступно или сопряжено со значительной потерей времени, следует провести тромболитическую терапию (ТЛТ). Неотложная реваскуляризация миокарда показана также при ОСН, осложнившей ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ, а также нестабильной стенокардии с выраженной ишемией миокарда.

Возникновению ОСН при обострении ИБС могут способствовать рефлекторные реакции, а также нарушения ритма сердца и проводимости. Поэтому важны как адекватное обезболивание, так и быстрое устранение аритмий, приводящих к нарушению гемодинамики.

При истинном кардиогенном шоке временной стабилизации можно достичь за счет поддержания адекватного заполнения камер сердца, ВАКП, медикаментозной инотропной поддержки и ИВЛ. При левожелудочковой недостаточности с симптомами застоя крови лечение такое же, как и при других причинах этого варианта ОСН. Поскольку инотропные агенты могут быть опасными, следует обсудить возможность проведения ВАКП. В дальнейшем наряду с адекватной реваскуляризацией миокарда показаны β-АБ и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

При правожелудочковой недостаточности рекомендуется ранняя реваскуляризация миокарда. Последующее лечение включает введение жидкости, инотропную поддержку и обеспечение синхронных сокращений предсердий и желудочков.

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 11

Патология клапанного аппарата сердца

Причиной ОСН может быть дисфункция клапанов сердца при обострении ИБС (чаще – митральная недостаточность), острая митральная или аортальная недостаточность другой этиологии (эндокардит, травма), аортальный или митральный стеноз, тромбоз искусственного клапана, расслаивающая аневризма аорты.

При инфекционном эндокардите основная причина развития ОСН – недостаточность клапана сердца. Тяжесть дисфункции сердца может усугубить миокардит. В дополнение к стандартным средствам лечения ОСН следует назначить антибиотики. Для быстрой постановки диагноза показана консультация специалиста.

При выраженной острой митральной или аортальной недостаточности требуется неотложное хирургическое лечение. При длительно существующей митральной регургитации в сочетании со сниженным СИ и низкой ФВ неотложная операция, как правило, не улучшает прогноз. В этих случаях большое значение может иметь предварительная стабилизация состояния с помощью ВАКП.

Тромбоз искусственного клапана сердца

ОСН у пациентов с тромбозом искусственного клапана сердца часто приводит к смерти. У всех больных с подозрением на тромбоз искусственного клапана необходимо выполнить рентгенографию грудной клетки и ЭхоКГ.

Тактика оптимального лечения окончательно не разработана. При тромбозе клапана левых отделов сердца методом выбора служит оперативное вмешательство. ТЛТ применяют при тромбозе клапана правых отделов сердца и в случаях, когда оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском.

Для ТЛТ используют рекомбинатный ингибитор тканевого активатора плазминогена в дозе 10 мг внутривенно струйно с последующей инфузией по 90 мг в течение 90 минут и стрептокиназу по 250-500 тыс. МЕ в течение 20 минут с последующей инфузией в дозе 1-1,5 млн МЕ в течение 10 часов. После введения тромболитика необходимо начать внутривенную инфузию НФГ в дозе, обеспечивающей увеличение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2 раза от нормальных (контрольных) величин для данной лаборатории. Альтернативой может служить назначение урокиназы в дозе 4 400 МЕ/кг/ч без гепарина в течение 12 часов или 2 тыс. МЕ/кг/ч в комбинации с НФГ в течение 24 часов.

ТЛТ неэффективна, если имеется разрастание фиброзной ткани с небольшими зонами вторичного тромбоза. У больных с очень крупными и/или мобильными тромбами ТЛТ связана с повышенным риском тромбоэмболических осложнений и инсульта. В этих случаях возможно хирургическое лечение. Предварительно для уточнения характера поражения клапана показана чреспищеводная ЭхоКГ.

После ТЛТ необходима повторная ЭхоКГ. Целесообразность оперативного вмешательства следует рассмотреть при неспособности ТЛТ устранить окклюзию. Альтернативный способ – введение дополнительных доз тромболитика.

Хотя смертность при неотложной операции у больных с нестабильностью гемодинамики (III-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца) – отеком легких, артериальной гипотонией – высокая, ТЛТ может привести к потере времени и еще больше повысить риск хирургического лечения в случае ее безуспешности. По данным нерандомизированных исследований, у менее тяжелых больных длительная антитромботическая терапия и/или ТЛТ может не уступать по эффективности хирургическому лечению.

Расслаивающая аневризма аорты

Расслаивающая аневризма аорты сопровождается ОСН при гипертоническом кризе, острой клапанной регургитации, тампонаде сердца, ишемии миокарда. При подозрении на расслаивающую аневризму аорты необходима экстренная консультация хирурга. Морфологию и функцию аортального клапана, а также наличие жидкости в перикарде лучше всего оценивать с помощью чреспищеводной ЭхоКГ. Оперативное вмешательство обычно выполняют по жизненным показаниям.

Тампонада сердца

Тампонада сердца – декомпенсированная фаза сдавления сердца, вызванная накоплением жидкости в перикарде. При «хирургической» тампонаде (кровотечение) внутриперикардиальное давление нарастает быстро от нескольких минут до часов, в то время как при «терапевтической» тампонаде (воспаление) этот процесс занимает от нескольких дней до недель. Нарушение гемодинамики – абсолютные показания к перикардиоцентезу. У больных с гиповолемией временного улучшения можно добиться за счет внутривенного введения жидкости, приводящего к повышению давления заполнения желудочков сердца. При ранах, разрыве аневризмы желудочка сердца или гемоперикарде в связи с расслоением аорты необходима операция с устранением источника кровотечения. Всегда, когда это возможно, следует лечить причину выпотного перикардита.

Артериальная гипертензия

ОСН – одно из наиболее частых осложнений гипертонических кризов. Клинические признаки ОСН при гипертоническом кризе включают исключительно застой в легких, который может быть незначительным или тяжелым, вплоть до внезапного отека легких.

У больных, госпитализированных с отеком легких на фоне гипертонического криза, часто не находят существенных изменений систолической функции ЛЖ; более чем у половины пациентов ФВ ЛЖ составляет > 45%. Часто наблюдаются диастолические нарушения с ухудшением процессов расслабления миокарда.

Цель лечения острого отека легких на фоне АГ – уменьшение пред- и постнагрузки на ЛЖ, ишемии миокарда и устранение гипоксемии путем поддержания адекватной вентиляции легких. Лечение необходимо начать немедленно в следующей последовательности: оксигенотерапия, ППД или другие режимы неинвазивной вентиляции легких, при необходимости – ИВЛ обычно на короткий период в сочетании с внутривенным введением антигипертензивных средств.

Антигипертензивная терапия должна вызывать достаточно быстрое, за несколько минут, снижение САД или ДАД на 30 мм рт. ст. В последующем показано более медленное снижение АД до значений, имевших место до гипертонического криза, обычно за несколько часов. Не стоит пытаться снижать АД до нормальных цифр, поскольку это может привести к уменьшению перфузии органов. Начальное быстрое снижение АД может быть достигнуто при назначении следующих препаратов как в отдельности, так и сочетанно при сохранении АГ.

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 12

Проводятся следующие мероприятия:

• внутривенное введение нитроглицерина или нитропруссида натрия;

• внутривенное введение петлевых диуретиков, особенно у больных с задержкой жидкости и длительным анамнезом ХСН;

• возможно внутривенное введение длительно действующего производного дигидропиридина (никардипин). Однако при сходном с нитратами гемодинамическом действии препараты этой группы способны вызвать гиперсимпатикотонию (тахикардия), увеличить шунтирование крови в легких (гипоксемия), а также дать осложнения со стороны центральной нервной системы.

Быстрого снижения АД можно добиться при приеме каптоприла под язык. По-видимому, его применение может быть оправдано при отсутствии возможности внутривенного введения лекарственных средств, доступности или достаточной эффективности ингаляционных форм нитратов.

При отеке легких β-АБ использовать не следует, за исключением случаев, когда ОСН сочетается с тахикардией у больных без серьезного нарушения сократительной способности ЛЖ, например при диастолической СН, митральном стенозе. Гипертонический криз при феохромоцитоме может быть устранен внутривенным введением фентоламина по 5-15 мг при обязательном мониторировании АД; повторное введение возможно через 1-2 часа.

Почечная недостаточность

Незначительное и умеренное изменение функции почек обычно бессимптомно и удовлетворительно переносится больными. Тем не менее, даже незначительное повышение содержания креатинина в сыворотке крови и/или снижение скорости клубочковой фильтрации являются независимыми факторами риска неблагоприятного прогноза при ОСН.

При наличии острой почечной недостаточности необходимы диагностика и лечение сочетанной патологии: анемии, электролитных нарушений и метаболического ацидоза. Почечная недостаточность влияет на эффективность терапии СН, предполагающей применение дигоксина, иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, спиронолактона. Повышение содержания креатинина в сыворотке крови более чем на 25-30% и/или достижение концентрации > 3,5 мг/дл (266 мкмоль/л) является относительным противопоказанием к продолжению терапии иАПФ.

Почечная недостаточность средней и тяжелой степени при содержании креатинина в сыворотке крови > 2,5-3 мг/дл (190-226 мкмоль/л) сопряжена со снижением реакции на диуретики. У этих больных нередко возникает необходимость в постоянном повышении дозы петлевых диуретиков и/или добавления диуретика с другим механизмом действия. Это в свою очередь может вызвать гипокалиемию и еще большее снижение скорости клубочковой фильтрации. Исключение составляет торасемид, фармакологические свойства которого практически не зависят от нарушения функции почек, поскольку препарат на 80% метаболизируется в печени.

У больных с тяжелой дисфункцией почек и рефрактерной задержкой жидкости может потребоваться непрерывная вено-венозная гемофильтрация. Комбинация с инотропными средствами усиливает почечный кровоток, улучшает функцию почек, восстанавливает эффективность диуретиков. При гипонатриемии, ацидозе и неконтролируемой задержке жидкости может потребоваться диализ. Выбор между перитонеальным диализом, гемодиализом и ультрафильтрацией обычно зависит от технической оснащенности стационара и величины АД.

Заболевания легких и бронхообструкция

При сочетании ОСН с бронхообструктивным синдромом необходимо использовать бронходилататоры. Хотя препараты этой группы могут улучшить функцию сердца, они не должны использоваться для лечения ОСН.

Обычно применяют альбутерол по 0,5 мл 0,5% раствора в 2,5 мл физиологического раствора через небулайзер в течение 20 минут. Процедуру можно повторять каждый час первые несколько часов, в дальнейшем – по показаниям.

Нарушения ритма сердца могут быть основной причиной ОСН у больных как с сохраненной, так и с нарушенной функцией сердца, а также осложнять течение уже развившейся ОСН. Для предотвращения и успешного устранения нарушений ритма сердца необходимо поддерживать нормальную концентрацию калия и магния в крови.

Брадиаритмии. Лечение обычно начинается с внутривенного введения 0,25-0,5 мг атропина, при необходимости – повторно до максимальной дозы 2 мг (табл. 7). При атриовентрикулярной диссоциации с редкой желудочковой активностью у больных без ишемии миокарда можно использовать внутривенную инфузию изопротеренола в дозе 2-20 мкг/мин. Невысокую частоту сокращения желудочков при мерцательной аритмии можно временно устранить внутривенным введением теофиллина со скоростью 0,2-0,4 мг/кг/ч сначала болюсом, затем в виде инфузии. При отсутствии ответа на медикаментозное лечение необходимо использовать искусственный водитель ритма сердца. При наличии ишемии миокарда следует устранить ее как можно быстрее.

Наджелудочковые тахиаритмии. При мерцательной аритмии и трепетании предсердий необходимо контролировать частоту сокращения желудочков сердца, особенно при наличии диастолической дисфункции миокарда. Однако при рестриктивной СН или тампонаде сердца при быстром снижении ЧСС состояние больных может внезапно ухудшиться.

В зависимости от клинической ситуации возможно поддержание нормосистолии при сохраняющейся аритмии или восстановление и удержание синусового ритма (табл. 7). Если нарушение ритма носит пароксизмальный характер, после стабилизации состояния следует рассмотреть целесообразность медикаментозной или электрической кардиоверсии. При длительности пароксизма менее 48 часов применение антикоагулянтов не обязательно.

Если аритмия продолжается более 48 часов, необходимо использовать антикоагулянты и в течение, как минимум, трех недель до кардиоверсии поддерживать нормосистолию соответствующими лекарственными средствами. В более тяжелых случаях, при артериальной гипотонии, выраженном застое в легких показана неотложная электрическая кардиоверсия на фоне введения терапевтической дозы гепарина. Длительность применения антикоагулянтов после успешной кардиоверсии должна составлять, как минимум, 4 недели. У больных с сохраняющимися мерцательной аритмией и трепетанием предсердий целесообразность применения антикоагулянтов зависит от степени риска артериальных тромбоэмболий и рассматривается в соответствующих руководствах.

Diag.qxd 30.09.2008 16:26 Page 13

Таблица 7. Лечение аритмий при ОСН

Фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия без пульса	Дефибрилляция разрядами 200-300-360 Дж; предпочтительна двухфазная форма разряда, максимальная мощность – 200 Дж. При отсутствии эффекта – ввести 1 мг адреналина или 40 ед. вазопрессина, и/или 150-300 мг амиодарона
Желудочковая тахикардия	При нестабильном состоянии – ЭИТ, при стабильном – в/в введение амиодарона или лидокаина для медикаментозной кардиоверсии
Синусовая или суправентрикулярная тахикардия	При клинической и гемодинамической переносимости – β-АБ (метопролол в дозе 5 мг в/в медленно, при хорошей переносимости – повторно). Аденозин можно использовать для медикаментозной кардиоверсии тахикардии по типу re-entry. В редких случаях – эсмолол по 0,5-1,0 мг/кг в/в в течение минуты, затем инфузия со скоростью 50-300 мкг/кг/мин
Мерцание или трепетание предсердий	По возможности – ЭИТ. Дигоксин в дозе 0,125-0,25 в/в, β-АБ или амиодарон можно использовать для замедления атриовентрикулярной проводимости. Амиодарон способствует кардиоверсии и не вызывает выраженного ухудшения функции ЛЖ. Обязательно назначение антикоагулянтов (гепарин, непрямые антикоагулянты)
Брадикардия	Атропин по 0,25-0,5 мг в/в, максимально – 1-2 мг. Как временное мероприятие у отдельных больных – инфузия изопротеренола по 1 мг в 100 мл физиологического раствора, максимальная скорость – 75 мл/ч. Если брадикардия устойчива к введению атропина, следует предпринять чрескожную или трансвенозную электрическую кардиостимуляцию

Для снижения ЧСС и предотвращения рецидива аритмии используют β-АБ. Следует рассмотреть также возможность быстрой дигитализации, особенно когда мерцательная аритмия вторична по отношению к ОСН. Амиодарон обычно применяют для медикаментозной кардиоверсии и предотвращения повторного возникновения аритмии.

У больных с низкой ФВ не следует использовать верапамил и дилтиазем. В редких случаях возможность назначения верапамила можно рассмотреть у больных без существенного снижения сократительной способности ЛЖ для контроля ЧСС или устранения пароксизма наджелудочковой тахикардии с узкими комплексами QRS.

Суправентрикулярная тахикардия. При хорошей переносимости можно оценить эффективность β-АБ. При тахикардии с широкими комплексами QRS следует предпринять попытку купировать пароксизм внутривенным введением аденозина. Электроимпульсная терапия (ЭИТ) показана при выраженных проявлениях ОСН, артериальной гипотонии.

Желудочковые аритмии. Фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия требуют немедленной ЭИТ и при необходимости – дыхательной поддержки (табл. 7). Предотвратить их повторное возникновение могут амиодарон и β-АБ.

При рецидивах тяжелых желудочковых аритмий и гемодинамической нестабильности необходимо немедленное выполнение КАГ и электрофизиологического исследования.

Тактика ведения больного с ОСН: итоговые рекомендации

Синдром ОСН включает в себя острую, впервые возникшую СН и декомпенсированную ХСН. Среди клинических вариантов преобладает ОСН с нарушением СВ, лево- и правожелудочковой недостаточностью с симптомами застоя крови. Больные с ОСН нуждаются в немедленном диагностическом обследовании и лечении, способном уменьшить симптомы и улучшить прогноз.

Первоначальная диагностическая оценка включает анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, определение BNP или NT-proBNP в плазме крови, а также другие лабораторные тесты. Всем больным как можно быстрее следует выполнить ЭхоКГ. Необходимо оценить пред- и постнагрузку, наличие митральной регургитации и других состояний, отягощающих течение заболевания, таких как патология клапанов сердца, аритмия, инфекция, сахарный диабет, заболевание легких, почек. При обострении ИБС целесообразна КАГ.

После первоначальной оценки необходимо установить венозный катетер и начать мониторировать физические симптомы, ЭКГ и PO_2. При необходимости устанавливают артериальный катетер.

Цель лечения – устранение гипоксемии, повышение СВ, перфузии почек, увеличение количества отделяемой мочи.

Первоначальное лечение ОСН

Оксигенотерапия через маску или ППД – целевое PO_2 артериальной крови 94-96%.

Вазодилатация с помощью нитроглицерина или нитропруссида натрия, если нет выраженной артериальной гипотонии.

Стимуляция диуреза с помощью торасемида, фуросемида или других петлевых диуретиков внутривенно болюсно, при необходимости – инфузия.

Морфин для уменьшения физического и психологического стресса и улучшения параметров гемодинамики.

Внутривенное введение жидкости, если симптомы связаны с неадекватным давлением заполнения желудочков сердца. В неясных случаях возможно предварительное пробное введение некоторого количества жидкости.

Устранение других нарушений, способствующих возникновению ОСН или отягощающих ее течение.

Катетеризация сердца с последующим инвазивным вмешательством у больных с ОКС и рядом других сердечно-сосудистых заболеваний.

Назначение иАПФ, β-АБ и других лекарственных средств для предотвращения повторных эпизодов ОСН.

При отсутствии реакции на лечение можно применять инотропные агенты, аминофиллин или β_2-агонисты для устранения бронхоспазма, а также ультрафильтрацию и диализ, ВАКП, ИВЛ или механические способы поддержки кровообращения как временное мероприятие или возможность подождать до трансплантации сердца.

Хотя симптомы ОСН могут быстро уменьшиться, прогноз неблагоприятен, и в последующем необходимо продолжение лечения квалифицированным медперсоналом.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.cardiosite.ru

GKS.qxd 30.09.2008 16:26 Page 14

В.О. Шумаков,
Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST: діагностика та оцінка ризику

Значення гострого коронарного синдрому (ГКС), до якого зараховують як інфаркт міокарда (ІМ), так і нестабільну стенокардію (НС), у формуванні структури захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) неодноразово демонструвалося авторитетними клінічними дослідженнями. Так, згідно з європейським реєстром ACS-I (The Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I), протягом 2000-2001 рр. смертність і розвиток нефатального ІМ за 6 місяців після розвитку ГКС становила 13% (рис. 1). В ACS-I взяли участь 10 484 пацієнти з діагнозом ГКС із 25 країн Європи. До реєстру ACS-II (The Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes II) у 2004 р. було включено 6 385 пацієнтів із 32 країн (190 клінік). Розподіл за типами ГКС проводився в обох дослідженнях: 42 і 47% відповідно склали хворі з ІМ, решта – ГКС без елевації сегмента ST (NSTE-ACS). Середній вік пацієнтів – приблизно 65 років, дві третини з них – чоловіки. В обох дослідженнях 30-денна смертність при NSTE-ACS практично не відрізнялась і склала 3,5 і 3,4% відповідно, а при ІМ зменшилась з 8,4 до 6,4%.

У реєстрі GRACE, що охоплює 30 країн світу, зафіксовано подібні цифри. Цікаво, що в обох реєстрах переважали хворі з NSTE-ACS, зокрема у GRACE – 63%. У канадському реєстрі ГКС зафіксовано найбільшу частоту летальних випадків (майже 10%) протягом року саме серед пацієнтів із не-Q-інфарктом. За даними CRUSADE, середня 7-денна смертність складає 4,7%.

ГКС – група симптомів і ознак, які дозволяють підозрювати гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або НС. Даний термін використовують при встановленні попереднього діагнозу. ГКС на ЕКГ може проявлятися як зі стійкою елевацією сегмента ST, так і без неї. Перший у більшості випадків передує ГІМ із зубцем Q на ЕКГ, другий – ГІМ без Q і НС (заключні клінічні діагнози).

ГІМ – це некроз будь-якої маси міокарда внаслідок гострої тривалої ішемії. НС – гостра ішемія міокарда, тяжкість і тривалість якої недостатня для розвитку некрозу міокарда. ГІМ без елевації сегмента ST/без зубця Q відрізняється від НС підвищенням рівня біохімічних маркерів некрозу міокарда у крові, які у НС відсутні.

За визначенням Європейської спілки кардіологів виділяють такі категорії пацієнтів із ГКС:

1. Пацієнти з вірогідним ГКС із тривалим дискомфортом у грудній клітці та персистуючою елевацією сегмента ST або блокадою лівої ніжки пучка Гіса. Збереження елевації сегмента ST зазвичай свідчить про гостру тотальну коронарну оклюзію. Мета терапії полягає у швидкій, повній та стійкій реканалізації шляхом застосування фібринолітиків (якщо вони не протипоказані) або виконання первинної ангіопластики (якщо це технічно можливо).

2. Пацієнти з болем у грудній клітці та змінами на ЕКГ, які можуть свідчити про ІХС. При цьому немає персистуючої елевації сегмента ST, але наявна стійка або короткочасна депресія сегмента ST, або інверсія зубця Т, сплощення зубця Т, псевдонормалізація зубців Т чи неспецифічні зміни на ЕКГ. При госпіталізації може зберігатися нормальна картина на ЕКГ. До цієї категорії також належать пацієнти із характерними для ішемії змінами на ЕКГ, але без симптомів (німа ішемія).

Протягом багатьох років НС розглядали як проміжний синдром між стабільною стенокардією та ГІМ. Останнім часом з'ясовано її патофізіологію, що значно покращило ведення хворих.

Зараз очевидно, що ГКС, зокрема НС та ІМ, мають спільний анатомічний субстрат. У ході патолого-анатомічних, ангіоскопічних і біологічних спостережень доведено, що НС та ІМ характеризуються різними клінічними проявами, але мають однаковий патофізіологічний механізм, зокрема розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія з різним ступенем накладання

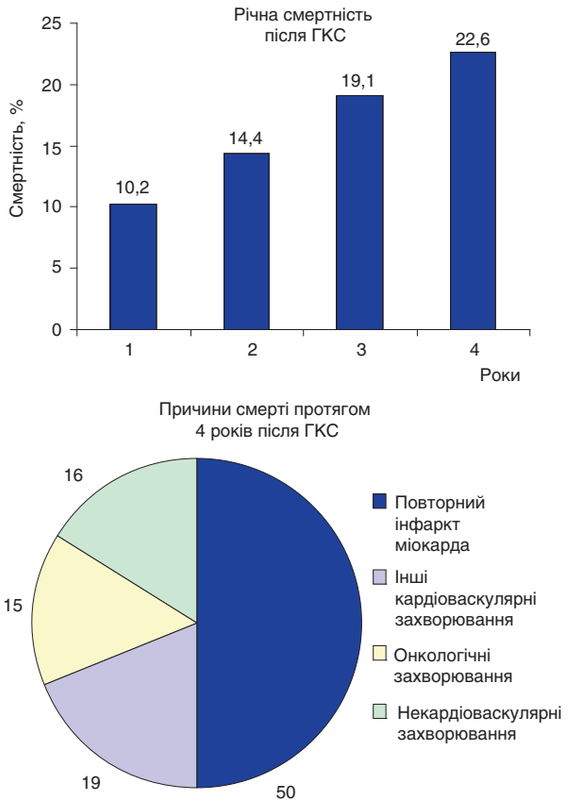

Рис. 1. Смертність хворих із NSTE-ACS за даними реєстру ACS-I

GKS.qxd 30.09.2008 16:26 Page 15

тромба чи дистальної емболізації. Розроблено клінічні критерії, які дозволяють клініцисту приймати своєчасні рішення й обирати найефективніше лікування, спираючись на стратифікацію ризику та патогенетичний підхід до втручання.

Дані патологічні стани відповідають коду I20-I22 (МКХ-10). Наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 затверджено протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» у частині «Надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без елевації ST (інфаркт міокарда без зубця Q і нестабільна стенокардія)».

Дана стаття розглядає ряд рекомендацій, що відповідають останнім нормативним документам Європейського товариства кардіологів (2007) і базуються на доказах, отриманих у ході багатьох клінічних досліджень. Втім, останні дослідження виконували на відібраних популяціях із певними клінічними характеристиками, які не завжди відображають реальну картину. Враховуючи швидкий прогрес у пізнанні ГКС, ці рекомендації відображають лише накопичені на даний час знання.

Ознаки та критерії діагностики ГКС

Скарги

Клінічна картина ГКС різноманітна. Риси типового ішемічного серцевого болю добре відомі. Зазвичай розрізняють такі варіанти клінічного перебігу: тривалий (понад 20 хвилин) ангінозний біль у спокої, виникнення вперше у житті тяжкої стенокардії (III функціональний клас за класифікацією Канадського товариства з питань серцево-судинних захворювань) або нещодавна дестабілізація попередньо стабільної стенокардії з досягненням принаймні III функціонального класу (прогресуюча стенокардія). Тривалий біль спостерігається у 80% пацієнтів, тоді як *de novo* чи прогресуюча стенокардія – лише у 20% [1].

Втім, досить поширеними є атипові варіанти перебігу ГКС. Вони частіше спостерігаються у пацієнтів молодого (25-40 років) та літнього (понад 75 років) віку, у хворих на цукровий діабет та у жінок. До атипових проявів НС належать:

- біль переважно у стані спокою;
- біль в епігастральній ділянці;
- порушення з боку шлунково-кишкового тракту;
- пульсуючий біль у грудній клітці;
- біль із деякими рисами плевриту;
- наростання задишки.

В одному з багатоцентрових досліджень гостру ішемію міокарда діагностували у 22% пацієнтів, які потрапляли у відділення невідкладної допомоги з різким або пульсуючим болем у грудній клітці, у 13% пацієнтів – болем за типом плевриту і лише у 7% пацієнтів, в яких біль у грудній клітці визначався при пальпації. Крім того, варіантну стенокардію, яка є однією зі складових НС, часто не вдається діагностувати при госпіталізації хворих.

Фізикальне обстеження

При фізикальному обстеженні, зокрема огляді грудної клітки, аускультації, вимірюванні частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, часто не виявляють патологічних змін. Мета обстеження – виключити наявність некардіальних причин болю в грудній клітці, можливість неішемічних серцевих розладів (перикардит, клапанні захворювання), потенційних сприятливих екстракардіальних факторів, пневмотораксу і, нарешті, ознак гемодинамічної нестабільності та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ).

Електрокардіограма

Реєстрація ЕКГ у спокої – ключовий елемент обстеження пацієнтів із підозрою на ГКС. Це важливий засіб скринінгу хворих із атиповими скаргами, який дозволяє виявити ознаки інших захворювань, таких як перикардит, легенева емболія або кардіоміопатія. Бажано зробити запис ЕКГ у момент виникнення симптомів і порівняти з моментом, коли симптоми зникнуть. Дуже цінну інформацію дає порівняння з попередніми ЕКГ, особливо у пацієнтів із супутньою серцевою патологією, такою як гіпертрофія ЛШ або перенесений раніше ІМ. Виражені зубці Q, які можуть свідчити про попередній інфаркт, дозволяють зробити припущення про значний розвиток атеросклерозу коронарних артерій, але не обов'язково свідчать про нестабільність стану на момент обстеження.

Зсуви сегмента ST і зміни зубця Т – найбільш надійні ЕКГ-індикатори нестабільної фази перебігу ІХС [2, 3]. Депресія сегмента ST більш ніж на 1 мм у двох або більше відведеннях на ЕКГ, яка виникає на фоні відповідного клінічного контексту, з високою імовірністю свідчить про ГКС, так само як інверсія зубців Т (більш ніж на 1 мм) у відведеннях із домінуючим зубцем R, хоча остання знахідка менш специфічна.

Глибока симетрична інверсія зубців Т у передніх грудинних відведеннях часто пов'язана з тяжким стенозом проксимального відділу лівої передньої нисхідної коронарної артерії. Неспецифічні зсуви сегмента ST і зміни зубця Т (менш ніж на 1 мм) не є такими достовірними ознаками. Їх нерідко виявляють у пацієнтів, в яких НС вдалося виключити іншими методами. Інколи під час ішемічних нападів виникають епізоди блокади ніжки пучка Гіса. Слід визнати, що повністю нормальна картина ЕКГ у хворих із типовими ангінозними симптомами не виключає можливості ГКС. Приблизно в 5% пацієнтів із нормальною картиною ЕКГ, яких виписували з відділень невідкладної допомоги, у підсумку діагностували ГІМ або НС. Реєстрація нормальної ЕКГ у пацієнта з вираженим болем у грудній клітці свідчить про необхідність розгляду інших можливих причин больового синдрому.

Елевація сегмента ST вказує на наявність трансмуральної ішемії, спричиненої коронарною оклюзією. Персистуюча елевація сегмента ST характерна для розвитку ІМ. Минущу елевацію сегмента ST спостерігають при ГКС і особливо при стенокардії Принцметала.

Для виявлення або виключення наявності змін сегмента ST під час зворотних епізодів болю в грудній клітці або при німій ішемії міокарда корисно здійснювати моніторинг сегмента ST у множинних відведеннях.

Біохімічні маркери пошкодження міокарда

Серед маркерів некрозу міокарда перевагу надають серцевому тропоніну Т або І, більш специфічним та надійним за цих умов, ніж традиційні серцеві ензими, такі як креатинкіназа або її ізоензим МВ (МВ-КК). Встановлено, що будь-яке підвищення вмісту тропоніну Т або І відображає некроз клітин міокарда. За наявності ознак ішемії міокарда (біль у грудях, зміни сегмента ST) ці зміни розцінюють як ІМ [4, 5].

Комплекс тропоніну формується трьома відмінними структурними протеїнами (тропоніни І, С і Т). Він розміщений у тонкому волокні скоротливого апарату тканини скелетних та серцевих м'язів, яка регулює кальцій залежну взаємодію міозину й актину. Серцеві ізоформи даних тропонінів кодуються різними генами, їх можна відрізнити моноклональними антитілами, що розпізнають певну послідовність амінокислот. Кардіальні ізоформи

GKS.qxd 30.09.2008 16:26 Page 16

тропоніну Т та І наявні винятково у кардіоміоцитах. Відтак, виявлення серцевого тропоніну Т або І специфічне для пошкодження міокарда, що дозволяє говорити про ці маркери як про новий «золотий стандарт» діагностики. За умов хибно позитивного підвищення вмісту МВ-КК, наприклад при травмі скелетних м'язів, дослідження тропонінів дозволяє з'ясувати наявність будь-якого пошкодження серця. У пацієнтів з ІМ початкове підвищення концентрації тропонінів у периферичній крові спостерігається через 3-4 години, що зумовлено їх вивільненням з депо у цитозолі, а персистуюча елевація утримується впродовж 2 тижнів, що пов'язано з протеолізом контрактильного апарату. Високопропорційний ріст тропонінів, який відображає його низькі концентрації в плазмі крові у здорових осіб, дозволяє виявляти міокардіальне пошкодження приблизно у третини пацієнтів, які потрапляють з НС, навіть без елевації МВ-КК. Важливо наголосити, що підвищення тропоніну може спостерігатися при інших небезпечних для життя станах, які проявляються болем у грудній клітці, таких як розшаровуюча аневризма аорти або емболія легенів. На це потрібно зважати при проведенні диференціальної діагностики.

Одного визначення вмісту тропоніну при госпіталізації пацієнта недостатньо, оскільки у 10-15% хворих його зміни виявляються у подальші години. Для того щоб довести або виключити наявність пошкодження міокарда, протягом перших 6-12 годин після госпіталізації або будь-яких наступних епізодів сильного болю в грудній клітці необхідні повторні аналізи крові. Якщо останній епізод болю стався більш ніж за 12 годин до першого визначення тропоніну, друге визначення можна пропустити за відсутності інших підстав підозрювати інфаркт.

Підвищення вмісту серцевих тропонінів також спостерігається за умов неішемічного пошкодження міокарда. Однак його не варто розглядати як хибно позитивний результат тестів, швидше як чутливість маркера. Достовірні хибно позитивні результати тропоніну Т можуть визначатися при скелетних міопатіях або хронічній нирковій недостатності, а тропоніну І – іноді пов'язані зі взаємодією імунних реактивів з ланцюгами фібрину або гетерофільними антитілами. Сучасні реактиви дозволяють подолати ці обмеження, хоча хибно позитивні результати інколи мають місце.

Слід пам'ятати, що існує ряд патологічних станів, які також можуть викликати підвищення рівня тропоніну:

- контузія серця або інші травматичні пошкодження, включаючи шунтування, абляції, встановлення штучного водія ритму тощо;
- застійна серцева недостатність (гостра та хронічна);
- розшарування аорти, захворювання аортальних клапанів;
- гіпертрофічна кардіоміопатія;
- тахі- або брадіаритмія, блокада;
- апікальний «балонний» синдром;
- рабдоміоліз із пошкодженням міокарда;
- емболія легеневої артерії, легенева гіпертензія;
- ниркова недостатність;
- гострі неврологічні захворювання, включаючи інсульт або субарахноїдальну кровотечу;
- інфільтративні захворювання (амілоїдоз, саркоїдоз, склеродермія);
- запальні захворювання (міокардит, перикардит, ендокардит);
- отруєння токсинами чи лікарськими засобами;
- критичний стан, особливо з дихальною недостатністю або сепсисом;
- опіки, особливо при > 30% пошкодженні площі тіла;
- екстремальні перевантаження.

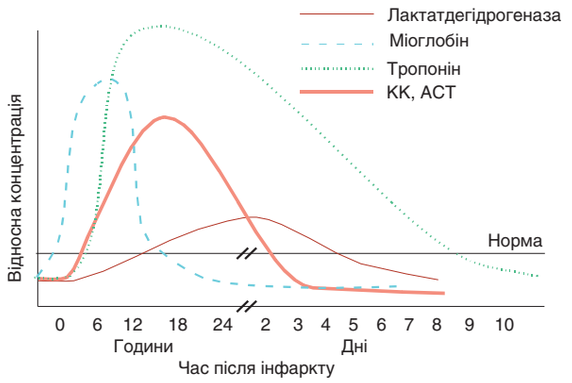

Рис. 2. Зміни в часі різних маркерів некрозу міокарда

Відмінності результатів досліджень переважно пояснюються різними критеріями включення пацієнтів, способами отримання зразків крові для аналізу, використанням реактивів із різними діагностичними діапазонами (рис. 2). Насправді ж істотних відмінностей між оцінкою тропоніну Т і І не існує.

Міоглобін – відносно ранній маркер, тоді як елевації рівня МВ-КК або тропоніну з'являються пізніше. У пацієнтів із великим ІМ концентрація тропоніну залишається підвищеною протягом 1-2 тижнів. Це може ускладнювати діагностику зворотного некрозу (реінфаркту) у хворих із нещодавно перенесеним ІМ. У цьому разі перевагу для виявлення реінфаркту має повторне вимірювання МВ-КК або міоглобіну.

Рекомендації щодо діагностики

У пацієнтів із підозрою на гострі форми ІХС діагноз повинен базуватися на комплексному аналізі клінічної картини, симптомів, ЕКГ, рівня біомаркерів.

Реєстрацію на ЕКГ у 12 відведеннях необхідно проводити у стані спокою протягом 10 хв з моменту 1-го контакту хворого з лікарем та повторювати при поновленні симптомів, через 6 та 24 години та перед випискою з лікарні.

Визначення тропоніну Т або І слід здійснювати при госпіталізації протягом 60 хв та повторювати через 6-12 годин при первинному негативному результаті.

У пацієнтів без поновлення ангінозного болю з нормальними ЕКГ та результатами тропонінового тесту перед випискою показане проведення неінвазивних стрес-тестів.

Оцінка ризику

Вибір стратегії ведення пацієнтів із ГКС визначається ризиком прогресування до ГІМ і смерті. ГКС діагностують у гетерогенній групі хворих із різноманітними клінічними проявами, відмінностями ступеня та вираженості коронарного атеросклерозу та різним ризиком формування тромбозу (зі швидким прогресуванням до інфаркту). Для індивідуалізованого вибору адекватного лікування необхідно повторно оцінити ризик виникнення тяжких наслідків ГКС. Така оцінка повинна здійснюватися від моменту встановлення діагнозу чи госпіталізації, базуючись на доступній клінічній інформації та даних лабораторних досліджень. Первинна оцінка пізніше доповнюється додатковою інформацією про динаміку симптомів, ЕКГ-ознаки ішемії, результати лабораторних тестів та функціональний стан ЛШ. Крім віку та попереднього анамнезу ІХС, ключовими елементами оцінки ризику є клінічне обстеження, оцінка ЕКГ та біологічних параметрів (таблиця).

GKS.qxd 30.09.2008 16:26 Page 17

Таблиця. Категорії ризику госпітальної смертності і смертності через 6 місяців

Категорії ризику	Ризик за GRACE	Госпітальна летальність, %
Низький	< 108	< 1
Проміжний	109-140	1-3
Високий	> 140	> 3
Категорії ризику	**Ризик за GRACE**	**Смертність за 6 місяців, %**
Низький	< 88	< 3
Проміжний	89-118	1-3
Високий	> 118	> 8

Фактори ризику

Літній вік і чоловіча стать асоціюються з тяжчим перебігом ІХС та підвищеним ризиком несприятливого виходу. Виникнення в минулому таких проявів ІХС, як тяжка чи тривала стенокардія або попередній ІМ, також асоціюються з частішими подальшими подіями. Інші фактори ризику – наявність в анамнезі дисфункції ЛШ або застійної серцевої недостатності, а також цукровий діабет і артеріальна гіпертензія. Справді, більшість добре відомих факторів ризику є також індикаторами гіршого прогнозу у пацієнтів з нестабільним перебігом ІХС [6].

Клінічна картина

Важливу для оцінки прогнозу інформацію забезпечують: оцінка клінічної картини, тривалості часу після останнього епізоду ішемії, наявності стенокардії у стані спокою та відповіді на медикаментозне лікування. Класифікація, запропонована E. Braunwald [7], базується на клінічних особливостях і дозволяє оцінити результат лікування. Саме нею переважно користуються у наукових дослідженнях. Але для вибору оптимального лікування потрібно брати до уваги й інші індикатори ризику.

Електрокардіограма

ЕКГ – найважливіший метод не лише для встановлення діагнозу, а й для прогностичної оцінки. У пацієнтів із депресією сегмента ST ризик подальших серцевих подій вищий, ніж у таких з ізольованою інверсією зубця Т. В останніх, у свою чергу, ризик більший, ніж у випадку нормальної картини на ЕКГ при госпіталізації [8].

Результати деяких досліджень породжують сумніви щодо прогностичного значення ізольованої інверсії зубця Т. Стандартна ЕКГ у стані спокою адекватно не відображає динамічну природу коронарного тромбозу та ішемії міокарда. Майже дві третини епізодів ішемії при дестабілізації ІХС німі, тому з невеликою імовірністю можуть бути виявлені при звичайній реєстрації ЕКГ. Корисну інформацію може дати добовий моніторинг ЕКГ за Холтером, але його результати отримують лише через кілька годин або днів після запису. Перспективною методикою є комп'ютеризований моніторинг ЕКГ у 12 відведеннях в режимі реального часу (on-line). У 15-30% пацієнтів із дестабілізацією ІХС знаходять минущі епізоди коливань сегмента ST, переважно депресії. У даній категорії хворих ризик подальших серцевих подій зростає. Крім реєстрації ЕКГ у стані спокою та інших поширених клінічних параметрів, незалежну прогностичну інформацію забезпечує моніторинг ЕКГ. У пацієнтів із ішемічними епізодами від 0 до 2 на день частота смерті або ІМ через 30 днів становила 9,5%, у пацієнтів з ішемічними епізодами 2-5 і > 5 – 12,7% і 19,7% відповідно [9].

Маркери пошкодження міокарда

У пацієнтів з нестабільним перебігом процесу та підвищеними рівнями тропоніну результати коротко- та довготривалого лікування несприятливі порівняно з такими без елевації рівня тропоніну. Поява маркерів некрозу міокарда у крові, зокрема кардіальних тропонінів на фоні серцевої події, асоціюється з ризиком реінфаркту і серцевої смерті. Ризик нових подій корелює зі ступенем підвищення рівня тропоніну. Згідно з даними B. Lindahl, виражене підвищення рівня тропоніну асоціюється з високою смертністю при тривалому спостереженні, зниженою функцією ЛШ, але помірним ризиком реінфаркту [10]. Підвищення ризику, пов'язане з елевацією рівнів тропоніну, не залежить від інших факторів ризику, зокрема змін на ЕКГ у стані спокою або при тривалому моніторингу ЕКГ, а також маркерів запальної активності. Невідкладна оцінка рівня тропоніну допомагає передбачити короткотривалий ризик у пацієнтів із ГКС. Виявлення осіб із підвищеними рівнями тропоніну також необхідне для вибору відповідного лікування у хворих із нестабільним перебігом ІХС. У ході нещодавно завершених досліджень показано, що при підвищенні рівня тропоніну ефективними є низькомолекулярні гепарини й інгібітори GP IIb/IIIa, на відміну від випадків, коли рівень тропоніну не підвищується [11].

Маркери запальної активності

Існують дані про те, що факторами ризику у пацієнтів із ГКС є підвищення рівнів фібриногену та С-реактивного білка (СРБ), але ці дані підтверджуються не всіма дослідженнями. Наприклад, у FRISC збільшення рівня фібриногену асоціювалося з підвищеним ризиком смерті при коротко- і довготривалому спостереженні і/або підвищеним ризиком подальшого ІМ [12]. Прогностичне значення рівня фібриногену не залежало від даних ЕКГ і рівнів тропоніну. Втім, у дослідженні TIMI III гіперфібриногенемія асоціювалася з більшою кількістю ішемічних епізодів під час перебування пацієнтів у лікарні [13]. Натомість, не спостерігали зв'язку з випадками смерті або ІМ під час 42-денного спостереження. Прогностичне значення зростання рівня СРБ найбільше у пацієнтів з ознаками пошкодження міокарда [12, 14]. У деяких дослідженнях підвищення концентрації СРБ пов'язане переважно з ризиком смерті при тривалому спостереженні, на відміну від рівня фібриногену, який свідчить про можливе виникнення ІМ і смерті (рис. 3).

Тропонін Т і СРБ тісно пов'язані з ризиком серцевої смерті при тривалому спостереженні та є незалежними факторами ризику, але вони є адитивними один до одного і до інших клінічних маркерів. Сильними предикторами смертності при коротко- і довготривалому спостереженні є підвищені рівні мозкового натрійуретичного пептиду та інтерлейкіну-6. Підвищені рівні останнього дозволяють також ідентифікувати хворих з очікуваною найбільшою користю від ранньої інвазивної стратегії та довготривалого антитромботичного лікування. У пацієнтів із ГКС виявили раннє підвищення вмісту розчинних внутрішньоклітинних молекул адгезії та інтерлейкіну-6 [15]. Більш детальне вивчення даних маркерів може забезпечити додаткову інформацію щодо патогенезу ГКС.

Маркери тромбозу

У ході деяких досліджень встановили зв'язок між підвищеним утворенням тромбіну і несприятливим результатом лікування у пацієнтів із НС [16, 17].

З формуванням венозного тромбозу асоційовані такі зміни антикоагулянтної системи, як дефіцит протеїну С та S, а також антитромбіну. Однак ризик виникнення ГКС не пов'язаний із жодним із вказаних факторів. При дослідженні популяції у пацієнтів із НС ризик майбутніх коронарних подій був вищим при зменшенні фібринолітичної здатності крові. Втім, дотепер проведено

GKS.qxd 30.09.2008 16:26 Page 18

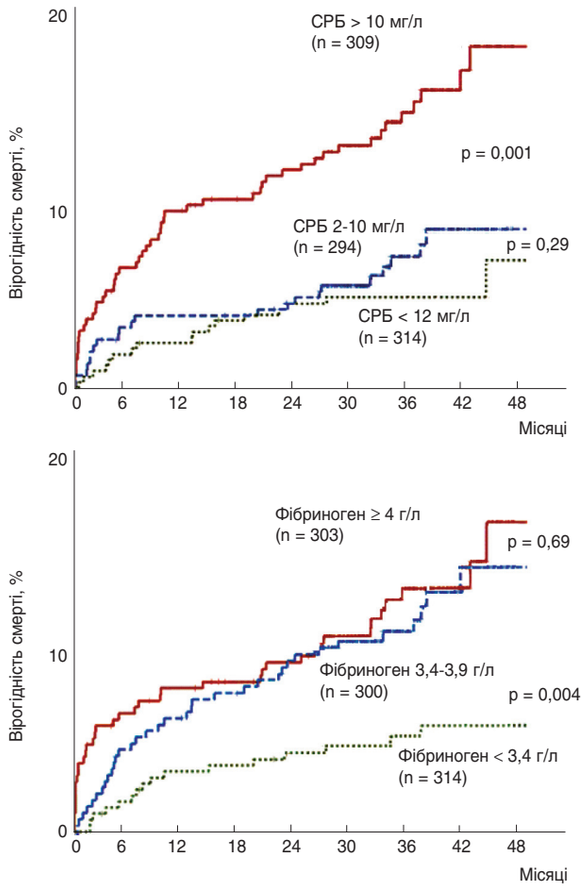

Рис. 3. Прогностична значимість концентрації в крові СРБ і фібриногену

лише кілька великих досліджень фібринолітичної активності та її зв'язку з гострофазовими протеїнами у пацієнтів із дестабілізацією ІХС. Зараз дослідження маркерів гемостазу не рекомендовано проводити для стратифікації ризику чи вибору індивідуалізованого лікування при дестабілізації ІХС.

Ехокардіографія

Систолічна функція ЛШ – важливий для оцінки прогнозу параметр, який можна легко і точно оцінити методом ехокардіографії. Під час ішемії виявляють ділянки минущої гіпокінезії або акінезії сегментів стінки ЛШ, функція яких відновлюється після нормалізації кровотоку. Фонова дисфункція ЛШ, а також аортальний стеноз чи гіпертрофічна кардіоміопатія відіграють важливу роль у прогностичній оцінці та веденні хворих.

Навантажувальний тест перед випискою

Після стабілізації стану і перед випискою хворого корисним засобом верифікації діагнозу ІХС, оцінки середньо- та довготривалого ризику розвитку коронарних подій є стрес-тест.

Проба з фізичним навантаженням має високу негативну передбачувану цінність [18]. Параметри, які відображають функцію серця, дають принаймні таку ж цінну прогностичну інформацію, як індекси ішемії міокарда, а їх поєднання забезпечує додаткову інформацію для оцінки прогнозу. Чимало пацієнтів не можуть виконати пробу з фізичним навантаженням, що свідчить про поганий прогноз. Для збільшення чутливості і специфічності оцінки прогнозу у цих випадках, особливо в жінок, використовують перфузійну сцинтиграфію міокарда і стрес-ехокардіографію. Однак нині бракує довготривалих досліджень прогностичного значення стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які перенесли епізод дестабілізації ІХС.

Рекомендації щодо стратифікації ризику

Оцінка ризику повинна бути точною, надійною і, бажано, нескладною та доступною, пов'язаною з найменшими витратами. Рекомендується використовувати метод оцінки ризику за допомогою програми GRACE *(www.outcomes.org/grace)*. Отримані підсумкові цифри потрібно підставити у вищенаведену таблицю, яка і дозволяє визначити коротко- та довготерміновий ризик перебігу ІХС у хворих після ГКС.

Коронарна ангіографія

З допомогою коронарної ангіографії можна отримати унікальну інформацію про наявність та тяжкість перебігу ІХС, ступінь ураження коронарних артерій. У пацієнтів із множинними ураженнями судин, а також зі стенозом стовбура лівої коронарної артерії ризик тяжких серцевих подій вищий. Ангіографічну оцінку характеристик та локалізації пошкодження судин здійснюють у разі, коли розглядається необхідність проведення реваскуляризації. Індикаторами ризику є складні, повздовжні та кальцифіковані пошкодження, ангуляція судин, хоча найвищий він при наявності дефектів наповнення, які вказують на внутрішньокоронарний тромбоз.

У різних країнах частота проведення коронарної ангіографії відмінна. Згідно з даними EuroHeart Survey, серед 5 367 пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST вона була виконана у 52%.

Рішення щодо виконання втручань базуються на даних коронарної ангіографії. Її проведення не вимагає особливих пересторог. Лише у разі гемодинамічної нестабільності (набряк легень, гіпотензія, тяжкі життєво небезпечні аритмії) бажано здійснити дослідження із застосуванням внутрішньоаортальної балонної помпи, обмежити кількість коронарних ін'єкцій і не проводити вентрикулографії, яка може зумовити дестабілізацію вразливого стану гемодинаміки. У цьому разі функцію ЛШ оцінюють з допомогою ехокардіографії.

Згідно з результатами досліджень TIMI IIIB и FRISC 2 свідчать про те, що у 30-38% пацієнтів із ГКС діагностують ураження однієї, а в 44-59% – кількох коронарних артерій [71, 72]. Частота їх незначного ураження становить 14-19%. Стеноз стовбура лівої коронарної артерії діагностують у 4-8% випадків. Оцінка змін ЕКГ при госпіталізації допомагає встановити ураження, яке ймовірно призводить до ГКС. Важливим маркером ризику є наявність тромба у місці пошкодження судини. Маркерами високого ризику є ексцентричність, нечіткі границі, виразки, нерізкі зображення та дефекти наповнення. Порівняно з ангіоскопією коронарна ангіографія характеризується доброю специфічністю і низькою чутливістю при виявленні тромбів.

Встановлення причини пошкодження надзвичайно суттєве для вибору відповідних втручань. Важливі ознаки, які виключають можливість імплантації стента – надмірна звитість судини, кальцифікація та стеноз у місці згину. Ці зміни часто зустрічаються в пацієнтів літнього віку.

Список літератури знаходиться в редакції.

Sepsis.qxd 30.09.2008 16:26 Page 19

Рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока

В данных рекомендациях используется система градации уровней доказательности, начиная от самого высшего (A) до самого низшего (D); строгие рекомендации (1), нестрогие (2).

Начало реанимации (первые 6 часов)

• Реанимационные мероприятия необходимо начинать сразу при гипотензии или при повышении лактата в сыворотке крови > 4 ммоль/л. Не следует откладывать до момента поступления в отделение интенсивной терапии (1C).

• Цели реанимационных мероприятий (1C):

- центральное венозное давление (ЦВД) 8-12 мм рт. ст. (при проведении механической вентиляции и при сниженной желудочковой эластичности ЦВД должно составлять 12-15 мм рт. ст.);
- среднее артериальное давление (АД) > 65 мм рт. ст.;
- диурез > 0,5 мл/кг/ч;
- центральная венозная сатурация O_2 (в верхней полой вене) > 70%, смешанная венозная сатурация > 65%.

• Если необходимый уровень венозной сатурации не достигнут (2C), следует:

- рассчитать последующее введение жидкостей;
- если гематокрит > 30% – переливать консервированную эритроцитарную массу и/или вводить добутамин максимально до 20 мг/кг/мин.

Лабораторная диагностика

• Перед проведением антибиотикотерапии следует взять посевы для определения культуры возбудителя, при этом проведение антимикробной терапии не должно откладываться на долгий срок (1C):

- забор крови для микробиологического исследования проводится не менее двух раз;
- один из заборов должен проводиться чрескожно;
- один из заборов крови должен проводиться из каждого имеющегося венозного доступа, который установлен на протяжении не менее 48 часов;
- в случае необходимости проводится забор других образцов.

• Эти исследования следует проводить тщательно, образцы брать из всех возможных источников инфекции (1C).

Антибиотикотерапия

• При тяжелом сепсисе (1D) или септическом шоке следует вводить антибиотики в течение первого часа после установления диагноза (1B).

• Использовать антибиотики широкого спектра действия с одним действующим веществом или более против бактериальных и грибковых возбудителей с хорошим проникновением в предполагаемые очаги инфекции (1B).

• Ежедневно оценивать результаты антибиотикотерапии с целью своевременной коррекции и оптимизации, предотвращения резистентности, токсичности и возможного уменьшения финансовых затрат (1C).

• При инфицировании псевдомонадами использовать комбинированную терапию (2D).

• При нейтропении эмпирическая терапия проводится комбинированными препаратами (2D).

• Комбинированная терапия проводится в течение 3-5 дней по деэскалационному принципу (2D).

• Стандартное лечение проводится в течение 7-10 дней и более продолжительное время при недостаточной эффективности, персистирующей инфекции или иммунодефицитном состоянии (1D).

• Терапию следует прекратить, если причиной заболевания не является инфекция (1D).

Очаг инфекции

• Выяснить анатомическое расположение очага инфекции как можно быстрее (в течение первых 6 часов) (1C, 1D). «Где гной – там разрез» (Эскулап).

• Спланировать тактику хирургического лечения очага инфекции (дренаж абсцесса, санация тканей) (1C).

• Как можно раньше провести оперативное лечение очага инфекции (1C) (исключение – инфицированный панкреонекроз, при котором хирургическое лечение следует отложить) (2B).

• Выбрать наиболее эффективный и наименее травмирующий метод хирургического лечения (1D).

• Немедленно удалить внутривенный катетер, если он является инфицированным (1C).

Инфузионная терапия

• Для восстановления водно-электролитного баланса вводятся коллоиды или кристаллоиды (1B).

• В результате лечения ЦВД должно составлять > 8 мм рт. ст. (> 12 мм рт. ст. – при проведении механической вентиляции) (1C).

• Для улучшения гемодинамики рекомендуется использовать разнообразную технику введения жидкостей (1D).

• Проводится введение 1 000 мл кристаллоидов или 300-500 мл коллоидов через каждые 30 минут. Увеличение объема и частоты введения жидкостей происходит при гипоперфузии тканей вследствие развития сепсиса (1D).

• Следует уменьшить скорость введения жидкостей, если повышается давление кровенаполнения сердца без улучшения гемодинамики (1D).

Sepsis.qxd 30.09.2008 16:26 Page 20

Вазопрессоры

• Следует поддерживать среднее АД на уровне 65 мм рт. ст. (1C).

• При центральном введении препаратами выбора являются норэпинефрин или допамин (1C).

• При септическом шоке не назначают эпинефрин, фенилэфрин или вазопрессин (2C).

Введение 0,03 ед./мин вазопрессина одновременно с норэпинефрином потенцирует действие последнего.

• Если после введения норэпинефрина или допамина АД не меняется, следует вводить эпинефрин как альтернативный препарат (2B).

• Не использовать низкие дозы допамина с целью нефропротекции (1A).

• Пациентам, которым будут вводиться вазопрессоры, следует установить артериальный катетер (1D).

Инотропное лечение

• Пациентам с нарушением функции сердца – увеличение ОЦК и снижение сердечного выброса – следует вводить добутамин (1C).

• Не следует добиваться увеличения сердечного индекса выше нормального уровня (1B).

Стероиды

• Если при введении жидкостей и вазопрессоров у пациентов с септическим шоком остается гипотензия, следует назначить внутривенное введение гидрокортизона (2C).

• Не следует проводить тест со стимуляцией адренокортикотропного гормона у взрослых с септическим шоком, которым будет вводиться гидрокортизон (2B).

• Предпочтительнее назначение гидрокортизона, чем дексаметазона (2B).

• Флюрокортизон (50 мг ежедневно один раз в сутки) назначается, если при использовании препарата, аналогичного гидрокортизону, возникает минералокортикоидная недостаточность (2C). Флюрокортизон является дополнительным лекарственным средством при использовании гидрокортизона.

• Терапия стероидами может быть отменена, если уже не требуется назначение вазопрессоров (2D).

• Гидрокортизон следует назначать в дозе < 300 мг/день.

• Не следует назначать кортикостероиды для лечения сепсиса без наличия шокового состояния, если только этого не требует состояние пациента (эндокринная патология) (1D).

Рекомбинантный активированный человеческий протеин С (АПС)

• При отсутствии противопоказаний у послеоперационных больных с нарушениями функции органов при высоком риске смерти (APACHE II 25 или полиорганная недостаточность) следует назначать АПС (2B, 2C).

• Не следует назначать АПС у пациентов при остром течении сепсиса с низким риском развития смерти (APACHE II < 20 и недостаточность одного органа) (1A).

Препараты крови

• Переливание эритроцитарной массы следует назначать при уровне гемоглобина < 7 г/дл (< 70 г/л). Повышать уровень гемоглобина у взрослых следует до 70-90 г/л (1B).

Более высокий его уровень может потребоваться при определенных обстоятельствах (ишемия миокарда, острая гипоксемия, острое кровотечение, синий порок сердца, лактатный ацидоз).

• Не следует использовать эритропоэтин для лечения анемии, вызванной сепсисом (1B).

• Необходимо назначать переливание свежезамороженной плазмы с целью коррекции свертываемости только в случае кровотечения или при проведении запланированных инвазивных вмешательств (2D).

• Не следует назначать антитромботические препараты (1B).

• Необходимо назначать переливание тромбоцитарной массы (2D), когда:

- количество тромбоцитов составляет < 5000/мм^3 (5 x 10^9/л);

- количество тромбоцитов составляет 5000-30000/мм^3 (5-30 x 10^9/л) и существует высокий риск развития кровотечения.

• Для проведения хирургического или другого инвазивного вмешательства требуется высокое количество тромбоцитов > 50000/мм^3 (50 x 10^9/л).

Механическая вентиляция легких с острым легочным повреждением/острым респираторным дистресс-синдромом (ALI/ARDS)

• Пациентам с ALI/ARDS объем вводимой кислородной смеси составляет 6 мл/кг (предположительной массы тела) (1B).

• Верхняя граница давления должна составлять < 30 см вод. ст.

• При регулировании давления следует контролировать ригидность грудной клетки (1C).

• Возможно повышение парциального давления CO_2 для уменьшения давления плато или объема кислородной смеси (1C).

• Следует регулировать значение положительного давления и давления на выдохе (PEEP) для предотвращения коллапса легких в конце выдоха (1C).

• Пациенты с ARDS должны лежать на животе при назначении им травмирующих объемов кислородной смеси (FiO_2), если только это не будет сопряжено с риском (2C).

• Пациенты, которым проводится механическая вентиляция легких, должны находиться в позиции полулежа (если это не противопоказано) (1B).

• Головной конец кровати должен быть поднят на 30-45° (2C).

• Некоторым пациентам с ALI/ARDS возможно проведение неинвазивной вентиляции при дыхательной недостаточности средней степени тяжести. Данные пациенты должны быть со стабильной гемодинамикой, в сознании, находиться в комфортных условиях, с регулярной санацией дыхательных путей (2B).

• Следует руководствоваться протоколом отмены механической вентиляции или метода спонтанного дыхания для оценки возможности отменить механическую вентиляцию легких (1A).

• При проведении метода спонтанного дыхания нижняя граница давления сопротивления и положительного давления должна составлять 5 см вод. ст.

• Перед проведением спонтанного дыхания пациент должен:

- быть в сознании;

- иметь стабильную гемодинамику (без использования вазопрессоров);

- не иметь проявлений новых тяжелых состояний;

- находиться на низких величинах вентиляционного и экспираторного давления;

Sepsis.qxd 30.09.2008 16:26 Page 21

- находиться на низком уровне FiO_2, которое может безопасно подаваться через лицевую маску или назальную канюлю.

• Не следует проводить катетеризацию легочной артерии для стандартного мониторирования при ALI/ARDS (1A).

• Стандартную инфузию проводят у пациентов с ALI, если у них нет гипоперфузии тканей (1C).

Седация, анальгезия, нейромышечная блокада

• При проведении механической вентиляции легких следует придерживаться протоколов проведения седации в критическом состоянии (1B).

• Использовать метод временной болюсной седации или продолжительной инфузионной седации с определенными исходами (шкалы седации). Ежедневно следует прерывать ее для пробуждения. Следует проводить коррекцию дозировки.

Контроль уровня глюкозы

• Назначить внутривенное введение инсулина для контроля гипергликемии у пациентов с острым сепсисом, с последующей стабилизацией уровня глюкозы в отделении интенсивной терапии (1B).

• Придерживаться протокола по назначению доз инсулина для поддержания уровня глюкозы < 8,3 ммоль/л (150 мг/дл) (2C).

• Контролировать поступление глюкозы в организм и уровень глюкозы в крови каждые 1-2 часа (4 часа при стабильном состоянии) у пациентов, которым внутривенно вводится инсулин (1C).

• С осторожностью интерпретировать низкий уровень глюкозы в крови при проведении определенных исследований, поскольку он может быть искажен (1B).

Заместительная почечная терапия

• Равнозначно используется временный гемодиализ и продолжительная вено-венозная гемофильтрация (CVVH) (2B).

• CVVH более удобна для проведения у пациентов с нестабильной гемодинамикой (2B).

Введение бикарбонатных растворов

• Не следует назначать введение бикарбонатных растворов для улучшения гемодинамики или для снижения дозы вазопрессоров у пациентов с гипоперфузией тканей, вызванной лактатной ацидемией pH > 7,15 (1B).

Профилактика тромбоза глубоких вен

• Если нет противопоказаний, следует использовать низкие дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (1A).

• Следует использовать профилактические изделия (компрессионные колготки и др.), если противопоказано введение гепарина (1A).

• Следует использовать комбинацию медикаментозного и механического лечения у пациентов с высоким уровнем риска развития тромбоза глубоких вен (2C).

Профилактика стрессовой язвы

• Следует проводить профилактику стрессовой язвы, используя блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы (1B).

• Следует правильно расценивать степень риска развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и риска развития вентиляционной пневмонии.

Поддержка больного

• Необходимо обсудить стратегию лечения с пациентом и его близкими. Описать возможные исходы и ожидания (1D).

Полный текст рекомендаций читайте на сайте www.survivingsepsis.org

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Київська міська державна адміністрація
Управління охорони здоров'я
Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги
Київська станція швидкої медичної допомоги

II з'їзд Всеукраїнської громадської організації
«Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»
та 20-річчя заснування кафедри медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л. Шупика

22-23 травня 2008 р. в м.Києві в Національній медичній академії післядиломної освіти імені П.Л. Шупика відбудуться II з'їзд Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф», а також відзначення 20-річчя заснування кафедри медицини невідкладних станів НМАПО імені П.Л. Шупика.

З'їзд буде проходити у вигляді пленарного засідання (перший день), секційних засідань (другий день), стендових доповідей, дискусій, круглого столу, наради головних спеціалістів, завідувачів кафедрами медицини невідкладних станів та медицини катастроф, швидкої та невідкладної медичної допомоги.

Наукова програма включає в себе розгляд організаційних питань екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, теоретичних та практичних питань галузі:

• значення надання первинної та спеціалізованої медичної допомоги в розвитку охорони здоров'я;

• впровадження нових технологій у лікувально-діагностичний процес при наданні екстреної медичної допомоги при травмі та політравмі; при гострих серцево-судинних і цереброваскулярних захворюваннях; при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Під час роботи з'їзду будуть організовані виставки фірм-виробників медичної апаратури й обладнання та фармацевтичних фірм.

Робоча мова з'їзду: українська, російська, англійська.

За матеріалами з'їзду буде видано збірник.

За додатковою інформацією звертайтеся до оргкомітету:
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
Тел. (044) 456-80-50 – президент асоціації, професор Зозуля Іван Савович
Тел./факс (044) 440-61-92 – Гош Раїса Іванівна

Bereznyakov.qxd 30.09.2008 16:26 Page 22

И.Г. Березняков,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Антибиотикотерапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке

В настоящей публикации речь пойдет об особенностях использования антибиотиков: гликопептидов, оксазолидинонов, линкозамидов и фторхинолонов.

Гликопептиды

Фармакокинетика

Гликопептиды представлены двумя антибиотиками – ванкомицином и тейкопланином. Оба они выводятся преимущественно почками. Ванкомицин оказывает нефротоксическое действие, частота которого снижается при проведении терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [1]. Под ТЛМ понимают определение концентрации препарата в крови в различные промежутки времени после введения в организм для соотнесения ее с терапевтическим диапазоном и разработки рекомендаций по коррекции режима дозирования.

Объем распределения (Vd) тейкопланина сопоставим с таковым ванкомицина, однако период полувыведения ($T_{1/2}$) у больных с нормальной функцией почек и степень связывания с белками крови – существенно выше. При снижении концентрации альбумина в плазме крови увеличиваются Vd и клиренс тейкопланина [2]. Нет необходимости в проведении ТЛМ тейкопланина для предупреждения токсичности, хотя у отдельных пациентов мониторинг может быть полезен, например, чтобы убедиться, что терапевтическая концентрация в крови действительно достигнута.

Фармакодинамика

Ванкомицин обладает постантибиотическим действием. Данные о фармакокинетической и фармакодинамической характеристике гликопептидов противоречивы. Результаты некоторых исследований позволяют рассматривать ванкомицин и тейкопланин как времязависимые антибиотики [3-5]. В экспериментальных исследованиях на модели перитонита у мышей без нейтропении, вызванного *S. pneumoniae* и *S. aureus*, показано, что бактерицидное действие гликопептидов коррелировало с отношением максимальной концентрации антибиотика в плазме крови (C_{max}) к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Следовательно, относительно некоторых микроорганизмов гликопептиды способны оказывать действие в зависимости от концентрации [6]. Связан ли этот эффект прежде всего с наличием нейтрофилов в обсуждаемой модели, неясно [7]. Наконец, авторы ряда исследований полагают, что с эффективностью гликопептидов наилучшим образом коррелирует соотношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) и МПК [8, 9].

В клиническом исследовании, специально спланированном для сравнения длительной инфузии и интермиттирующего болюсного введения ванкомицина у 160 больных, различий в клинической эффективности выявлено не было [10]. Преимущество длительной инфузии ванкомицина удалось продемонстрировать в группе больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной резистентными к метициллину *S. aureus* [11]. Таким образом, неизвестно, какой именно режим дозирования гликопептидов (болюс или продленная инфузия) является оптимальным.

Дозирование гликопептидов у септических больных в критическом состоянии

У септических больных без полиорганной недостаточности увеличиваются Vd и почечная экскреция ванкомицина, поэтому для поддержания оптимальной плазменной концентрации антибиотика может потребоваться введение повышенных (по сравнению с общепринятыми) доз ванкомицина – близких к педиатрической дозировке 40 мг/кг/сут [12].

Если отсутствуют нарушения функции почек, доза тейкопланина составляет 6 мг/кг. Первые три дозы вводят с интервалом 12 часов, последующие – один раз в сутки. ТЛМ показан только при использовании высоких доз (12 мг/кг/сут). В настоящее время предлагают поддерживать плазменные концентрации тейкопланина выше 10 мг/л (15-20 мг/л у больных с инфекционным эндокардитом) [9].

У пациентов с дисфункцией почек замедляется выведение гликопептидов, которые накапливаются в плазме [13-15]. Рекомендуется ТЛМ ванкомицина, концентрация которого в плазме перед введением очередной дозы должна быть в пределах 15-20 мг/л (данные величины рассчитаны на основании предположения, что ванкомицин считается времязависимым антибиотиком) [16].

У больных с нейтропенией более частое дозирование или длительные инфузии гликопептидов, по-видимому, имеют преимущество перед стандартным дозированием [7].

Ванкомицин плохо проникает в плотные органы, особенно в легкие, поэтому при сепсисе, исходящем из легких, его назначают в комбинации с рифампицином [17, 18]. Монотерапия рифампицином не рекомендуется, во-первых, из-за быстрого развития к нему резистентности, во-вторых, из-за опасности межлекарственных взаимодействий (рифампицин является индуктором цитохрома CYP 3A4 в печени – фермента, участвующего в метаболизме большинства медикаментов с печеночным путем выведения).

Bereznyakov.qxd 30.09.2008 16:26 Page 23

Альтернативный подход при сепсисе, исходящем из плотных органов, заключается в повышении разовых доз ванкомицина с таким расчетом, чтобы его концентрация в плазме перед введением очередной дозы была 20 мг/л [19]. Следует учесть также возможность использования других антибиотиков, например фузидовой кислоты [20] и линезолида [21], которые лучше гликопептидов проникают в легочную ткань. С этой точки зрения тейкопланин не обладает существенными преимуществами перед ванкомицином и не должен рассматриваться в качестве возможной замены последнего [7].

Линезолид

Линезолид – первый (и пока единственный) представитель нового класса антибиотиков – оксазолидинонов, зарегистрированный в Украине. Препарат используют для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамположительными (в том числе резистентными) микроорганизмами.

Фармакокинетика

Линезолид хорошо проникает в ткани и среды организма, включая экссудаты при воспалении, внеклеточную и цереброспинальную жидкость. Антибиотик метаболизируется в печени без участия цитохрома CYP 3A4, неактивные метаболиты выводятся из организма почками [22-24].

Фармакодинамика

Результаты экспериментальных исследований на животных при пневмококковых инфекциях кожи и мягких тканей у мышей, а также пневмониях у крыс позволяют рассматривать линезолид как времязависимый антибиотик, а величину T > МПК (время, в течение которого плазменная концентрация антибиотика превышает МПК возбудителя), составляющую 40-45% от интервала времени между введением очередных доз линезолида, как наилучший предиктор клинической эффективности препарата. С другой стороны, в некоторых экспериментальных моделях инфекций, вызванных *S. pneumoniae* и *S. aureus*, с клинической эффективностью линезолида лучше всего коррелировало соотношение ПФК и МПК, находившееся в пределах 50-80 [25-27]. При использовании стандартных дозировок линезолида у людей (600 мг каждые 12 часов) такие величины ПФК/МПК достигаются, если МПК чувствительного к линезолиду возбудителя не превышает 2-4 мг/л [7].

В некоторых публикациях сообщается о максимальном уничтожении *S. aureus* в случаях, когда плазменная концентрация линезолида превышает МПК на протяжении всего промежутка времени между введениями очередных доз антибиотика [8].

Дозирование линезолида у септических больных в критическом состоянии

У септических больных без полиорганной недостаточности повышается Vd и снижается C_{max} линезолида, что, впрочем, не имеет клинического значения.

Нет необходимости корректировать дозы антибиотика при нетяжелой дисфункции почек и печени. Фармакокинетика линезолида у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена. Несмотря на то что при тяжелой почечной недостаточности в организме накапливаются метаболиты антибиотика, корректировка доз в настоящее время не рекомендуется [22, 24].

Межлекарственные взаимодействия

Хотя линезолид метаболизируется в печени без участия цитохрома CYP 3A4, он способен вступать в клинически важные взаимодействия с лекарствами и компонентами продуктов питания. У здоровых добровольцев при совместном использовании линезолида и варфарина выявлено снижение международного нормализованного отношения на 10%, что требует тщательного контроля за свертыванием крови при лечении больных этими медикаментами [28].

Кроме того, линезолид – обратимый неселективный ингибитор моноаминоксидазы (МАО) [22]. При совместном использовании с ингибиторами МАО возможно усиление прессорной реакции, что, впрочем, не имеет существенного значения при условии мониторирования величины артериального давления в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При одновременном применении с симпатомиметическими аминами или употреблении с пищей тирамина (содержится в зрелом сыре, соевых бобах, дрожжах) линезолид оказывает влияние на развитие серотонинового синдрома. Это взаимодействие трудно идентифицировать у больных в ОРИТ, в особенности находящихся на искусственной вентиляции легких и получающих миорелаксанты, поскольку классические признаки серотонинового синдрома (спутанность сознания, делирий, беспокойство и тремор) могут отсутствовать.

Миелосупрессия и линезолид

Линезолид в дозе 600 мг каждые 12 часов безопасен и хорошо переносится пациентами при длительности терапии до 28 дней [29]. В некоторых публикациях сообщалось о редких случаях обратимой миелосупрессии при лечении линезолидом более 14 дней, хотя причинная связь этого феномена с антибиотиком установлена не была. Тем не менее, больным, получающим линезолид более двух недель, следует еженедельно проводить клинический анализ крови [29, 30].

Линкозамиды

В группу линкозамидов входят линкомицин и клиндамицин.

Фармакокинетика

Клиндамицин хорошо проникает и достигает терапевтических концентраций в большинстве тканей и сред организма. Он метаболизируется в печени и выводится почками, $T_{1/2}$ увеличивается при дисфункции печени [31, 32].

Фармакокинетические характеристики линкомицина близки к таковым клиндамицина, за исключением худшего проникновения в ткани [33]. Хотя линкомицин также метаболизируется в печени, его $T_{1/2}$ увеличивается при тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Фармакодинамика

Линкозамиды относятся к времязависимым антибиотикам. Концентрация несвязанного с белками антибиотика должна превышать МПК возбудителя в течение не менее 40-50% времени между введением очередных доз линкозамидов [34].

Дозирование линкозамидов у септических больных в критическом состоянии

Увеличение Vd не имеет клинического значения ввиду незначительного влияния на величину T > МПК,

Bereznyakov.qxd 30.09.2008 16:26 Page 24

поскольку линкозамиды изначально хорошо проникают и распределяются в тканях и средах организма [7].

Рекомендуется корректировать дозы обоих линкозамидов при тяжелой печеночной недостаточности, а линкомицина – и при тяжелой почечной недостаточности [35].

Благодаря хорошему распределению в тканях и жидкостях линкозамиды особенно показаны для лечения больных сепсисом, вызванным предполагаемой/подтвержденной анаэробной инфекцией.

Фторхинолоны

Фармакокинетика

Фторхинолоны хорошо проникают в органы, ткани и жидкости организма, в высоких концентрациях накапливаются во внеклеточном пространстве и внутри клеток, в том числе в нейтрофилах и лимфоцитах [36].

Фармакодинамика

Фторхинолоны являются зависимыми от концентрации антибиотиками, хотя проявляют и некоторые свойства времязависимых препаратов. В исследованиях показано, что соотношение C_{max}/МПК, равное 10, позволяет предсказывать эрадикацию возбудителей при использовании ципрофлоксацина [37]. У больных в критическом состоянии при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, с успешными клиническими исходами ассоциируется показатель ПФК/МПК > 125 [38]. При инфекциях, вызванных грамположительными бактериями, этот показатель должен быть > 30 [38-40], причем фторхинолоны в подобных случаях необходимо комбинировать с другими антибиотиками.

Использование неадекватных (низких) доз ципрофлоксацина ассоциируется с появлением резистентных штаммов бактерий, в особенности энтерококков, *Pseudomonas spp.*, резистентных к метициллину *S. aureus* [41-43]. Для достижения рекомендуемых величин C_{max}/МПК и ПФК/МПК доза ципрофлоксацина должна составлять 400 мг каждые 8 часов. У больных сепсисом она остается неизменной, за исключением случаев с дисфункцией почек [44, 45]. В ходе фармакодинамического анализа было показано, что вероятность достижения целевого показателя ПФК/МПК > 125 при использовании указанной выше максимальной дозы ципрофлоксацина – 55% [46]. В будущем, вероятно, будут использоваться большие дозы или иные схемы дозирования антибиотика [7]. Собираются данные в пользу применения у больных сепсисом повышенных доз левофлоксацина (1000 мг/сут) [47, 48]. По мере накопления данных о безопасности и эффективности фторхинолонов можно ожидать изменений в дозировании (в сторону увеличения) и других антибиотиков этого класса (моксифлоксацина, гатифлоксацина) [7].

Дозирование фторхинолонов у септических больных в критическом состоянии

В исследованиях фармакокинетики ципрофлоксацина у больных тяжелым и интраабдоминальным сепсисом установлено отсутствие изменений Vd препарата как при перераспределении жидкостей в организме, так и с течением времени, поскольку антибиотик проникает внутрь клеток и связывается с внутриклеточными структурами [45]. Поэтому для больных в критическом состоянии нет необходимости в коррекции дозы ципрофлоксацина при изменении величины Vd.

Ципрофлоксацин метаболизируется в печени с образованием многочисленных метаболитов. Во избежание накопления активного препарата и метаболитов в крови рекомендуется корректировать дозу при нарушении функции почек. Опубликованы также данные, что клиренс ципрофлоксацина у больных с почечной недостаточностью нарушается только при наличии сопутствующего поражения кишечника или печени. По мнению авторов, у септических больных с острой почечной недостаточностью корректировать дозу антибиотика следует лишь при сопутствующем интраабдоминальном заболевании [49].

Липофильность левофлоксацина и гатифлоксацина невелика, оба препарата выводятся преимущественно почками, при поражении почек дозы антибиотиков снижают (таблица). В настоящее время рекомендации по изменению дозировок у больных с повышенной функцией почек отсутствуют.

Дозы моксифлоксацина остаются неизменными у больных с почечной и нетяжелой печеночной недостаточностью. Четких инструкций по дозированию у больных с тяжелой печеночной недостаточностью пока нет.

Таблица. Основные фармакокинетические характеристики фторхинолонов и их возможные изменения вследствие перераспределения жидкостей у больных в критическом состоянии [7]

Фторхинолоны	Vd, л/кг	Повышение Vd при перераспределении жидкостей	Снижение C_{max} при перераспределении жидкостей	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками, %	Изменение клиренса при сепсисе с дисфункцией почек	Стандартная дозировка	Изменение дозирования при дисфункции почек
Ципрофлоксацин	1,2-2,7	-	+	3 (4-5 у лиц старшего возраста)	20-40	-	400 мг в/в каждые 8 ч	Снижение дозы при тяжелой почечной недостаточности
Левофлоксацин	0,92-1,36	-	+	6-8,9	24-38	+	500-750 мг 1 раз в сутки	При клиренсе креатинина 20-49 мл/мин – 250-500 мг 1 раз в сутки; 10-19 мл/мин – 250-500 мг 1 раз в 48 ч
Моксифлоксацин	2,45-3,55	-	+	9,3-15,6	39-52	-	400 мг 1 раз в сутки	-
Гатифлоксацин	1,98-2,31	-	+	6,5-9,6	20	+	400 мг 1 раз в сутки	При клиренсе креатинина 40 мл/мин – нагрузочная доза 400 мг, затем по 200 мг 1 раз в сутки

Bereznyakov.qxd 30.09.2008 16:26 Page 25

Заключение

Фармакодинамика гликопептидов в настоящее время изучена недостаточно. У септических больных в критическом состоянии следует стремиться к поддержанию плазменной концентрации ванкомицина перед введением очередной дозы антибиотика на уровне 15-20 мг/л. Для быстрого достижения терапевтических концентраций тейкопланина рекомендуется введение трех нагрузочных доз (6-10 мг/кг с интервалом 12 часов), после чего перейти на поддерживающие дозы (6 мг/кг один раз в сутки). При нарушении функции почек может потребоваться коррекция доз гликопептидов.

У больных в критическом состоянии линезолид применяют в стандартной дозе 600 мг каждые 12 часов, даже при почечной и/или печеночной недостаточности.

При отсутствии тяжелой печеночной недостаточности суточная доза клиндамицина составляет 1 200-2 700 мг, разделенная на 3 или 4 приема. В зависимости от тяжести инфекции линкомицин вводят по 600-2 400 мг каждые 8 часов, дозу снижают при выраженной почечной или печеночной недостаточности.

Фторхинолоны следует вводить болюсом. Коррекцию доз левофлоксацина, гатифлоксацина и ципрофлоксацина проводят у больных сепсисом при наличии почечной недостаточности.

Литература

1. Fernandez de Gatta M.D., Calvo M.V., Hernandez J.M., Caballero D., San Miguel J.F., Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies // Clin Pharmacol Ther. – 1996. – 60 (3). – P. 332-340.
2. Barbot A., Venisse N., Rayeh F., Bouquet S., Debaene B., Mimoz O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors // Intens Care Med. – 2003. – 29. – 1528-1534.
3. Larsson A.J., Walker K.J., Raddatz J.K. and Rotschafer J.C. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of Staphylococcus aureus under aerobic and anaerobic conditions // J Antimicrob Chemother. – 1996. – 38. – P. 589-597.
4. Lowdin E., Odenholt I., Cars O. In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis // Antimicrob Agents Chemother. – 1998. – 42 (10). – P. 2739-2744.
5. Chambers H.F., Kennedy S. Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis // Antimicrob Agents Chemother. – 1990. – 34 (4). – P. 510-514.
6. Knudsen J.D., Fuursted K., Raber S., Espersen F., Frimodt-Miller N. Pharmacodynamics of glycopeptides in the mouse peritonitis model of Streptococcus pneumoniae or Staphylococcus aureus infection // Antimicrob Agents Chemother. – 2000. – 44. – P. 1247-1254.
7. Roberts J.A., Lipman J. Dose adjustment and pharmacokineticks of antibiotics in severe sepsis and septic shock. In: Rello J., Kollef M., Diaz E., Rodriguez A., editors. Infectious Diseases in critical care. 2nd edition. – Berlin: Springer-Verlag, 2007. – P. 122-146.
8. Craig W.A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid // Infect Dis Clin North Am. – 2003. – 17. – P. 479-501.
9. Rybak M.J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin // Clin Infect Dis. – 2006. – 42 (Suppl. 1). – P. S35-S39.
10. Wysocki M., Delatour F., Faurisson F., Rauss A., Pean Y., Misset B. et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study // Antimicrob Agents Chemother. – 2001. – 45. – P. 2460-2467.
11. Rello J., Sole-Violan J., Sa-Borges M., Garnacho-Montero J., Munoz E., Sirgo G. et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides // Crit Care Med. – 2005. – 33 (9). – P. 1983-1987.
12. Gous A.G., Dance M.D., Lipman J., Luyt D.K., Mathivha R., Scribante J. Changes in vancomycin pharmacokinetics in critically ill infants // Anaesth Intensive Care. – 1995. – 23. – P. 678-682.
13. Elting L.S., Rubenstein E.B., Kurtin D., Rolston K.V., Fangtang J., Martin C.G. et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice // Cancer. – 1998. – 83 (12). – 2597-2607.
14. Riley H.D. Jr. Vancomycin and novobiocin // Med Clin North Am. – 1970. – 54 (5). – P. 1277-1289.
15. Matzke G.R., McGory R.W., Halstenson C.E., Keane W.F. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function // Antimicrob Agents Chemother. – 1984. – 25 (4). – P. 433-437.
16. MacGowan A.P. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides // Ther Drug Monit. – 1998. – 20 (5). – P. 473-477.
17. Bodi M., Ardanuy C., Olona M., Castander D., Diaz E., Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona Strategy // Clin Microbiol Infect. – 2001. – 7 (1). – P. 32-33.
18. Cruciani M., Gatti G., Lazzarini L., Furlan G., Broccali G., Malena M. et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue // J Antimicrob Chemother. – 1996. – 38. – P. 865-869.
19. Lipman J. Is the end-game penetration (of the airway)? // Crit Care Med. – 2005. – 33 (7). – P. 1654-1655.
20. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics // Int J Antimicrob Agents. – 1999. – 12 (Suppl. 2). – S23-34.
21. Conte J.E. Jr, Golden J.A., Kipps J., Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. – 46. – P. 1475-1480.
22. MacGowan A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of linezolid in volunteers and patients with Gram-positive infections // J Antimicrob Chemother. – 2003. – 51 (Suppl. 2). – P. 17-25.
23. Boselli E., Breilh D., Rimmele T., Djabarouti S., Toutain J., Chassard D. et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia // Crit Care Med. – 2005. – 33 (7). – P. 1529-1533.
24. Brier M.E., Stalker D.J., Aronoff G.R., Batts D.H., Ryan K.K., O'Grady M. et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction // Antimicrob Agents Chemother. – 2003. – 47 (9). – P. 2775-2780.
25. Andes D., van Ogtrop M.L., Craig W.A. Pharmacodynamic activity of a new oxazolidinone, linezolid, in an animal infection model. In: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – San Diego, CA, 1998, Abstract A9. American Society for Microbiology, Washington, DC: 3.
26. Gentry-Nielsen M.J., Olsen K.M., Preheim L.C. Pharmacodynamic activity and efficacy of linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. – 46 (5). – P. 1345-1351.
27. Andes D., van Ogtrop M.L., Peng J., Craig W.A. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid) // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. – 46. – P. 3484-3489.
28. Azie N.E., Stalker D.J., Jungbluth G.L., Sisson T., Adams G. Effect of linezolid on CYP2C9 using racemic warfarin (W) as a probe. Abstract PI-81 // Clin Pharmacol Ther. – 2000. – 69. – P. 21.
29. French G. Safety and tolerability of linezolid // J Antimicrob Chemother. – 2003. – 51 (Suppl. 2). – P. 45-53.
30. Gerson S.L., Kaplan S.L., Bruss J.B., Le V., Arellano F.M., Hafkin B. et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. – 46 (8). – P. 2723-2726.
31. Fass R.J., Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy // Am J Med Sci. – 1972. – 263 (5). – P. 368-382.
32. Mueller S.C., Henkel K.O., Neumann J., Hehl E.M., Gundlach K.K., Drewelow B. Perioperative antibiotic prophylaxis in maxillofacial surgery: penetration of clindamycin into various tissues // J Craniomaxillofac Surg. – 1999. – 27 (3). – P. 172-176.
33. Gwilt P.R., Smith R.B. Protein binding and pharmacokinetics of lincomycin following intravenous administration of high doses // J Clin Pharmacol. – 1986. – 26 (2). – P. 87-90.

Полный список литературы, включающий 49 пунктов, находится в редакции.

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 26

Ф.С. Глумчер,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Осложнения во время операции

Остановка сердца и интраоперационная смерть

Наиболее тяжелыми осложнениями во время операции являются остановка кровообращения и интраоперационная смерть. Причины этих осложнений преимущественно анестезиологические и/или хирургические. Часто идентифицировать основную причину, а следовательно, и «вину» анестезиолога или хирурга достаточно трудно, поэтому нести ответственность за интраоперационную смерть должна вся оперирующая бригада. Каждый случай нуждается в тщательном анализе и выработке мероприятий, которые в дальнейшей работе сократят риск возникновения подобных осложнений. К сожалению, часто патологоанатомы или судмедэксперты не дают однозначного ответа о причине смерти во время операции в случае, когда это неясно по клиническому анализу, и, таким образом, этиология осложнения остается гипотетической.

В зарубежной литературе периоперационная смертность включает случаи интраоперационных остановок сердца и летальные исходы в течение операции и операционных суток.

Периоперационную смертность в хирургии, акушерстве и гинекологии регистрируют крайне редко [33], в основном – при ургентных вмешательствах.

По данным M.C. Newland et al., частота периоперационных остановок сердца составляет 19,7 на 10 000 анестезий [34] (табл. 1). Согласно исследованию, чаще остановку сердца фиксировали у пожилых людей (p = 0,0002), пациентов мужского пола (p = 0,07), с высоким статусом по ASA (68% при ASA IV-V, p = 0,0001), а также при экстренных операциях (p = 0,0001), торакальных (включая кардиальные) и верхних брюшных операциях (p = 0,0001), длительных операциях (p = 0,0002), операциях, выполняемых во второй половине дня (p = 0,0001). Статус по ASA и экстренность операции были самыми значимыми предикторами риска остановки кровообращения во время операции. Исследование подтвердило, что статистически риск остановки сердца не зависит от вида анестезии, хотя недостоверно он выше при общей анестезии.

Таблица 1. Интраоперационные остановки сердца и летальные исходы в зависимости от вида хирургического вмешательства [34]

Причина остановки сердца	Остановки сердца, %	Летальность, %
Травма (дорожно-транспортные происшествия, огнестрельные ранения, падения с высоты)	21,7	75
Трансплантация печени	19,4	100
Невозможность восстановить сердечную деятельность после аппарата искусственного кровообращения	16,3	76
Операции на сердце	7,0	100
Ушивание аневризмы аорты	7,0	100

В независимом обзоре Комиссии по изучению анестезиологических остановок сердца описаны 144 остановки сердца при 72 959 анестезиях в одном академическом медицинском центре в течение 10 лет (15.08.1989-14.08.1999) [34]. Комиссия обнаружила, что 15 случаев остановок сердца были связаны с анестезией, из которых по причинам интраоперационной медикации – 40%, из-за осложнений, связанных с центральным венозным доступом – 20%, из-за нарушения вентиляции – 20%, по неизвестным причинам или возможной вагусной реакции – 13%, из-за периоперационного инфаркта миокарда – в единственном случае.

Остановки сердца, связанные с анестезией, были изучены в 1985 г. R.L. Keenan, C.P. Boyan [35]. Авторы проанализировали все случаи остановок сердца в университетском госпитале за 15-летний период и выяснили, что риск у пациентов, которых оперировали по неотложным показаниям, в 6 раз выше, чем при плановых операциях; 60% случаев, связанных с анестезией остановок сердца, происходили в течение фазы индукции в наркоз.

В 1988 г. датские авторы G.L. Olsson и B. Hallen при помощи компьютерного анализа 250 543 анестезий установили случаи остановок сердца [36]. Согласно исследованию, из 170 интраоперационных остановок сердца 115 были связаны с анестезией, таким образом, инцидентность составила 6,8 остановок сердца на 10 000 анестезий. Было зарегистрировано 9 смертельных исходов, связанных с анестезией, с инцидентностью 0,3 на 10 000 анестезий. Самыми частыми причинами были нарушения вентиляции, асистолия после введения сукцинилхолина и гипотензия после индукции.

Французские авторы проанализировали 101 769 анестезий (за 2001 г.) и обнаружили 11 интраоперационных остановок сердца; инцидентность составила 1,1 на 10 000 анестезий, смертность – 0,6 на 10 000 [37]. При этом три случая были полностью связаны с анестезией, а восемь – частично; 13,7% случаев интраоперационных остановок сердца произошли у пациентов со статусом ASA I.

Британские авторы S.M. White и O. Akerele зарегистрировали 15 случаев остановок сердца, связанных с анестезией, при изучении 72 959 анестезий за 10 лет в университетском

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 27

Таблица 2. Интраоперационные летальные исходы в зависимости от вида экстренного хирургического вмешательства [38]

Вид хирургического вмешательства	Интраоперационные летальные исходы, %
На крупных сосудах	41
Травма	15
Общая хирургия	14
Кардиальные	8
На печени	3
Урология	2
Педиатрия	2
Акушерство и гинекология	2
Нейрохирургия	2
ЛОР	2

госпитале высокоспециализированной медицинской помощи [38] (табл. 2). Причины, связанные с медикацией, вентиляцией и осложнениями центрального венозного доступа, составили 80% всех остановок сердца. Инцидентность остановок сердца, относящихся к анестезии, составила 0,69 на 10 000 анестезий, а летальных исходов, связанных с анестезией, – 0,55 на 10 000 анестезий. При этом 20% смертей происходили при плановых операциях, 78% – при экстренных вмешательствах. Согласно исследованию, 16% смертей были идентифицированы как предотвратимые, 55% – как непредотвратимые; 35% британских анестезиологов заявили о своей персональной ответственности за смерть пациента, 63% – отрицали такую ответственность.

Западный австралийский Анестезиологический комитет смертности проанализировал данные периоперационной смертности с 1980 по 2002 г., согласно которым в середине 1980-х гг. уменьшился показатель смертности, связанной с анестезией [39]; с того момента этот показатель не претерпел существенных изменений. Согласно исследованию, современные показатели анестезиологической смертности чрезвычайно низкие (менее 1 : 50 000 хирургических операций в год) и подобны показателям, о которых сообщают из других австралийских регионов.

Бразильские авторы изучили инцидентность и причины периоперационных остановок кровообращения и смертей в одной из районных больниц за 9-летний период [40]. Из 53 718 анестезий авторы зарегистрировали 186 остановок сердца (34,6 на 10 000) и 118 смертельных случаев (21,97 на 10 000). Исследование позволило определить основные факторы риска остановки сердца: младенческий (новорожденные, дети до 1 года) и пожилой возраст ($p < 0,05$), мужской пол с ASA III или выше ($p < 0,05$), операции по неотложным показаниям ($p < 0,05$), операции под общей анестезией ($p < 0,05$). Статус пациента был основной причиной остановки сердца или смерти ($p < 0,05$). Авторы обнаружили 18 связанных с анестезией остановок сердца (3,35 на 10 000), из них 10 случаев были полностью связаны с анестезией (1,86 на 10 000), 8 случаев – частично (1,49 на 10 000). Было определено 6 связанных с анестезией смертельных случаев (1,12 на 10 000), из них 3 случая были полностью связаны с анестезией, 3 случая – частично (0,56 на 10 000 в обоих случаях). Главными причинами связанных с анестезией остановок сердца были расстройства дыхания (55,5%) и проблемы медикации (44,5%).

Анализ вышеприведенных данных свидетельствует, что периоперационные остановки сердца и летальные исходы регистрируют редко. Большинство связанных с анестезией остановок сердца связаны с нарушением обеспечения проходимости дыхательных путей, медикацией, осложнениями катетеризации центральных вен.

S.M. White и O. Akerele считают, что большинство анестезиологов, вероятно, в практике встретятся с интраоперационной смертью, последствия которой вызывают чрезвычайный стресс у медицинского персонала [38]. По данным авторов, 71% опрошенных анестезиологов согласились с мнением, что бригада медперсонала, испытавшая интраоперационную смерть, обоснованно не должна принимать участие в операциях минимум 24 часа после этого события. Администрация больниц должна учитывать этот фактор, а все отделения – отсрочить плановые операции.

Нарушения вентиляции

Основными симптомами нарушений вентиляции являются нарушения экскурсий грудной стенки при дыхании и гиперкапния. Для профилактики этих осложнений необходима тщательная проверка анестезиологом рабочего места и аппаратуры до операции, постоянный мониторинг вентиляции во время наркоза и своевременное реагирование на нарушения вентиляции легких.

Нарушение проходимости интубационной трубки – наиболее частая причина нарушений вентиляции во время общей анестезии. Возникает из-за обтурации мокротой, кровью, манжетой интубационной трубки по причине перегиба или чрезмерно глубокого расположения интубационной трубки (на бифуркации трахеи, эндобронхиально).

Симптомы: нарушение экскурсий грудной клетки, ослабление дыхания при аускультации, повышение инспираторного давления в дыхательном контуре, повышение $PeCO_2$, гипоксемия и гиперкапния (поздние признаки).

Методы диагностики и коррекции. Проводят катетер через интубационную трубку, определяют уровень обструкции, аспирируют содержимое. При необходимости подтягивают интубационную трубку на 1-2 см (возможен риск экстубации); выполняют фибробронхоскопию и рентгенографию грудной клетки, в крайнем случае – экстубацию, вентиляцию маской, возможно ларингеальной, и реинтубацию.

Симптомы при разгерметизации дыхательного контура: отсутствие экскурсий грудной клетки, отсутствие давления в дыхательном контуре.

Методы диагностики и коррекции. Переходят на вентиляцию другим респиратором или, в крайнем случае, мешком Амбу. Проверяют целостность шлангов, герметичность манжеты интубационной трубки, все соединения наркозно-дыхательного аппарата. Неисправность наркозно-дыхательного аппарата проявляется невозможностью обеспечения достаточного давления на вдохе или значительным спонтанным повышением давления на выдохе. Если не удалось сразу устранить неисправность, то переходят на вентиляцию другим наркозно-дыхательным аппаратом или временно – на вентиляцию мешком Амбу.

Нарушения оксигенации

Как правило, нарушения вентиляции являются первопричиной нарушений оксигенации, чем и обусловлена более низкая частота возникновения последних. Кроме этого, причинами нарушений оксигенации являются: тяжелые нарушения газообмена, связанные с повреждением или отеком легких (передозировка жидкости, острый респираторный дистресс-синдром), снижение концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, «эффект второго газа» и диффузионная гипоксия.

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 28

Нарушения гемодинамики

Артериальная гипотензия

Причины возникновения артериальной гипотензии во время операции: гиповолемия, кровопотеря, ортостатическая гипотензия, снижение сократительной способности миокарда, острая ишемия миокарда, тяжелые нарушения ритма сердца, нарушение симпатической регуляции сосудистого тонуса, септический шок, нейрогенный шок, передозировка анестетиков и других лекарственных препаратов, обладающих кардиодепрессивным и вазодилатирующим эффектом, анафилактический шок, недостаточность надпочечников и другие эндокринные нарушения, гипотензия во время беременности (сдавление маткой полой вены), травматические действия хирурга (особенно – механическое сдавление крупных сосудов и сердца, редко – рефлекторное).

Во всех случаях внутриоперационной артериальной гипотензии, исключая случаи исходной сердечной недостаточности, до применения кардиотонических и вазопрессорных препаратов проводят объемную интервенцию жидкостью.

Гиповолемия является наиболее частой причиной артериальной гипотензии во время операции и чаще связана с кровопотерей.

Ортостатическая гипотензия проявляется при смене операционного положения. Ее основной причиной является абсолютная или относительная гиповолемия.

Снижение сократительной способности миокарда часто возникает вследствие нарушения коронарной перфузии, ишемии миокарда, тяжелого нарушения сердечного ритма, ацидоза, тяжелой гипоксемии. Для предотвращения ишемии миокарда поддерживают коронарную перфузию, которая зависит от среднего артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, поэтому во время травматических моментов операции не допускают артериальной гипотензии и значительной тахикардии. В противном случае развивается порочный круг кардиогенного шока, когда в результате снижения сократительной способности миокарда, вызванной ишемией, снижается АД, а вследствие гипотензии прогрессирует ишемия миокарда. Значительным протекторным эффектом на миокард обладают β-блокаторы. С целью профилактики у больных с повышенным риском нарушений ритма сердца в интраоперационном периоде используют амиодарон (кордарон), лидокаин (местно и внутривенно).

Передозировка анестетиков, чаще ингаляционных, вызывает артериальную гипотензию. При передозировке галотана гипотензия особенно неблагоприятна из-за его депрессивного влияния на миокард со снижением сократительной способности. В этом случае снижение АД сопровождается более выраженными нарушениями микроциркуляции и ишемией тканей. Галотан сенсибилизирует миокард к катехоламинам, поэтому их не применяют при галотановой анестезии. Изофлюран снижает АД за счет вазодилатации. При гипотензии, вызванной ингаляционными анестетиками, сразу прекращают их подачу или значительно уменьшают дозу и проводят массивную инфузионную терапию.

Из внутривенных анестетиков депрессивным влиянием на миокард обладают барбитураты, особенно в больших дозах. Возникновению артериальной гипотензии способствуют пропофол, бензодиазепины, морфин, дроперидол; риск гипотензии увеличивают атракуриум и мивакуриум вследствие освобождения гистамина. При гипотензии, вызванной внутривенными анестетиками и адъювантами, проводят внутривенное введение жидкости и применяют вазопрессорные средства.

Нитраты, α_2-адреноагонисты (клофелин), β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов содействуют развитию гипотонии.

Нормальные показатели АД не всегда гарантируют нормальную перфузию тканей и доставку кислорода. Meregalli et al. доказали, что скрытая гипоперфузия связана с увеличением смертности у гемодинамически стабильных хирургических пациентов с высоким риском [41]. Критерием нарушений микроциркуляции служит уровень лактата смешанной венозной крови. Согласно исследованию, повышенный уровень лактата крови ассоциировался с более высокой смертностью и большим риском послеоперационных осложнений у гемодинамически стабильных хирургических пациентов. Поэтому при повышенном уровне лактата (более 3 ммоль/л) увеличивают сердечный выброс и уменьшают периферическое сопротивление сосудов. Например, этого достигают при использовании инодилататоров (добутамина, допексамина) или комбинации нитроглицерина с добутамином.

Артериальная гипертензия

Умеренное повышение АД не так опасно, как его понижение, тем не менее, это состояние обязательно корректируют, так как оно чревато тяжелыми осложнениями.

Причины возникновения артериальной гипертензии во время операции: гипертоническая болезнь до операции, недостаточное обезболивание и гиперкатехоламинемия, гипоксия и гиперкапния, гиперволемия, гипогликемия, злокачественная гипертермия (ЗГ), острая внутричерепная гипертензия, мышечная дрожь, перерастяжение мочевого пузыря.

Недостаточное обезболивание – частая причина артериальной гипертензии, поэтому при повышении АД во время операции, особенно в сочетании с тахикардией, дополнительно вводят опиаты или углубляют анестезию ингаляционными анестетиками.

Анафилактические реакции

Арсенал лекарственных средств анестезиолога достаточно велик, поэтому всегда существует риск развития аллергических реакций на препараты. Анафилаксия – наиболее тяжелая иммунная реакция в ответ на лекарственное средство, которая развивается при повторном контакте организма со специфическим антигеном и приводит к освобождению провоспалительных медиаторов. Большинство реакций иммунологически обусловлены (IgE-зависимые, анафилактические) или связаны с прямой стимуляцией освобождения гистамина при действии фракции комплемента С3 и С5 – анафилотоксина (анафилактоидные реакции). Анафилактоидные реакции приводят к прямому IgE-независимому освобождению медиаторов из тучных клеток или в результате активации комплемента.

В литературе за последние годы возросло количество сообщений об увеличении частоты в экономически развитых странах реакций гиперчувствительности немедленного типа на анестетики и другие средства, которые используют в течение периоперационного периода [42]. Инцидентность анафилаксии составляет 1 : 10 000-1 : 20 000, при этом любое лекарственное средство может вызывать реакции повышенной чувствительности [43]. Анафилактические и анафилактоидные реакции диагностированы в 66 и 34% случаев соответственно.

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 29

Этиология. Самую низкую частоту возникновения аллергических реакций регистрируют при применении бензодизепинов и кетамина, наиболее высокую – при применении миорелаксантов (58,2-69,2%), латекса (12,1-6,7%) и антибиотиков (15,1%). Из миорелаксантов рокуроний (43,1%) и сукцинилхолин (22,6%) наиболее часто вызывают аллергию. Необходимо помнить, что при применении миорелаксантов возможно развитие перекрестной иммунизации. К барбитуратам повышенную чувствительность отмечают редко (1 : 30 000) и в основном у аллергизированных пациентов. Несколько чаще у этой группы наблюдают реакцию на пропофол, которая выражается в сильном бронхиолоспазме. Из опиатов наиболее часто анафилактоидные реакции регистрируют на морфин.

Аллергическая реакция на галотан является наиболее известной и изученной реакцией на ингаляционные анестетики, которая клинически проявляется эозинофилией и лихорадкой, а затем – фторотановым гепатитом. Минимальный риск развития аллергических реакций зафиксирован при применении десфлюрана и севофлюрана.

Частота возникновения истинных аллергических реакций на местные анестетики значительно меньше, чем принято думать, так как часто токсические реакции при попадании препарата в кровеносный сосуд принимают за аллергические. Наиболее часто из местных анестетиков аллергические реакции возникают на новокаин, значительно реже – на лидокаин, среди антибиотиков – чаще всего на пенициллины и цефалоспорины. Угрожающие жизни анафилактические реакции наблюдали при использовании ванкомицина. Возможны анафилактические и анафилактоидные реакции на введение растворов искусственных коллоидов, чаще всего – на декстраны. Нередки аллергические реакции во время анестезии при использовании йодистых рентгеноконтрастных препаратов.

В последнее время значительную проблему представляет аллергия на латекс, из которого изготавливают многие медицинские изделия, в частности используемые в анестезиологии – различные катетеры, интубационные трубки и др. Основную группу риска составляют дети с неврологическими заболеваниями (менингомиелоцеле, *spina bifida*, миелодисплазией) и атопией (аллергией на бананы, каштаны, авокадо). У последних наблюдают перекрестную белковую реактивность на латекс.

Клинические проявления. Освобождающиеся из тучных клеток и базофилов медиаторы вызывают целый комплекс симптомов, которые могут включать нарушения всех систем и органов, но наиболее опасными являются бронхоспазм и сердечно-сосудистый коллапс (анафилактический шок). Согласно проведенному исследованию, наиболее тяжелые клинические проявления при анафилаксии [43]. Редко необъяснимая артериальная гипотензия является единственным объективным симптомом анафилактической реакции во время общей анестезии.

Лабораторная диагностика. При анафилактической реакции в плазму выделяется триптаза. Положительное прогнозирующее значение триптазного теста для диагноза анафилаксии составило 92,6%, отрицательное прогнозирующее значение – 54,3% [43]. Определение концентрации триптазы в сыворотке подтверждает диагноз анафилактической реакции, однако этот метод пока мало доступен в клинической практике, тем более в условиях операционной. Лекарственное средство, которое вызывает анафилаксию, идентифицируют путем внутрикожных и серологических тестов.

Лечение. Прекращают введение предполагаемого лекарственного средства (или контакта с латексом), которое спровоцировало аллергическую реакцию. Проводят мощную инфузионную терапию. Большинство практических руководств для лечения анафилаксии рекомендуют в качестве вазопрессора использовать адреналин. В последнее время в литературе появилось много сообщений о применении других симпатомиметиков, например α-агониста метараминола [44], норадреналина (подробное лечение анафилаксии смотрите в специальных руководствах).

Профилактика. Важен сбор полноценного аллергоанамнеза. Тщательно избегают применения препаратов с известными аллергическими реакциями. При выраженной аллергизации пациента рекомендуют с профилактической целью применять комбинации антагонистов гистаминовых рецепторов H_1-блокаторов (за рубежом используют дифенгидрамин в дозе 0,5-1,0 мг/кг внутрь) и H_2-блокаторов (циметидин в дозе 4-6 мг/кг внутрь). В тяжелых случаях рекомендуют профилактический прием глюкокортикоидов (по 50 мг преднизолона внутрь в сутки и за 6 часов до операции).

Необходимо помнить, что возможен ложный предположительный диагноз аллергии у некоторых пациентов, и тогда бесполезные профилактические мероприятия создадут значительные затруднения в лечении основного заболевания. Поэтому всех пациентов с подозрением на аллергические реакции до оперативного вмешательства обследуют в специализированных центрах. Любую предполагаемую анафилактическую реакцию экстенсивно исследуют, используя до- и послеоперационное тестирование для определения характера реакции, идентификации аллергена и выработки точных рекомендаций для возможных будущих анестезиологических процедур. Эти исследования включают определение уровня гистамина, триптазы и специфических IgE на введение агента, а также проведение кожных и серологических тестов.

Нарушения терморегуляции

Злокачественная гипертермия

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является угрожающим для жизни осложнением, генетически опосредованным гиперчувствительностью скелетных мышц к ингаляционным анестетикам и деполяризующим мышечным релаксантам; развивается во время или после анестезии. Инцидентность составляет 1 : 12 000 анестезий у детей и 1 : 40 000 у взрослых [45]; 50% случаев ЗГ обусловлены генетическими мутациями.

Патофизиология. В процессе нормального мышечного сокращения ионизированный кальций освобождается в сарколему из саркоплазматического ретикулума и при расслаблении мышцы АТФ-энергозависимым образом возвращается назад. Ген ЗГ влияет на освобождение кальция саркоплазматическим ретикулумом поперечно-полосатых мышц через рианодиновые рецепторы на хромосомах. Эти рецепторы являются важным компонентом открытия кальциевых каналов. Действие триперного фактора приводит к накоплению ионов Ca^{++} в миоплазме, повышению концентрации ионов Ca^{++} в саркоплазме совместно с тропонином, что вызывает длительную контрактуру мышц. Длительное мышечное сокращение вызывает значительное повышение метаболизма, тахикардию, гипоксемию, повышение продукции CO_2, ацидоз и значительное повышение температуры тела. Триггерные агенты – это вещества,

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 30

которые «запускают» ЗГ. К ним относят ингаляционные анестетики и сукцинилхолин.

Клинические проявления. Вариабельность проявления реакции колеблется от невыраженной (кратковременный подъем температуры тела, мышечная ригидность, ацидоз) до тяжелой, трудно купируемой гипертермии (выраженная мышечная ригидность, гиперкапния, ацидоз, сопровождаемые нарушениями ритма сердца, рабдомиолизом и шоком). ЗГ развивается через 10-15 мин после введения триггерного агента. Необъяснимая тахикардия во время наркоза, повышение $PeCO_2$ и мышечная ригидность являются ранними признаками ЗГ. Гипертермия, изменение цвета мочи и повышение уровня креатинкиназы могут возникнуть позже. После введения сукцинилхолина у пациента при проведении прямой ларингоскопии трудно открыть рот в результате спазма жевательной и мимической мускулатуры [46]. ЗГ часто осложняется рабдомиолизом с массивной потерей мышцами калия, кальция, миоглобина и креатинфосфокиназы. Гиперкалиемия – наиболее частая причина летального исхода в ранней стадии ЗГ; она является одной из причин нарушений ритма сердца. Аритмиям способствует гипертермия и повышенная потребность миокарда в кислороде. Последствиями рабдомиолиза может быть ДВС-синдром и острая почечная недостаточность (ОПН). На более поздних стадиях ЗГ больные умирают от отека легких, ОПН, полиорганной недостаточности. Степень гипертермии не коррелирует с исходом.

Дифференциальный диагноз. ЗГ дифференцируют с сепсисом, патологией центральной нервной системы (ЦНС), гипертиреоидным приступом, феохромоцитомой. При этих состояниях возможно возникновение гипертермии, но она не сопровождается мышечной ригидностью и резким повышением $PeCO_2$.

Оценка риска развития. Идентификация пациентов с высоким риском является важной частью профилактики ЗГ; тщательно собирают семейный анамнез.

Примерно у 70% пациентов с высоким риском ЗГ в покое увеличен уровень креатинкиназы. Проводят биопсию мышц с последующим тестированием мышечной сократимости *in vitro*. В течение более 30 лет тесты *in vitro* на контрактуру мышц (IVCT) были единственным диагностическим методом для определения риска ЗГ. Сейчас разработаны рекомендации для применения молекулярной генетической диагностики восприимчивости к ЗГ. В семьях с известными случаями ЗГ возможен 50%-й успех подтверждения восприимчивости при неинвазивном тестировании. Girard et al. рекомендуют выполнение IVCT в случае отрицательных результатов генетической экспертизы [47].

Лечение. После постановки диагноза ЗГ немедленно прекращают подачу ингаляционных анестетиков и начинают агрессивную терапию. Вводят внутривенно дантролен 2-3 мг/кг через каждые 10-15 мин до купирования симптоматики, затем – внутрь по 1 мг/кг каждые 4-8 часов в течение 48 часов. Проводят гипервентиляцию чистым кислородом и используют физические методы охлаждения – внутривенную инфузию холодного изотонического раствора натрия хлорида (15 мл/кг каждые 10 мин), промывание желудка холодной водой, наружное охлаждение до температуры тела 38 °С. Лекарственная терапия включает: натрия гидрокарбонат 1-2 мл/кг внутривенно под контролем pH, диуретики (манитол, фуросемид) после гидратации, инфузию глюкозоинсулиновой смеси (для коррекции гиперкалиемии).

Специфический миорелаксант дантролен является единственным в настоящее время доступным лекарственным средством для специфической и эффективной терапии этого синдрома у человека. После его применения смертность от ЗГ уменьшилась с 80% в 1960-х гг. до 10% в настоящее время [48]. Дантролен блокирует освобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума, вызывает депрессию внутренних механизмов связи возбуждения-сокращения в скелетной мышце. Более точный молекулярный механизм его действия полностью не известен. В недавних исследованиях идентифицированы рианодиновые (ryanodine) рецепторы, с которыми связывается дантролен. Прямое или непрямое ингибирование рианодиновых рецепторов, как полагают, является фундаментальным механизмом действия дантролена на молекулярном уровне. Дантролен также используют для лечения нейролептического злокачественного синдрома, мышечной спастики и при интоксикации экстази. Основной недостаток дантролена – плохая растворимость в воде и, следовательно, трудности при экстренном приготовлении внутривенных растворов в критической ситуации. По экономическим соображениям другие подобные средства пока не внедрены в обычную клиническую практику.

Хороший результат прогнозируют, если показатели гомеостаза удалось нормализовать в течение 45 мин после начала клинических проявлений ЗГ. В остальных случаях продолжают дополнительную интенсивную терапию, которая заключается в коррекции гемостаза, восполнении жидкостью, контроле диуреза, электролитного состава и кислотно-основного состояния крови, вазопрессорной поддержки (при шоке). Для стимуляции диуреза продолжают введение манитола до 3 г дробно, фуросемида – 0,5-1,0 мг/кг.

Несмотря на явные успехи в разработке интенсивной терапии ЗГ, в литературе сообщают о летальных исходах при этой патологии [49]. Авторы описали случай вторичного тяжелого компартмент-синдрома с летальным исходом по причине гиперкалиемии на фоне непрерывного гемодиализа.

Профилактика. Если идентифицировали пациентов с высоким риском ЗГ, то им профилактически назначают дантролен в дозе 5 мг/кг внутрь 3-4 раза через 6 часов с приемом последней дозы за 4 часа перед операцией. При экстренной необходимости дантролен вводят внутривенно в дозе 2,4 мг/кг за 10-30 мин до индукции в наркоз. При отсутствии признаков ЗГ во время операции дальнейшее профилактическое введение дантролена прекращают в связи с его побочными эффектами (мышечной слабостью, тошнотой, рвотой), но при условии неприменения сукцинилхолина [50].

У пациентов с высоким риском ЗГ в анестезиологическое пособие включают барбитураты, этомидат, пропофол, опиаты, бензодиазепины, недеполяризующие миорелаксанты. При проведении общей анестезии исключают применение ингаляционных анестетиков (кроме закиси азота и, возможно, ксенона) и сукцинилхолина. Приемлемой альтернативой общей анестезии является регионарная анестезия.

Для тщательного мониторинга за больными, в семьях которых были случаи ЗГ, в США и некоторых странах Европейского Союза их регистрируют в специальных картотеках с открытым доступом.

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 31

Гипертермия

Гипертермия возникает при общей анестезии нечасто и характеризуется подъемом температуры тела на 2 °С выше нормы в течение 2 часов.

Причины возникновения гипертермии: острая бактериальная или вирусная инфекция, сепсис, нарушение терморегулирующей функции гипоталамуса при травме и гипоперфузии, новообразования гипоталамуса, некоторые расстройства эндокринной функции (гипертиреоз, феохромоцитома), применение симпатомиметиков, ингибиторов моноаминоксидазы, амфетаминов, антидепрессантов, антихолинэстеразных и антигистаминных препаратов.

Клинические проявления: головная боль, тошнота, тахикардия, потливость, вазодилатация, повышение $PeCO_2$, возможно – дегидратация. При длительной гипертермии возможны тяжелые поражения ЦНС и судороги.

Лечение. Определяют причину гипертермии и устраняют ее. Применяют методы физического охлаждения – внутривенное введение охлажденных растворов, клизмы и промывания желудка охлажденными растворами; используют антипиретики.

Гипотермия

Гипотермия характеризуется снижением функции теплообразования или повышением теплоотделения, или первого и второго одновременно. Гипотермией считают снижение температуры тела ниже 36 °С. При температуре ядра тела менее 35 °С автономные и эндокринные защитные механизмы организма самостоятельно не способны восстановить нормальную температуру тела без внешнего согревания. Это состояние часто осложняет проведение общей анестезии. Кроме действия анестетиков и миорелаксантов, способствующих повышенной теплопродукции, и низкой температуры в операционной развитию гипотермии во время полостных операций способствуют отдача тепла из поверхности брюшины или плевры, а также инфузия относительно холодных растворов.

Факторы, которые увеличивают риск гипотермии: пожилой и детский возраст, обширные ожоги, повреждения гипоталамуса и спинного мозга, некоторые эндокринные расстройства (например, гипотиреоидизм). Необходимо отметить, что базальный метаболизм уменьшается на 1% за каждый прожитый год после 30 лет жизни, соответственно снижается способность регулировать теплопродукцию.

Ингаляционные и многие внутривенные анестетики расширяют сосуды и угнетают терморегуляционную функцию гипоталамуса, что способствует повышенной теплоотдаче. Изофлюран, например, провоцирует дозозависимое снижение вазоконстрикторного холодового барьера (1% изофлюрана на 3 °С), миорелаксанты предотвращают дрожательный компенсаторный термогенез, спинальная и эпидуральная анестезии вызывают симпатическую блокаду, вазодилатацию, мышечную релаксацию и сенсорный блок терморецепторов.

Кооперационный уровень АД влияет на выраженность интраоперационной гипотермии во время общей анестезии. Результаты исследований свидетельствуют, что высокие уровни дооперационной секреции катехоламинов вызывают меньшую степень интраоперационной гипотермии [51]. Периоперационная гипотермия сопровождается тяжелыми осложнениями.

Физиологические эффекты гипотермии: вазоконстрикция и снижение тканевой перфузии, метаболический ацидоз, увеличение общего периферического сосудистого сопротивления и центрального венозного давления, депрессия миокарда и нарушения ритма сердца, увеличение сопротивления легочных сосудов, нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких с развитием гипоксемии, нарушение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение диуреза и катаболизма белков, снижение реабсорбции натрия в почечных канальцах и развитие гиповолемии, смещение кривой диссоциации гемоглобина влево, снижение мозгового кровотока, нарушение функции тромбоцитов, их секвестрация, тромбоцитопения, снижение активности остальных факторов гемостаза, активация фибринолиза, ухудшение заживления ран.

Клинические проявления. Нарушения зависят от степени выраженности гипотермии. При невыраженной гипотермии (32-35 °С) снижается метаболизм, возникает дрожь, тахикардия, нарушаются функции ЦНС в виде амнезии, атаксии и апатии. При средней степени гипотермии (27-32 °С) вплоть до комы нарушается сознание, возникают нарушения функций жизненно важных органов, нарушения ритма сердца, холодовой диурез. Для глубокой гипотермии (менее 27 °С) характерны кома, арефлексия, глубокое угнетение функций жизненно важных органов.

Продукция CO_2 снижается на 50% при снижении температуры на каждые 8 °С; pH артериальной крови повышается на 0,015 единиц при снижении температуры на каждый 1 °С; метаболическая потребность в кислороде тканями мозга снижается на 7% при снижении температуры на каждый 1 °С. Гипотермия влияет на фармакодинамику и фармакокинетику анестетиков, например снижает минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) ингаляционных анестетиков на 5-7% на каждый 1 °С, однако скорость индукции в наркоз при этом не меняется. Вследствие снижения печеночного и почечного кровотоков снижаются метаболизм и клиренс лекарственных препаратов. Например, при гипотермии удлиняется действие мышечных релаксантов.

При гипотермии меняется характер электрокардиограммы. Пролонгируется интервал Q-T, возможна элевация сегмента ST. Узловой ритм характерен для снижения температуры тела до 32 °С; фибрилляция желудочков и асистолия, рефрактерные к дефибрилляции и водителю ритма, возникают при температуре менее 28 °С. При гипертермии нарушается вентиляция легких, поэтому наблюдают гиперкапнию, несмотря на снижение продукции CO_2.

Особенно быстро развивается гипотермия у детей, поэтому температуру в операционной, особенно при длительных операциях, поддерживают на оптимальном уровне.

Гипотермия производит протективный эффект на ткани мозга при гипоперфузии, что учитывают при проведении нейрохирургических операций.

Лечение. Коррекцию гипотермии проводят путем пассивного и активного согревания. Пассивное согревание предполагает уменьшение теплоотдачи путем излучения и конвекции при сохраненной функции гипоталамуса, возникновении дрожательного термогенеза, наличии достаточных запасов гликогена для увеличения термопродукции. Активное согревание предполагает применение теплых внутривенных растворов и различных средств наружного согревания. Поддерживают адекватную температуру в помещении и следят за достаточным увлажнением вдыхаемой газовой смеси по закрытому или полузакрытому контуру для уменьшения теплопотери с дыханием. В тяжелых случаях используют перитонеальный лаваж согретыми растворами и экстракорпоральное согревание больного.

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 32

Восстановление сознания во время общей анестезии

У некоторых больных в той или иной мере восстанавливается сознание во время операции, несмотря на якобы адекватный уровень общей анестезии. Пациенты могут помнить некоторые моменты оперативного вмешательства, что в последствии является тяжелой психологической травмой, особенно если во время операции возникали осложнения и по этому поводу были устные комментарии хирургов и анестезиолога. Особенно неприятны случаи восстановления сознания, которые сопровождаются болевыми ощущениями у больного. По данным J.A. Ottevaere (2002), инцидентность эпизодов восстановления сознания с болевыми ощущениями составляет приблизительно 1 случай на 3 000, а без боли – 3 случая на 1 000 общих анестезий.

Проблему усугубляет факт, что ни один из видов мониторинга с абсолютной точностью не позволяет определить наличие сознания у пациента, особенно, если ему ввели миорелаксанты и гемодинамические показатели сохраняют стабильность. В какой-то степени в оценке уровня сознания во время операции помогает определение биспектрального индекса.

Восстановление сознания у пациента чаще происходит при поверхностной анестезии, которую требует клиническая ситуация, например при кесаревом сечении, у больных с сердечной недостаточностью, шоком, при кардиохирургических вмешательствах, так как гемодинамическая нестабильность этих состояний требует уменьшения дозы анестетиков. Исключением является оксибутират натрия. Необходимо помнить, что закись азота и опиоиды не предотвращают этого осложнения во время наркоза и при этом подавляют реакцию автономной нервной системы на поверхностную анестезию. При тотальной внутривенной анестезии наркотическими анальгетиками риск восстановления сознания выше, чем при ингаляционной или комбинированной ингаляционно-внутривенной анестезии. Как правило, концентрация ингаляционных анестетиков, достигающая 0,8 МАК, достаточна для подавления сознания во время хирургического вмешательства.

Часто восстановление сознания наблюдают при трудной интубации, когда уровень седации недостаточен. Если процесс интубации сопровождается эпизодами гипоксии, то состояние пациента особенно страдает.

Нарушения состояния больного, связанные с восстановлением сознания во время операции, могут выражаться в развитии так называемого синдрома посттравматического стрессового расстройства. Этот синдром включает неприятные воспоминания об операционном периоде, ночные кошмары, повышенную эмоциональную чувствительность и возбудимость, а иногда даже суицидальные попытки, поэтому сохранение даже элементов сознания во время операции нельзя считать несущественным осложнением. Такие пациенты нуждаются в психиатрической помощи. Учитывая вышесказанное, анестезиологу необходимо анализировать случаи восстановления сознания у пациентов во время операции и по возможности предотвращать их.

Глава из книги «Руководство по анестезиологии» публикуется с разрешения авторов и издательства «Медицина».

Издательство «Медицина» предлагает «Руководство по анестезиологии»

Объем – 608 с., тв. обл., цв. ил., цена – 93 грн. 75 коп.

Под редакцией профессора *Ф.С. Глумчера*, профессора *А.И. Трещинского*.

Рекомендовано Министерством здравоохранения Украины как учебное пособие для студентов, врачей-интернов высших медицинских учебных заведений III-IV уровней аккредитации, курсантов высших медицинских учебных заведений (факультетов) последипломного образования.

Рецензенты: *И.И. Титов*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии Ивано-Франковского государственного медицинского университета; *А.А. Хижняк*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложных состояний и анестезиологии Харьковского государственного медицинского университета.

В работе над учебным пособием приняли участие ведущие украинские специалисты по анестезиологии. В издании отражены современные мировые тенденции анестезиологического обеспечения, основанные на принципах доказательной медицины. В учебном пособии лаконично представлена история развития анестезиологии, большое внимание уделено предоперационному осмотру, оценке анестезиологического риска, премедикации, фармакологии анестетиков, интубационному наркозу, регионарной анестезии, проблемам профилактики осложнений и ведению послеоперационного периода. Дана характеристика технического оснащения, необходимого для проведения анестезии и контроля состояния больного во время операции. Раздел «Частная анестезиология» посвящен анестезиологическому обеспечению при различных видах операций – нейрохирургических, торакальных, абдоминальных, операциях на сердце, при пересадке органов и др.; сделан акцент на выборе анестезии в зависимости от сопутствующих заболеваний, а также с учетом тяжести состояния и возраста больного.

Издание проиллюстрировано таблицами, схемами, рисунками.

В издательстве **«Медицина»** из печати также вышла новая книга под редакцией *Ф.С. Глумчера* и *В.Ф. Москаленка* – **«Неотложная медицинская помощь»**. Объем – 664 с., тв. обл., цена – 80 грн.

Учебное пособие написано ведущими специалистами Украины во всех областях медицины согласно новой учебной программе в контексте Болонского процесса. В издании, в соответствии с данными доказательной медицины, представлены этиология, патогенез, основные методы диагностики и лечения больных с сердечно-легочными заболеваниями, острой дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью, хирургическими заболеваниями, травматологическими повреждениями, инфекционными болезнями, острыми отравлениями, акушерско-гинекологической патологией, психическими расстройствами и др. Широко освещены теоретические основы гомеостаза организма, в частности водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, без знания которых невозможно определить патологические процессы, обусловливающие вышеуказанные заболевания, а также современные принципы диагностики, лечения и неотложной помощи.

Для студентов высших медицинских учебных заведений IV уровня аккредитации, врачей-интернов, курсантов и врачей всех специальностей, которые участвуют в оказании неотложной медицинской помощи.

Справки по тел.: (044) 537-63-66; факс: (044) 581-15-67, 235-00-44.
Наш адрес: 01034, г. Киев, ул. Стрелецкая, 28
e-mail: *med@znannia.com.ua*
Банковские реквизиты: Р/с №26000004106801 в ОАО «Сведбанк», г. Киев, МФО 300164, код ЕГРПОУ 32621263
Оптовым покупателям скидки до 20%.

Glumsher.qxd 30.09.2008 16:26 Page 33

Mech_Vent.qxd 30.09.2008 16:26 Page 34

S. Caroleo[1], F. Agnello[1], K. Abdallah[2], E. Santangelo[2], B. Amantea[3]

Прекращение механической вентиляции

В 1993 г. на Конференции по механической вентиляции легких при участии Американского колледжа пульмонологов было установлено, что прекращение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – это процесс быстрого или постепенного прекращения механической вентиляции и возвращение пациента на спонтанную в связи с уменьшением дыхательной недостаточности [1]. Согласно данным двух мультицентровых исследований [2, 3], в 75% случаев ИВЛ можно прервать быстро и только в 25% случаев это следует делать постепенно. В связи с клинической сложностью и серьезным влиянием на исход решение прервать механическую вентиляцию легких является одной из самых сложных задач повседневной работы анестезиолога в блоке интенсивной терапии.

Этапы прекращения механической вентиляции

Прекращение ИВЛ проходит в два этапа: прекращение механической вентиляции и экстубация [4]. Обычно 70-75% пациентов успешно экстубируются после уменьшения дыхательной недостаточности. В то же время 20-25% больных нуждаются в последующей ИВЛ в течение 24 часов, так как не могут дышать без механической поддержки – неудачное прекращение механической вентиляции [5]. Эта процедура считается успешной, если пациент находится в хорошем состоянии при спонтанном дыхании в течение 30-120 минут без или с минимальной механической поддержкой [2, 3, 6, 8]. Необходимость проведения повторной интубации в течение 24-72 часов расценивается как неудачная экстубация, наиболее частой причиной которой является дыхательная недостаточность, обычно возникающая из-за проблем экстрапульмонального характера [9]. Независимо от причины возможность возникновения нарушения дыхания в течение 48 часов после экстубации вполне реальна [10]. Частота развития дыхательной недостаточности после экстубации – 5-25%. Она зависит от состояния пациента и от времени после прекращения механической вентиляции – 24, 48 и 72 часа [11, 14]. В блоках интенсивной терапии (педиатрических и взрослых) наиболее высокая частота повторных интубаций (до 10%), при наличии сопутствующих патологий – 5% (после травмы или в восстановительном периоде после перенесенных операций, в том числе кардиохирургических) [15, 18].

Существуют факторы риска проведения повторной интубации [10]. Риск развития спазма после экстубации с последующим проведением повторной интубации возрастает, когда разница между вдыхаемым и выдыхаемым объемами со спущенной манжетой составляет менее 110 мл или когда объем выдыхаемого воздуха составляет 12-16% от вдыхаемого [19, 22]. Риск проведения повторной интубации увеличивается, когда кашлевая активность пациента снижена (максимальная

Показатели для прекращения механической вентиляции легких

Показатели, которые следует оценить до попытки отключения от аппарата ИВЛ

- Устранение или уменьшение влияния причины, вызвавшей дыхательную недостаточность.
- Стабильность гемодинамики.
- Приемлемая оксигенация.
- Приемлемый неврологический статус.
- Сохранение способности к удалению слизи и защите дыхательных путей.
- Приемлемый уровень гемоглобина*.
- Отсутствие жара*.

Показатели, которые следует достигнуть для успешного отключения от аппарата ИВЛ

- Оксигенация (парциальное давление кислорода в артериальной крови [PaO_2] ≥ 60 мм рт. ст., насыщение артериальной крови O_2 [SaO_2] ≥ 90% с концентрацией O_2 [FiO_2] ≤ 0,40, отношение PaO_2/FiO_2 > 200 с положительным давлением в конце выдоха [PEEP] ≤ 5 см водн. ст.).
- Вентиляция (повышение парциального давления CO_2 [$PaCO_2$] ≥ 10 мм рт. ст. или снижение pH ≥ 0,10).
- Систолическое артериальное давление (АД) ≥ 90 или ≤ 180 мм рт. ст., увеличение или уменьшение ≤ 20%.
- Частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 50 или < 140 в минуту, увеличение или уменьшение ≤ 20%.
- Частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 35 в минуту.
- Никаких признаков дополнительной активности грудной клетки при дыхании (отсутствие парадоксального дыхания или использование дополнительной мускулатуры при дыхании).
- Отсутствие признаков возбуждения, чрезмерной депрессии или проявлений других психических расстройств.

Примечание: * – эти показатели указывают некоторые авторы.

[1] Unit of Anesthesia and Intensive Care, Mater Domini Hospital, Catanzaro, Italy.
[2] Specialization School in Anesthesia and Intensive Care, Magna Graecia University, Catanzaro, Italy.
[3] Unit of Anesthesia and Intensive Care, Department of Clinical and Experimental Medicine, Magna Graecia University, Catanzaro, Italy.

Mech_Vent.qxd 30.09.2008 16:26 Page 35

скорость выдоха < 60 л/мин) и имеется повышенная секреция слюны (> 2,5 мл/ч в течение 2-3 часов перед экстубацией) [23, 24]. Риск может возрастать при комбинации указанных факторов с низким уровнем сознания (например, неудачная попытка выполнить простые словесные команды) [24]. Проведение повторной интубации связано с некоторыми трудностями: вентиляционной пневмонией, аритмией, ателектазом легких, инфарктом миокарда, цереброваскулярными заболеваниями. Уровень смертности возрастает в зависимости от периода времени после экстубации [25]. Использование специальных протоколов по прекращению ИВЛ и квалифицированный персонал помогут снизить частоту повторных интубаций [6, 26, 28].

Причины повторной интубации

- Обструкция верхних дыхательных путей.
- Чрезмерная секреция в дыхательных путях.
- Невозможность защиты дыхательных путей.
- Сердечная недостаточность или ишемия.
- Патологическое неврологическое состояние (энцефалопатия, делирий, кома).
- Дыхательная недостаточность (частое, поверхностное дыхание).
- Другие (желудочно-кишечное кровотечение, сепсис, судороги, необходимость хирургического вмешательства).

Факторы риска проведения повторной интубации

- Возраст (> 70 лет).
- Длительная механическая вентиляции перед экстубацией.
- Анемия (гемоглобин < 10 г/дл, гематокрит < 30%).
- Обострение основного заболевания во время экстубации.
- Длительное использование седативных и гипнотических препаратов.
- Необходимость транспортировки пациента за пределы блока интенсивной терапии.

Длительность прекращения ИВЛ

Прекращение ИВЛ может быть коротким или занимать большую часть периода механической вентиляции легких в зависимости от причины, которая потребовала проведения ИВЛ, и несоответствия между потребностью в вентиляции и возможностью дыхательной системы [4, 6, 29] (табл. 1). Нейромиопатия у пациента в критическом состоянии связана с развитием дыхательной недостаточности, лечение должно проводиться в блоке интенсивной терапии. Может возникнуть критическая полинейропатия (CIP), критическая миопатия (CIM) или комбинация этих двух состояний. Проведение электромиографии во время механической вентиляции легких в течение 5-7 дней помогает обнаружить неспецифические нейромышечные изменения в 50-100% случаев [30]. Согласно данным исследований, критические пациенты с CIP или CIM дольше находились на аппарате ИВЛ (табл. 2) [42]. Решение проблем, связанных с прекращением ИВЛ, является причиной отсрочки этого процесса. Данные многочисленных исследований показали, что значительное количество пациентов (около 50%), у которых произошла самоэкстубация в начальной фазе отключения аппарата ИВЛ, в дальнейшем не нуждались в механической поддержке. Другим важным фактором, препятствующим отключению от аппарата ИВЛ, является использование седативных препаратов. Данные исследования показали, что проведение ежедневной седации согласно протоколам уменьшает продолжительность механической вентиляции, в отличие от случаев, когда седация проводилась по решению врача-анестезиолога [48]. С одной стороны, ненужное продолжение механической вентиляции увеличивает риск развития осложнений: бронхиальных инфекций, баротравм, гемодинамических нарушений, повреждения трахеи, повреждения кислородом легочной ткани. С другой стороны, при раннем прекращении механической вентиляции может быть необходима повторная интубация, которая, в свою очередь, повышает уровень заболеваемости [49] и смертности [49, 50], увеличивает срок пребывания в блоке интенсивной терапии и вероятность проведения длительной вспомогательной кислородной терапии [25].

Таблица 1. Факторы, приводящие к повторной интубации вследствие несоответствия между потребностью в вентиляции и возможностью дыхательной системы

Факторы, повышающие нагрузку		
повышение сопротивления	**увеличение эластичности грудной клетки**	**снижение эластичности легких**
Бронхоспазм Отек дыхательных путей, обильная секреция слюны Обструкция верхних дыхательных путей Обструктивное ночное апноэ Перегиб эндотрахеальной трубки Образование корочек Сопротивление в контурах аппарата ИВЛ	Выпот в плевральную полость Пневмоторакс Ожирение Асцит Увеличение объема живота	Повышенная воздушность легких – эмфизема (в связи с использованием положительного давления в конце выдоха) Альвеолярный отек Инфекция Ателектаз легких Интерстициальное воспаление или отек
Факторы, снижающие нейромышечную регуляцию		
снижение проводимости	**мышечная слабость**	**повышенная нейромышечная передача**
Передозировка препаратами Повреждение ствола головного мозга Бессонница Гипотиреоз Голодание/плохое питание Метаболический алкалоз Миотоническая дистрофия	Нарушение электролитного обмена Плохое питание Миопатия Перерастяжение Кортикостероиды или другие препараты Сепсис	Критическая полинейропатия Нейромышечные блокаторы Аминогликозиды Синдром Гийена-Барре Тяжелая миастения Повреждение диафрагмального нерва Повреждение спинного мозга

Существует мнение клиницистов о том, что принятие решения о прекращении ИВЛ должно быть основано на состоянии пациента, протоколе лечения, длительности проведения ИВЛ, наличии осложнений и стоимости пребывания в блоке интенсивной терапии [6]. Относительно этой точки зрения последние исследования показали, что использование компьютерной системы ИВЛ способно сократить продолжительность отключения от аппарата искусственного дыхания [52]. Эта система основана на опыте анестезиологов, направлена на проведение ИВЛ с поддержанием необходимого давления с или без PEEP. Она способна распознавать клинические данные и корректировать механическую поддержку интубированных пациентов и больных с трахеостомой. Эта система позволяет постепенно снижать ее уровень в зависимости от ритма дыхания пациента и его возможности спонтанно дышать, что оценивается автоматически (длительное

Mech_Vent.qxd 30.09.2008 16:26 Page 36

Таблица 2. Связь между длительностью механической вентиляции и критической нейромиопатией

Исследование	Группа	Диагноз	Общая длительность ИВЛ		Значение, p
			CIP-CIM	контроль	
Leijten JAMA, 1995	Астма ИВЛ ≥ 7 дней	Электронейромиография (ENMG): CIP	25,0 (8,0-109,0)	20,0 (8,0-49,0)	0,03
Thiele Eur J CT Sur, 1997	Кардиохирургия ИВЛ ≥ 7 дней	ENMG: CIP	50,0 ± 28,0	7,0 ± 13,0	< 0,01
Thiele ThC Sur, 2000	Кардиохирургия ИВЛ ≥ 3 дней	ENMG: CIP	32,1 ± 8,5	12,3 ± 5,6	< 0,05
Garnacho-M ICM, 2001	Сепсис ИВЛ ≥ 10 дней	ENMG: CIP	32,3 ± 21,1	18,5 ± 5,8	0,002
Drushky ICM, 2001	Инсульт ИВЛ ≥ 4 дней	ENMG: CIP	15,0 (5,5)	8,0 (5,0)	0,005
De Jonghe JAMA, 2002	ИВЛ ≥ 7 дней пробуждение	Клиническая слабость	34,8 ± 37,3	18,4 ± 19,6	< 0,001
Garnacho-M ICM, 2001	Сепсис ИВЛ ≥ 7 дней	ENMG: CIP	34,0 (12,0-99,0)	14,0 (7,0-44,0)	< 0,001
Amaya-Vil. ICM, 2005	Хронические обструктивные заболевания легких	ENMG: CIM	15,4 (9,2)	5,7 (3,9)	< 0,006

измерение частоты дыхания, дыхательного объема [ДО] и конечного объема CO_2). Преимущество этой системы состоит в возможности продолжительно адаптироваться к потребностям, тем самым обеспечивая улучшение состояния и взаимодействие пациента с аппаратом искусственного дыхания [53]. Данный метод позволяет, с одной стороны, сократить затраты на проведение механической вентиляции, с другой – позитивно влияет на состояние больного. Известно соотношение между продолжительностью механической вентиляции легких и выживаемостью [55, 56].

Пример протокола отключения от аппарата ИВЛ

Оценка клинического состояния больного, находящегося в блоке интенсивной терапии, проводится ежедневно. Отключение от аппарата ИВЛ можно начинать, если:

- Причина дыхательной недостаточности устранена или будет устранена, $SaO_2 \geq 90\%$, $FiO_2 \leq 0{,}40$ и PEEP ≤ 5 см водн. ст.
- Стабильность гемодинамики (АД > 90 и < 160 мм рт. ст., ЧСС < 125 и > 60 в минуту, отсутствие аритмий).
- Температура тела < 38 °С.
- Гемоглобин ≥ 8 г/дл.
- Отсутствие нарушений электролитного баланса.
- Пациент реагирует на простые команды и не требует введения высоких доз седативных препаратов.
- Неврологические пациенты с внутричерепным давлением < 20 мм рт. ст., по шкале Глазго > 8 баллов, церебральное перфузионное давление > 60 мм рт. ст.

Если состояние больного отвечает всем вышеперечисленным критериям, можно переводить его на спонтанное дыхание с Т-образным тройником или на режим вентиляции с заданным давлением (PSV) (поддерживающее давление – 7 см водн. ст., PEEP ≤ 5 см водн. ст.) в течение 30-120 минут.

Следующие критерии указывают на несостоятельность спонтанного дыхания:

- ЧДД > 35 в минуту с клиническими признаками недостаточности (АД < 90 или > 160 мм рт. ст., ЧСС ≥ 140 в минуту), повышение показателей на 25%, острая аритмия, потеря сознания, острое состояние тревоги, возбуждение.
- Гипоксия, с PaO_2 < 60 мм рт. ст., с $O_2 \leq 4$ л/мин.
- Ацидоз, pH ≤ 7,3.

Протоколы по прекращению ИВЛ: необходимы ли они?

Протокол о прекращении ИВЛ – это алгоритм запланированных действий, которые проводятся при определенных параметрах пациента. Согласно протоколу, анестезиолог в утреннее время делает попытки перевести пациента на спонтанное дыхание или переводит на дыхание с минимальной механической поддержкой, при этом оценивает и собирает данные о его состоянии. Затем следует период отдыха, который может перейти в начальный период отключения от аппарата ИВЛ. Команда обычно состоит из анестезиолога, медсестры и терапевта [8, 57, 58]. Согласно данным нескольких исследований, которые проводились с 1996 г., соблюдение протокола уменьшает время отключения от аппарата, а также положительно влияет на состояние пациента. Последние литературные обзоры и статьи критикуют некоторые аспекты этих протоколов [63, 65]. Например, то, что врач должен сопоставить действия протокола, личный опыт и состояние конкретного пациента [65].

При данном состоянии отключение от аппарата ИВЛ будет проводиться с минимальным поддерживающим давлением, с ЧДД от 25 до 30 в минуту и изменениями клинического состояния. Поддерживающее давление будет снижено, насколько это возможно в соответствии с состоянием пациента (PEEP ≤ 5 см водн. ст.). Если состояние позволяет, можно еще раз провести попытку отключения от аппарата ИВЛ. Экстубацию следует проводить согласно шкалам Коплина и Кемиса.

Шкала Коплина и Кемиса

Спонтанный кашель (пробуждение пациента) или кашель при отсасывании слизи (модифицировано Кемисом):
0 – кашля нет;
1 – едва слышный кашель;
2 – хорошо слышный кашель;
3 – тяжелый кашель.
Для экстубации количество баллов ≥ 2

Частота отсасывания (при наличии обильной мокроты) в течение последних 4 часов (модифицировано Коплином):
0 – отсутствие отсасывания;
1 – 1 отсасывание;
2 – 2 отсасывания;
3 – 3 отсасывания и более.
Для экстубации количество баллов ≤ 2

Mech_Vent.qxd 30.09.2008 16:26 Page 37

Подходы

Существует два противоположных подхода к принятию решения об отключении от аппарата искусственного дыхания:

1. Консервативный (при полном выздоровлении). Отключение от аппарата ИВЛ проводится, когда все физиологические параметры, которые были изменены во время болезни, пришли в норму. Существует множество разнообразных показателей, которые следует оценить перед отключением от аппарата ИВЛ. Прекращение ИВЛ проводится постепенно, с уменьшением механической поддержки в течение нескольких часов или дней для избежания резкого ухудшения состояния пациента (менее стрессовый подход) [58, 66].

2. Агрессивный. Отключается ИВЛ и пациент начинает самостоятельно (спонтанно) дышать. При ухудшении состояния проводится повторная интубация, однако существуют разные понятия об ухудшении состояния. При этом подходе любая задержка отключения от аппарата ИВЛ с момента, когда пациент может дышать самостоятельно, может вызвать разные осложнения [66, 67].

В настоящее время не существует четких определений, когда нужно использовать тот или другой подход, хотя широко распространенным считается подход с быстрым отключением от аппарата ИВЛ и прекращением седации, что значительно снижает вероятность развития осложнений, сокращает время пребывания в блоке интенсивной терапии и расходы больницы [48].

Методы отключения от аппарата ИВЛ

Можно использовать разные режимы вентиляции легких во время отключения от аппарата ИВЛ. Наиболее часто используются: синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция (SIMV), вентиляция с заданным давлением (PSV), продолжительная вентиляция с положительным давлением (CPAP) и спонтанная вентиляция с тройником.

Синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция

При этом режиме в течение минуты совершается несколько дыхательных движений: спонтанная вентиляция чередуется с механической. Принудительные дыхательные движения могут быть ограничены потоком или давлением. Есть возможность программировать уровень механической поддержки: одно спонтанное дыхательное движение и одно механическое. Первоначально ЧДД равна половине частоты, которая использовалась при контролируемой вентиляции без изменений вдыхаемого потока и ДО. Затем в зависимости от состояния пациента ЧДД постепенно сокращается на 2-4 вдоха в минуту. Экстубация может проводиться, когда пациент клинически стабилен в течение 2 часов с ЧДД 4-5 в минуту. Теоретические преимущества данного режима состоят в том, что существует широкий спектр комбинаций (полная и частичная механическая поддержка и ее отсутствие) для того, чтобы успешно перевести пациента с полной механической вентиляции на спонтанное дыхание [58, 68, 69]. Однако пересмотр этого метода показал, что по сравнению с режимом PSV или при использовании тройника [2, 3] длительность отключения от аппарата ИВЛ значительно больше. Успешность проведения экстубации оценивается в течение 14-21 дня. Одной из проблем данного режима является дополнительная работа при дыхании, что связано с функцией клапанных систем, сопротивлением в контурах и работой увлажнителя. Также трудностью является нестабильность синхронизации дыхания между пациентом и аппаратом ИВЛ, с чем связано возрастание дополнительной работы при дыхании (было выяснено после проведения электромиографии диафрагмы) [70, 71].

Вентиляция с заданным давлением

Это режим вентиляции с ограниченным давлением и потоком, при котором в течение всего периода вдоха поддерживается заданное давление. Когда поток вдыхаемого воздуха достигает определенного порога, начинается акт выдоха. Также используется вентиляция с положительным давлением на выдохе в зависимости от состояния пациента. При использовании поддерживающего давления больной, взаимодействуя тем или иным способом с аппаратом ИВЛ, определяет ЧДД, работу при дыхании, ДО в соответствии со своими потребностями и в зависимости от сопротивления дыхательных путей [58, 68, 69]. Данные характеристики требуют хорошей синхронизации между пациентом и аппаратом ИВЛ [58]. Режим вентиляции с заданным давлением значительно уменьшает работу при дыхании, что вследствие уменьшает потребление кислорода дыхательными мышцами при отключении аппарата ИВЛ и повышает эффективность спонтанного дыхания [72]. Это связано с тем, что поддерживающее давление снижает работу при дыхании, создавая достаточный поток кислорода, и дополнительную работу, связанную с сопротивлением эндотрахеальной трубки, клапана вдоха и контура вентиляции [73, 74]. Изначально устанавливается уровень поддерживающего давления, при котором пациент чувствует себя комфортно. Согласно клиническим данным, наиболее оптимальный уровень поддерживающего давления создается при ЧДД 25-30 в минуту [2, 3]. При PSV уровень поддерживающего давления снижают на 2-4 см водн. ст. в зависимости от состояния пациента. Для того чтобы провести экстубацию без промежуточных этапов (Т-образный тройник), следует достигнуть уровня поддерживающего давления ≤ 8 см водн. ст. или при использовании PEEP ≤ 5 см вод. ст. [58]. Анализ преимуществ данного режима вентиляции показал, что его эффективность практически соответствует эффективности использования тройника во время отключения от аппарата ИВЛ и пребывания в блоке интенсивной терапии даже у самых тяжелых пациентов (с хроническими обструктивными заболеваниями легких) [60]. Данные всех исследований показывают, что использование синхронизированной принудительной перемежающейся вентиляции имеет наименьший потенциал.

Продолжительная вентиляция с положительным давлением

При данном режиме в конце фазы выдоха присутствует постоянное положительное давление, что стимулирует спонтанное дыхание. Данный метод снижает работу легких при дыхании и полностью синхронизирует дыхание больного и аппарата ИВЛ [76, 78]. Этот режим обычно используют для отключения от аппарата ИВЛ пациентов с заболеваниями сердца и с хроническими обструктивными заболеваниями легких. В данный момент очень мало научных данных о более физиологичных методах [79].

Mech_Vent.qxd 30.09.2008 16:26 Page 38

Спонтанное дыхание с помощью Т-образного тройника

Данный режим позволяет чередовать периоды дыхательных усилий и периоды отдыха. Система обладает низким сопротивлением потоку воздуха, а также за счет того, что нет клапанов и контуров, отсутствует дополнительная работа при дыхании [58]. С помощью этой системы проверяют возможность пациента дышать самостоятельно [80].

Показатели при отключении аппарата ИВЛ

При отключении от аппарата ИВЛ следует оценить показатели оксигенации, газообмена, работы при дыхании. Кроме их прогностической ценности, они должны обладать двумя основными качествами: простотой измерения (возможность измерения у постели больного) и высокой их воспроизводимостью, которую снижают некоторые датчики. Аппарат ИВЛ измеряет минутный объем, максимальное давление и отрицательное усилие на вдохе, давление в ротовой полости за 100 мс от начала вдоха, статический комплайенс. ЧДД, оксигенация, ДО, соотношение ЧДД и ДО измеряют в короткий период спонтанного дыхания (табл. 3).

Таблица 3. Показатели для отключения от аппарата ИВЛ

Параметр	Исследование, №	Пороговые значения	Коэффициент вероятности
показатели вентиляции			
Минутная вентиляция	20	10-15 л/мин	0,81-2,37
Отрицательное усилие на вдохе	10	20-30 см водн. ст.	0,23-2,45
Максимальное давление на вдохе	16	15-30 см водн. ст.	0,98-3,01
Давление в ротовой полости/ максимальное давление на вдохе	4	0,3	2,14-25,3
Баллы по CROP*	2	13	1,05-19,74
измерения в короткий период спонтанного дыхания			
ЧДД	24	30-38/мин	1,00-3,89
ДО	18	325-408 мл (4-6 мл/кг)	0,71-3,83
ЧДД/ДО	20	60-105/л	0,84-4,67

Примечание: *CROP – показатель, который включает в себя ЧДД, оксигенацию, давление и изменение объема легких.

Несмотря на сложность разных прогностических показателей, соотношение ЧДД/ДО является наиболее точным и простым в использовании [81, 83]. Если возникает несоответствие между работой при дыхании и мышечной активностью, дыхание становится учащенным, но поверхностным. Такой тип дыхания, часто возникающий при неудачно проведенном отключении от аппарата ИВЛ, может появиться из-за следующих факторов: беспокойство, женский пол, неподходящий диаметр эндотрахеальной трубки, наличие сепсиса или пневмонии, пожилой возраст, положение больного, предшествующие заболевания дыхательных путей. В некоторых исследованиях учитывались другие прогностические показатели: отличия между группами пациентов, преобладание успешного отключения от аппарата ИВЛ, продолжительность механической вентиляции перед отключением аппарата ИВЛ, показатели успешного и неуспешного отключения от аппарата ИВЛ, методы по измерению и пороговые значения, которые также были связаны с соотношением ЧДД/ДО (наиболее простой в измерении и не зависящий от усилий пациента показатель). Несколько раз пересматривалось время, требуемое для точной оценки ЧДД/ДО. До сих пор существуют противоречивые мнения по поводу практичности данного показателя. Перед проведением экстубации или при уменьшении механической поддержки необходимо в первые 30 или 60 минут провести оценку этого показателя. Становится очевидным, что если при отключении аппарата ИВЛ необходимые показатели отрицательные, это не может служить поводом для отсрочки экстубации, тем более, если ее проведение требуется по клиническим показаниям. Необходимо, чтобы врачи знали пороговые значения этих показателей и могли их использовать в каждом конкретном случае [81, 83].

Роль неинвазивной механической вентиляции

Длительная эндотрахеальная интубация, а также длительная инвазивная механическая вентиляция могут стать причиной развития некоторых осложнений, которые влияют на прогноз пациента [31, 41, 49, 50].

Из этого следует вывод, что, с одной стороны, врачи должны избегать интубации, а с другой – уменьшить продолжительность инвазивной механической вентиляции, если это возможно. Особое внимание следует уделить пациентам, у которых отключение от аппарата ИВЛ сопряжено с определенными трудностями (например, при хронических обструктивных заболеваниях легких). Последние исследования показали, что использование неинвазивной механической вентиляции у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) равносильно инвазивным методикам, она снижает работу диафрагмы и улучшает газообмен (можно использовать как альтернативу интубации) [84]. Кроме того, что неинвазивная механическая вентиляция легких помогает избежать проведения интубации, она также значительно укорачивает время течения осложнений (нозокомиальная пневмония, септический шок и т. д.), снижает длительность нахождения на ИВЛ, уменьшает время пребывания в блоке интенсивной терапии, снижает уровень смертности [85, 86]. Но также существует опасность развития дыхательной недостаточности в постэкстубационном периоде среди пациентов, которым проводилась неинвазивная механическая вентиляция (кроме пациентов с обструктивными заболеваниями легких) [87].

Оценивая все факты за и против использования неинвазивной ИВЛ, мы рекомендуем применять ее у пациентов с ХОЗЛ, а также с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Однако ее нельзя использовать (или использовать ограничено) у других пациентов [84, 88].

Роль трахеостомии

Трахеостомия – это врачебная манипуляция, которая проводится пациентам, нуждающимся в длительной механической вентиляции, или при трудностях с отключением аппарата ИВЛ. Цель – уменьшить сопротивление дыхательных путей и мертвое пространство, создаваемое эндотрахеальной трубкой, улучшить самочувствие больного. Трахеостомия также позволяет проводить энтеральное питание и удалять эндотрахеальную трубку, которая является раздражителем для ротовой полости и глотки [89, 91]. В среднем трахеостомию проводят 10% пациентов в отделении интенсивной терапии [92].

Mech_Vent.qxd 30.09.2008 16:26 Page 39

Большинство споров вызывает вопрос о раннем проведении трахеостомии с учетом клинической картины [93, 94].

Что касается самой процедуры, то чрескожный метод уже заменил хирургические манипуляции [95]. Для того чтобы уменьшить вероятность развития осложнений, следует четко выбрать необходимый метод с учетом клинической картины и опыта врача [95, 96].

Роль реабилитации

Реабилитация в блоке интенсивной терапии – это многофункциональная терапевтическая программа, которая направлена на улучшение физического состояния и восстановление нормальных жизненных функций [97]. В реабилитационную бригаду должны входить: врач-реаниматолог, пульмонолог (как консультант), физиотерапевт, квалифицированная медсестра, психолог, фармацевт, нутрициолог, социальный работник и кто-то из членов семьи больного. Данная организация процесса позволяет планировать терапевтические мероприятия (терапевтические протоколы), которые влияют на физиологические величины. Терапевтический подход может варьировать от простой пассивной мобилизации до управления параметрами и режимами вентиляции для успешного отключения от аппарата ИВЛ [59, 98].

Целью реабилитации критических пациентов является обеспечение минимальной зависимости от ИВЛ, предотвращение длительной обездвиженности, обеспечение необходимых физических нагрузок [98].

Было проведено недостаточно рандомизированных контролируемых исследований по организации реабилитации у пациентов в критическом состоянии, однако широко известно, что проведение реабилитации пациентов, которые длительное время пребывают в блоке интенсивной терапии, очень важно.

Заключение

Каждый пациент, которому была проведена интубация, должен ежедневно осматриваться врачами блока интенсивной терапии. Врач-анестезиолог должен оценивать возможность прекращения или уменьшения времени проведения ИВЛ, использования седативных препаратов и сокращения времени пребывания в блоке интенсивной терапии [58]. Попытки отключения пациента от аппарата ИВЛ должны проводиться с помощью тройника или вентиляции с заданным давлением (поддерживающее давление 7-8 см водн. ст. ± PEEP ≥ 4 см водн. ст.) и длиться от 30 до 120 минут [24]. Использование протоколов и показателей отключения пациента от аппарата ИВЛ должно помочь в принятии решения для прекращения ИВЛ. Отключение от аппарата ИВЛ действительно является ответственным моментом, когда врач-анестезиолог использует все свои знания для улучшения состояния больного и его дальнейшего прогноза [6, 65, 81, 83].

Литература

1. Slutsky A.S. Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference // Chest. – 1993. – Vol. 104. – P. 1833-1859.
2. Esteban A., Frutos F., Tobin M.J., Alia I., Solsona J.F., Vallverdu I. et al. A comparison of four methods of weaning patient from mechanical ventilation // N Engl J Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 345-350.
3. Brochard L., Rauss A., Benito S., Conti G., Mancebo J., Rekik N. et al. Comparison of three methods of gradual withdraw al from ventilatory support during weaning from mechanicalventilation // Am J Respir Crit Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 896-903.
4. Alia I., Esteban A. Weaning from mechanical ventilation // CritCare Med. – 2000. – Vol. 4. – P. 72-80.
5. Esteban A., Alia I., Gordo F., Fernandez R., Solsona J.F., Vallverdu I. et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or Pressure Support Ventilation // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol. 156. – P. 459-465.
6. Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P., Burke H.L., Smith A.C., Kelly P.T. et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1864-1869.
7. Esteban A., Alia I., Tobin M.J., Gil A., Gordo F., Vallverdu I. et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation // Am J Respir Crit Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 512-518.
8. A Collective Task Force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Evidence based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. Section I: Guidelines // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 375-395.
9. Vallverdu I., Calaf N., Subirana M., Net A., Benito S., Mancebo J. Clinical characteristics, respiratory functional parameters and outcome of a two hour T-piece trial of patients weaning from mechanical ventilation // Am J Respir Crit Care Med. – 1999. – Vol. 158. – P. 1855-1862.
10. Epstein S.K. How common is post extubation respiratory failure and unplanned extubation and what are its consequences / Proceedings of the International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. – 2005. – April 28-29. – Budapest, Hungary.
11. Esteban A., Frutos-Vrvar F., Ferguson N.D., Arabi Y., Apezteguia C., Gonzalez M. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2452-2460.
12. Epstein S.K. Endotracheal extubationn // Respir Care Clin N Am. – 2000. – Vol. 6. – P. 321-360.
13. Epstein S.K. Extubation // Respir Care. – 2002. – Vol. 47. – P. 483-492.
14. Epstein S.K. Decision to extubate // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 535-546.
15. Rady M.Y., Ryan T. Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery // CritCare Med. – 1999. – Vol. 27. – P. 340-347.
16. Daley B.J., Garcia-Perez F., Ross S.E. Reintubation as an outcome predictor in trauma patients // Chest. – 1996. – Vol. 110. – P. 1577-1580.
17. Demling R.H., Read T., Lind L.J., Flanagan H.L. Incidence and morbidity of extubation failure in surgical intensive care patients // Crit Care Med. – 1988. – Vol. 16. – P. 573-577.
18. Engoren M., Buderer N.F., Zacharias A., Habib R.H. Variables predicting reintubation after cardiac surgical procedures // Ann ThoracSurg. – 1999. – Vol. 67. – P. 661-665.
19. Miller R.L., Cole R.P. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor // Chest. – 1996. – Vol. 110. – P. 1035-1040.
20. De Bast Y., de Backer D., Moraine J.J., Lemaire M., Vandenborght C., Vincent J.L. The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema // Intensive Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 1267-1272.
21. Jaber S., Chanques G., Matecki S., Ramonatxo M., Vergne C., Souche B. et al. Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 69-74.
22. Sandhu R.S., Pasquale M.D., Miller K., Wasser T.E. Measurement of endotracheal tube cuff leak to predict post-extubation stridor and need for reintubation // J Am Coll Surg. – 2000. – Vol. 190. – P. 682-687.
23. Smina M., Salam A., Khamiees M., Gada P., Amoateng-Adjepong Y., Manthous C.A. Cough peak flows and extubation outcomes // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 262-268.
24. Salam A., Tilluckdharry L., Amoateng-Adjepong Y., Manthous C.A. Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 1334-1339.
25. Epstein S.K., Ciubotaru R.L. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patient failing extubation // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 489-493.

Полный список литературы, включающий 55 пунктов, находится в редакции.

Minerva anastesiologica 2007, 73: 417-427.

Kriminal.qxd 30.09.2008 16:26 Page 40

М.В. Майоров,
Городская поликлиника № 5, г. Харьков

Работа выездного персонала скорой помощи на криминальных происшествиях

Сотрудникам скорой помощи в своей повседневной работе часто приходится встречаться с различными травмами и заболеваниями. Особенно сложна и ответственна работа медицинского персонала при выездах на криминальные происшествия: дорожно-транспортные аварии, отравления, взрывы, нанесение телесных повреждений, самоубийства и др.

Прибыв на место происшествия первыми, медицинские работники сталкиваются с фактами, имеющими важное значение для дальнейшей работы судебно-следственных органов, поэтому они должны проявлять бдительность и уделять внимание всем, казалось бы, незначительным деталям. Известно немало случаев, когда сведения, своевременно сообщенные медицинскими работниками, помогали раскрыть серьезные преступления, найти и обезвредить опасных преступников.

Во время приема вызова диспетчер, кроме подробного адреса, фамилии и других сведений о пострадавшем, при криминальных случаях или подозрении на таковые должен выяснить, кто именно и с какого телефона вызывает скорую помощь, поскольку очень часто вызывающим оказывается свидетель случившегося. Следует записать его фамилию, адрес, место работы для последующей передачи полученных сведений милиции, если это будет необходимо. Весьма полезны магнитофонная запись вызова и использование АОН (автоматического определения номера), имеющихся на многих станциях скорой помощи.

Естественно, дополнительные расспросы не должны задерживать выезд бригады. При поступлении вызова на место происшествия, криминальный характер которого бесспорен, например на место дорожной аварии, диспетчер после передачи вызова бригаде должен сразу же позвонить в милицию и сообщить поступившие на станцию скорой помощи сведения.

По прибытии на место происшествия необходимо после осмотра пострадавшего и оказания ему помощи подробно выяснить обстоятельства случившегося, записать фамилии очевидцев и их адреса. Нередко это играет решающую роль в дальнейшей работе следственных органов, поскольку разыскать очевидцев, покинувших место происшествия до прибытия работников милиции, впоследствии бывает достаточно трудно. Полученные сведения обязательно нужно записать в выездной карте, полагаться на память при этом не следует. Необходимо также отметить где и в каком положении находился пострадавший в момент прибытия бригады (на проезжей части улицы, тротуаре, в подъезде, комнате на полу, постели и т. д.), а также записать номера автомашин или других транспортных средств, участвовавших в дорожно-транспортной аварии. Полученные сведения после оказания помощи пострадавшему нужно сообщить в милицию, отметив в выездной карте, кто из дежурных и в какое время принял сообщение (фамилия, звание или должность).

Медицинскому персоналу иногда бывает трудно быстро получить вышеупомянутые сведения. Тяжесть состояния пострадавшего, напряженная обстановка на месте происшествия, необходимость срочной госпитализации и другие причины часто мешают этим заняться. На наш взгляд, в таких случаях целесообразно разделить обязанности бригады: пока врач и фельдшер (фельдшер и санитар) заняты оказанием помощи пострадавшему, водитель может найти очевидцев, выяснить и записать нужные сведения. Недооценка важности мероприятий по сбору и записи нужных сведений приводит порой к неприятным последствиям. Так, известны случаи, когда пострадавшего увозили с места происшествия, не записав номера сбившей его машины, которую затем долго разыскивали органы ГАИ, или не узнали фамилии человека, доставившего пострадавшего в лечебное учреждение и являвшегося единственным свидетелем происшествия. Необходимо выяснять и записывать эти важнейшие данные также работникам поликлиник, аптек, приемных отделений больниц, куда нередко попутным транспортом доставляют пострадавших.

По прибытии на место происшествия следует помнить, что многие находящиеся там предметы могут в дальнейшем стать объектом судебной экспертизы. Поэтому нельзя трогать или переставлять их, перемещать труп, вытирать пятна и т. д. Если врач не уверен в смерти пострадавшего, он обязан сделать все, чтобы вернуть его к жизни, даже если придется изменить положение некоторых предметов (например, отодвинуть кровать или стол). Если же смерть очевидна, ни в коем случае не следует даже дотрагиваться до трупа.

Kriminal.qxd 30.09.2008 16:26 Page 41

Врач обязан строго контролировать все свои действия и членов медицинской бригады на месте происшествия, быть предельно внимательным, чтобы случайно не уничтожить следы преступления. Так, при снятии повешенного петлю не развязывают, а разрезают. Яды, которые могут быть возле пострадавшего, категорически запрещается нюхать или тем более пробовать. Члены выездной бригады должны остерегаться совершать потенциально опасные для себя действия (спускаться в колодцы, погреба, входить в задымленные и зараженные помещения, участвовать в «разборках» пострадавших и виновников), предоставив это соответствующим специалистам.

Случается, что бригада скорой помощи вынуждена покинуть место происшествия до прибытия работников следственных органов, обычно это связано с необходимостью срочной госпитализации пострадавшего. Однако это не значит, что место происшествия может быть оставлено без надзора. Для его охраны назначается ответственное лицо (представитель домоуправления, администрации предприятия или учреждения, дворник, ответственный квартиросъемщик), в выездной карте записывается фамилия ответственного лица и его должность.

При установлении факта насильственной смерти бригада скорой помощи должна обязательно дождаться приезда оперативной группы милиции. Покинуть место происшествия можно только с разрешения представителя милиции (при этом записывают его звание, должность и фамилию) или, в исключительных случаях, по распоряжению старшего дежурного врача станции скорой помощи (например, если поступает особо срочный вызов, а свободных бригад нет).

Сведения, которые пострадавший сообщает медицинскому персоналу, возможно более точно передают следственным органам. О всех случаях скоропостижной смерти также сообщается органам милиции.

Если у пострадавшего обнаруживают алкогольное опьянение, это обязательно отмечают, при этом описывают основные признаки и ориентировочно определяют его степень. Например: «Изо рта – легкий запах алкоголя, лицо обычной окраски, вполне контактен, на вопросы отвечает правильно» (легкая степень опьянения). Или: «Изо рта – резкий запах алкоголя, лицо гиперемировано, на ногах стоит неуверенно, тахикардия, возбужден, сквернословит» (средняя степень опьянения) и т. д.

Если в результате несчастного случая произошла травматическая ампутация, нужно непременно доставить в лечебное учреждение вместе с больным и ампутированную конечность. Это важно для дальнейшего расследования обстоятельств травмы.

Поводом для вызова скорой помощи может быть и криминальный случай, не требующий госпитализации больного (обычно легкие телесные повреждения). В этих случаях также сообщают в милицию все полученные сведения о происшествии.

Когда бригаду скорой помощи вызывают по поводу изнасилования или попытки к нему, очень внимательно собирают анамнез у пострадавшей, чтобы облегчить предварительный диагноз. Пострадавшую необходимо госпитализировать, поскольку только в условиях гинекологического стационара (кабинета) ее можно тщательно обследовать и принять необходимые меры для предотвращения заражения венерическими болезнями и предупреждения беременности. Работникам скорой помощи ни в коем случае не следует самим проводить гинекологическое обследование при изнасиловании или подозрении на него (как, впрочем, при всех других видах половых преступлений). Потерпевшую и окружающих ее лиц нужно предупредить, чтобы одежду, в которой она находилась в момент насилия, не подвергали чистке или стирке, поскольку на ней могут оказаться важные для расследования следы спермы, крови и др.

Расспрашивая пострадавших, свидетелей, должностных лиц, медицинские работники не должны задавать не вызванные необходимостью и не входящие в их компетенцию вопросы. Во всех случаях следует сохранять выдержку, соблюдать такт, этические и деонтологические принципы, тщательно взвешивать и обдумывать свои вопросы и действия.

Дать готовые «рецепты» на все случаи, конечно, невозможно. Но некоторые положения нужно твердо знать. Так, лица, пытавшиеся совершить самоубийство, подлежат принудительной госпитализации, иногда с помощью милиции (в случае отказа). Работники скорой помощи не имеют права делать какие-либо даже устные заключения о причинах смерти, отравления, травмы, тем более, выдавать письменные справки, свидетельства и т. д.

Бригаду скорой помощи вызывают и судебно-следственные органы (в суд, милицию, прокуратуру, места предварительного заключения и др.) только для оказания медицинской помощи, но отнюдь не для выдачи заключений о состоянии здоровья, вменяемости того или иного лица и т. п. Все копии выездных документов бригад скорой помощи выдает только администрация станции по официальному запросу соответствующих учреждений.

Медицинские работники скорой помощи нередко получают сведения, имеющие криминальное значение. Разглашать такие сведения они не имеют права, к этому их обязывает профессиональный долг. Во всех случаях нужно проявлять сдержанность, поскольку желание «блеснуть осведомленностью» может привести впоследствии к нежелательным результатам.

Выездной персонал скорой помощи обязан помнить, что от поведения, тактики и стиля его работы зависит судьба не только самого пострадавшего, но и многих других лиц.

Литература

1. Апанасенко Б.Г., Чепкий Л.П. Швидка медична допомога. – К.: Вища школа, 1992. – 311 с.

2. Гринев М.В., Ершова И.Н. Справочник врача по скорой и неотложной медицинской помощи. – СПб: 1997. – 431 с.

3. Майоров М.В. Работа персонала скорой помощи на месте происшествия в криминальных случаях // Фельдшер и акушерка. – 1973. – № 1. – С. 34-36.

4. Михайлович В.А. Руководство для врачей скорой помощи. – Ленинград: Медицина, 1989. – 544 с.

5. Никонов В.В. Неотложная скорая медицинская помощь. Руководство для врача. – Харьков: Консум, 1997. – 592 с.

6. Тараканов А.В. Руководство для врачей скорой помощи. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 480 с.

7. Хименко Л.П. Руководство по скорой медицинской помощи. – К.: 1991. – 352 с.

8. Сайт Московской городской станции скорой помощи www: feldsher.ru.

9. http://hospital.playland.ru/article30_article_188_1.phtml.

Digest.qxd 30.09.2008 16:27 Page 42

Язва и прием нестероидных противовоспалительных препаратов

В проводимых клинических испытаниях по профилактике заболеваний продолжают обсуждаться вопросы относительно язвенной болезни.

Целью одного из этих исследований было определение язвенной болезни среди пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Был проведен систематический литературный поиск по базам PubMed, Medline и EMBASE. Проанализированы все доступные опубликованные материалы на английском языке с июня 1987 по июнь 2007 г., которые соответствовали следующим критериям: рандомизированные контролируемые исследования НПВП продолжительностью ≥ 8 недель, окончательный диагноз «язва», подтвержденный эндоскопически. Были рассмотрены 45 публикаций. В 25 из них, в которых данное заболевание описано в наиболее полном объеме, диаметр язвенного дефекта составил ≥ 3 мм. В 5 публикациях были описаны любые дефекты слизистой желудка без четких установленных критериев, в 1 – дефект слизистой составил > 3 мм, в 9 – наблюдались размеры ≥ 5 мм. В 5 публикациях размеры не были уточнены.

Таким образом, пациенты, продолжительно принимающие НПВП, имеют дефект слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки ≥ 3 мм в диаметре, что является доказанным критерием.

Yeomans N.D., Naesdal J., Systematic Review: Ulcer Definition in Icer Prevention Trials. Alimentary Pharmacology & Therapeutics; 04.23.2008.

Сравнение последовательной и стандартной тройной терапии эрадикации *H. pylori*

С целью сравнения результатов 14-дневного последовательного и стандартного режимов тройной терапии эрадикации *H. pylori* с использованием ингибиторов протонной помпы было проведено исследование, в котором уточнялись частота случаев гастрита, влияние курения на эффективность эрадикационных мероприятий, восприимчивость и резистентность при этих режимах.

Пациенты с неязвенной диспепсией и выявленной *H. pylori* были рандомизированы на 2 группы. Перед внесением в списки участникам исследования были проведены эндоскопия с биопсией и дыхательная проба на уреазу. В 1-й группе применялся последовательный режим: в течение первых 7 дней – 40 мг пантопразола и 1 г амоксициллина, в течение последующих 7 дней – 40 мг пантопразола, 500 мг тетрациклина и 500 мг метронидазола. Во 2-й группе применяли 40 мг пантопразола, 1 г амоксициллина и 500 мг кларитромицина (группа РАС) в течение 14 дней. Исчезновение *H. pylori* подтверждалось С-уреазным тестом спустя 6 недель после завершения курса лечения. Лабораторные и инструментальные исследования проводили независимые сотрудники. Пациентов просили сообщать о любых побочных эффектах принимаемых лекарственных средств.

В исследовании были зарегистрированы и равномерно рандомизированы 300 пациентов белой расы: в первую группу вошли 98 мужчин и 52 женщины (средний возраст – 40,2 года), в группу РАС – 86 мужчин и 64 женщины (средний возраст – 41,2 года). Полностью прошли исследование, согласно протоколам, 274 пациента. В группе с последовательным режимом у пациентов, которые прошли рандомизацию (ITT) и принимали препараты по протоколу (PP), показатели эрадикации *H. pylori* составили 72,6 и 80,1% соответственно, в группе РАС – 58 и 63%. Эти показатели были выше в группе с последовательным режимом как в ITT, так и PP подгруппах ($p = 0,01$ и $p = 0,002$ соответственно). Также они были более высокими у некурящих пациентов группы с последовательным режимом (85,8 и 70,5%) и в группе РАС (67,7 и 53,3%), но эти результаты статистически недостоверны при анализе каждой подгруппы отдельно. О различных побочных эффектах сообщили всего 32 пациента (10,7%). Лечение было прекращено у 9 исследуемых: в группе с последовательным режимом – боль в животе (2 пациента), понос (1), боль в груди (1), влагалищный зуд (1); в группе РАС – тошнота/рвота (2), боль в груди (1), онемение (1). Не выявлено существенной разницы между группами в отношении восприимчивости к проводимому лечению и частоте побочных эффектов. Также не обнаружено зависимости от пола, возраста, употребления алкоголя, использования антацидов, наличия фонового гастрита.

Таким образом, при 14-дневном последовательном режиме показатели эрадикации *H. pylori* оказались более высокими по сравнению со стандартной тройной терипией с использованием ингибиторов протонной помпы. Для подтверждения этих результатов необходимы большие двойные слепые контролируемые исследования.

Uygun A., Kadayifci A., Yesilova Z., Safali M., Ilgan S., Karaeren N. Title Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for Helicobacter pylori eradication: A 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. Clin Ther 2008 Mar; 30 (3): 528-534.

Digest.qxd 30.09.2008 16:27 Page 43

АЛЬТАН

Препарат рослинного походження
Протизапальний, репаративний, антимікробний засіб

Показання до застосування

- **Лікування гастритів, незалежно від кислотності**
- **Хронічні гастродуоденіти**
- **Закріплення основного курсу лікування та профілактика загострень виразкових хвороб ШКТ під час осінньо-весняного періоду**

ЦІЛЮЩА СИЛА ПРИРОДИ

- **Відсутність аналогів**
- **Безпечність – мінімум протипоказань**
- **Наявність сертифікатів ISO 9001, ISO 14001**
- **Затверджений наказом МОЗ для лікування гастритів та гастродуоденітів у дітей**

Р.с. № UA/2636/01/01 от 03.02.2005

Україна, 03134, Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23 (консультації); (044) 402-76-36 (збут), www.bhfz.com.ua

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 44

Е.Е. Гончар,
Городская клиническая больница №17, г. Киев

Внебольничная пневмония у взрослых

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) – одни из наиболее распространенных острых патологий, которые являются причиной временной нетрудоспособности. Это довольно широкий спектр патологий: от малосимптомной инфекции слизистой дыхательных путей до тяжелых пневмоний, угрожающих жизни больного. Большинство ИНДП вызываются вирусами, при хорошем иммунитете пациента могут самостоятельно излечиваться и в назначении антибактериальных препаратов в этих случаях нет необходимости. Другое дело, бактериальная инфекция, которая присоединяется к вирусной или самостоятельно вызывает тяжелую патологию, именно с ней ассоциируются пневмонии, диктующие необходимость неотложной антибактериальной терапии.

Определение и классификация пневмоний

Определение «пневмония» включает в себя различные по этиологии, патогенезу и морфологии острые инфекционные (преимущественно бактериальные) заболевания, характеризующиеся очаговым поражением респираторных отделов легких с внутриальвеолярной экссудацией. Поскольку пневмонии считаются острыми инфекционными заболеваниями, то определение «острая» перед диагнозом лишнее, тем более что термин «хроническая пневмония» в настоящее время не применяется.

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ) X пересмотра (1992) из раздела «Пневмония» исключены заболевания неинфекционного происхождения. Это – процессы, вызываемые физическими или химическими факторами, а также имеющие аллергическое (эозинофильная пневмония) или сосудистое происхождение (тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, гранулематоз Вегенера). Также в этот раздел не входят воспалительные процессы в легких, которые вызываются облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы (ку-лихорадка, брюшной тиф, чума, краснуха, грипп и др.) Особенно важно разделять вирусные респираторные инфекции и собственно пневмонии. Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп, безусловно, являются ведущим фактором риска развития воспаления легких, однако морфологические (интерстициальные) изменения, которые вызываются вирусами в легочной ткани, отличаются от бактериальных и, соответственно, подход к лечению этих двух состояний принципиально различен. С этой точки зрения термин «вирусно-бактериальная пневмония» не вполне удачен.

В классификации, которой пользуются во многих странах мира, учитываются условия развития заболевания, особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма больного. Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания.

Виды пневмонии

Внебольничная – приобретенная вне лечебного учреждения, синонимы: домашняя, амбулаторная.
Нозокомиальная – приобретенная в лечебном учреждении, синонимы: госпитальная, внутрибольничная.
Аспирационная.
Пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета (врожденным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, ятрогенной иммуносупрессией).

Наиболее значимо подразделение пневмоний на внебольничные и нозокомиальные, оно не связано с тяжестью течения заболевания, основные критерии их разграничения – условия, в которых развивалась пневмония.

В зависимости от тяжести течения патология делится на легкую, среднетяжелую и тяжелую. Четких критериев между легким и среднетяжелым течением в диагностике и лечении не существует, поэтому они объединены в группу пневмоний с нетяжелым течением. Кроме того, выделяют «малые» и «большие» критерии тяжелого течения. К «малым» относятся: частота дыхания ≥ 30 в 1 мин, нарушение сознания, сатурация кислорода (SaO_2) менее 90%, парциальное давление кислорода (PaO_2) ниже 60 мм рт. ст., систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст., двустороннее или полисегментарное поражение легких, полости распада, плевральный выпот. «Большими» критериями тяжелого течения пневмоний являются: потребность в проведении искусственной

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 45

вентиляции легких (ИВЛ), быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение инфильтрации более 50% в течение двух суток), септический шок, острая почечная недостаточность. При наличии двух «малых» критериев и более или одного «большого» достоверно повышается риск летального исхода и требуется немедленная госпитализация в реанимацию или отделение интенсивной терапии.

Патогенез и этиология

Большинство патогенных микроорганизмов проникают в организм человека через слизистые оболочки. В этом плане дыхательная система (площадь поверхности слизистой составляет около 70 м^2) является важнейшими «входными воротами» для большинства инфекций. Разнообразные защитные механизмы распределены по всему респираторному тракту. Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизмов, так и массивность микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

Основные патогенетические механизмы, способствующие развитию пневмонии

Аспирация секрета ротоглотки.

Вдыхание воздуха, содержащего микроорганизмы.

Гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит, септический тромбофлебит).

Непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Аспирация содержимого ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития пневмонии. Ряд микроорганизмов, например *Streptococcus pneumoniae*, в обычных условиях могут колонизировать ротоглотку, нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильными. Вдыхание секрета ротоглотки – физиологический процесс, который наблюдается практически у половины здоровых лиц преимущественно во время сна. Благодаря кашлевому рефлексу, мукоцилиарному клиренсу, антибактериальной активности альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивается высвобождение (элиминация) инфицированного секрета из нижних отделов и их стерильность.

При повреждении механизмов самоочищения трахеобронхиального дерева, например при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития пневмонии. В отдельных случаях самостоятельными патогенетическими факторами могут быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

Ингаляция микробного аэрозоля встречается реже. Этот механизм играет основную роль при инфицировании нижних дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella spp.* Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеет гематогенное – *Staphulococcus spp.* и прямое распространение возбудителя из очага инфекции.

Из приведенных особенностей патогенеза пневмоний следует, что этиология в большинстве случаев связана с микрофлорой верхних дыхательных путей, возрастом пациента и общим состоянием его здоровья. Из многочисленных микроорганизмов только те, которые обладают повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. Таким типичным возбудителем является *Streptococcus pneumonia*e (в 30-50% случаях заболевания).

Существенное значение в этиологии пневмонии имеют так называемые атипичные микроорганизмы (8-30% случаев заболевания): *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila.*

К редким (3-5%) возбудителям пневмоний относятся: *Haemophilus influenzae, Staphulococcus aureus, Klebsiella pneumophila*, еще реже – другие энтеробактерии.

В некоторых случаях пневмонию может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов). Довольно часто у больных пневмонией выявляется смешанная флора.

Среди других возбудителей пневмоний встречаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус), в действительности они редко вызывают непосредственное поражение респираторных отделов легких.

Из мокроты верхних дыхательных путей могут выделяться микроорганизмы, которые в обычных условиях колонизируют носоглотку, но к развитию бронхолегочного воспаления не приводят и поэтому не имеют этиологической значимости. К таким микроорганизмам относятся: *Streptococcus viridians, Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазанегативные стафилококки, *Enterococcus spp., Neisseria spp., Candida spp.*

У пациентов, которые проходят лечение в терапевтическом отделении по поводу пневмоний, преобладают пневмококки, на долю микоплазмы и хламидий приходится около 25%. Последние нехарактерны для тяжелой пневмонии, которая требует лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии. У этой категории больных чаще выявляют *Legionella spp., Staphulococcus aureus* и грамотрицательные энтеробактерии.

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 46

С практической точки зрения целесообразно выделять группы пациентов с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести заболевания. Между этими группами наблюдаются различия не только в этиологической структуре, но и в прогнозе пневмоний (табл. 1).

Как показывает практика, у большинства больных установить природу инфекции дыхательных путей не удается. Так как лечение должно начинаться сразу после обращения пациента за медицинской помощью, то особое значение приобретает учет соответствующих клинико-анамнестических сведений, облегчающих этиологическую ориентированность врача и обосновывающих тактику антимикробной терапии (табл. 2).

Важно отметить, что тот или иной возбудитель пневмонии может встречаться у пациента любого возраста, исключение составляет *M. pneumoniae* – микоплазменная пневмония, которая практически не диагностируется у лиц пожилого и старческого возраста.

Таблица 1. Группы пациентов с пневмониями и их вероятные возбудители

Группа	Характеристика пациентов	Вероятные возбудители
1-я	Амбулаторные пациенты: нетяжелое течение у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae*
2-я	Амбулаторные пациенты: нетяжелое течение у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующей патологией	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *C. pneumoniae* *S. aureus* *Enterobacteriaceae*
3-я	Госпитализированные пациенты (отделение общего профиля): нетяжелое течение	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *C. pneumoniae* *S. aureus* *Enterobacteriaceae*
4-я	Госпитализированные пациенты (отделение реанимации и интенсивной терапии); тяжелое течение	*S. pneumoniae* *Legionella spp.* *S. aureus* *Enterobacteriaceae*

Таблица 2. Возможные этиологические факторы пневмоний

Возбудитель	Клинические/эпидемиологические признаки, характерные для данного возбудителя
S. pneumoniae	Острое (внезапное) начало заболевания
H. influenzae	Сопутствующий хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, курение
S. aureus	Развитие заболевания в период эпидемии гриппа Рентгенологические признаки деструкции, кавитация легких Тяжелое течение заболевания
Legionella spp.	Недавнее заграничное путешествие Чаще групповые случаи заболевания или эпидемиологические вспышки Инфекция эндемична для стран средиземноморского региона
M. pneumoniae	Преимущественно молодой и средний возраст пациентов Чаще диффузные двусторонние тени в легких
C. pneumoniae	Контакт с декоративной, домашней или дикой птицей Человек, профессионально занятый в птицеводстве, персонал зоомагазинов и др.
Семейство Enterobacteriaceae	Обитатели домов престарелых

Диагностика

Подозрение на пневмонию возникает, когда у больного внезапно появляются лихорадка в сочетании с жалобами на кашель, одышка, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке, а также немотивированная слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам.

Диагностика пневмонии основывается на выявлении общих (слабость, адинамия, снижение аппетита, лихорадка) и локальных респираторных симптомов (кашель, отделение мокроты, одышка, боль в грудной клетке).

Внезапное начало, фебрильная лихорадка, озноб, боли в грудной клетке плеврального характера, лобарная инфильтрация на рентгенограмме характерны для пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae* (нередко при этом удается выделить пневмококк из крови), отчасти при *Legionella spp.,* реже – при других возбудителях. Данная картина абсолютно не типична для *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* инфекций. Такие классические признаки пневмонии (острое начало лихорадки, боль в груди и т. д.) могут отсутствовать, особенно у ослабленных больных и лиц пожилого возраста. Примерно у 25% больных старше 65 лет лихорадки может не быть, а лейкоцитоз регистрируется лишь в 50-70% случаев. При этом клиническая картина представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе.

Информация, которую получают при физикальном обследовании больных пневмонией, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующей патологии. Классическими объективными признаками пневмонии являются укорочение перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление голосового дрожания. Примерно у 20% больных объективные признаки пневмонии могут отличаться от типичных (табл. 3) или отсутствовать вовсе. Таким образом, диагностика пневмонии затруднена тем, что не существует какого-либо специфического клинического признака или комбинации признаков, на которые можно надежно полагаться при подозрении на это заболевание.

Поздняя диагностика и задержка антибактериальной терапии обусловливает худший прогноз: летальность среди больных старше 65 лет достигает 10-25%.

Таблица 3. Объективные признаки пневмоний (Е.Е. Гогин, 1991)

Признаки	Характерные	Фактические (модифицированные)
Перкуторный тон	Укорочен, тупой	Асимметричен, с неравномерным коробочным оттенком
Дыхательные шумы	Бронхиальное дыхание	Локальное ослабление вдоха, резкий характер выдоха
Хрипы	Звучные, мелкопузырчатые, крепитация на вдохе	Очаговые признаки: стойкие или возобновляющиеся после покашливания, влажные, нежные сухие, глухие разнокалиберные, но только над ограниченной зоной
Бронхофония, голосовое дрожание	Усилены	Местно изменены: усилены или ослаблены, неоднородны, асимметричны

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 47

Наиболее важным диагностическим критерием при обследовании пациента с подозрением на пневмонию является рентгенография органов грудной клетки не только в заднепередней проекции, но и в боковой для повышения диагностической информативности. Практически всегда для выявления пневмонии необходимо обнаружение очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании с соответствующей симптоматической картиной поражения органов дыхания. И хотя существует распространенное мнение, что физикальные признаки очаговой инфильтрации в большинстве случаев совпадают с данными рентгенографии, во многочисленных исследованиях показаны невысокая чувствительность и специфичность выслушиваемой инспираторной крепитации и перкуторно определяемого уплотнения легочной ткани в диагностике пневмоний. Ценность рентгенографии органов грудной клетки заключается в самом факте визуализации пневмонической инфильтрации, то есть в верификации диагноза пневмонии при наличии соответствующих клинических признаков, а также в оценке динамики патологического процесса и полноты выздоровления. Изменения на рентгенограмме (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полостей деструкции) соответствуют степени тяжести заболевания и служат своеобразным «проводником» в выборе антибактериальной терапии.

Наиболее частые рентгенологические признаки пневмонии – очаговые или инфильтративные затенения в проекции одного или нескольких сегментов. В некоторых случаях пневмонии могут сопровождаться плевральным выпотом, но он, как правило, ограничен, и осложняет течение пневмонии в 10-25% случаев, поэтому не имеет особого значения в прогнозировании этиологии заболевания.

Иногда рентгенологически выявляют деструктивные процессы на фоне очагово-инфильтративных изменений. Образование полостей деструкции в легких нехарактерно для пневмококковой, микоплазменной и хламидийной пневмоний, а скорее, свидетельствует в пользу стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных возбудителей кишечной группы и анаэробов.

Ретикулонодулярная инфильтрация в базальных сегментах легких свойственна для микоплазменной пневмонии, в 20% случаев микоплазменная пневмония может сопровождаться очагово-сливной инфильтрацией в проекции нескольких сегментов или даже доли.

Существует несколько причин, способных объяснить ложноотрицательные результаты рентгенографии органов грудной клетки у больных пневмонией. К ним относятся: ранняя стадия заболевания (существует мнение, что по аускультативным данным можно распознать пневмонию до появления легочного инфильтрата на рентгенограмме, этот промежуток времени составляет примерно 24 часа); случаи пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovici (carinii)* у ВИЧ-инфицированных больных (у 10-20% с пневмоцистной пневмонией патологические изменения на рентгенограмме отсутствуют).

Иногда возникают диагностические проблемы, связанные с ложноположительными результатами рентгенологического исследования. Это связано с тем, что многие заболевания органов грудной клетки (как инфекционные, так и неинфекционные) сопровождаются развитием изменений на рентгенограмме, которые остаются у пациента на всю жизнь. В таких случаях очень важен рентгенологический архив для дифференциальной диагностики имеющейся патологии. Проведение дополнительных рентгенологических обследований органов грудной клетки (рентгенотомографии, компьютерной томографии) целесообразно проводить для дифференциальной диагностики поражений легких, лимфатических узлов, средостения, при уменьшении объема доли, подозрении на абсцедирование, неэффективности предыдущей антибактериальной терапии.

Клинический анализ крови является стандартным диагностическим исследованием, хотя он не позволяет определить потенциального возбудителя пневмонии. Так, лейкоцитоз выше 10-12 x 10^9/л указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции, лейкопения ниже 3 x 10^9/л или лейкоцитоз выше 25 x 10^9/л – неблагоприятные прогностические признаки.

Таким образом, диагноз пневмонии выставляют при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации и не менее двух следующих клинических признаков:

- острое начало с температурой тела > 38 °С;
- кашель с выделением мокроты;
- физикальные признаки;
- лейкоцитоз (> 10 x 10^9/л) и/или палочкоядерный сдвиг (> 10%).

Несмотря на многообразие инфекций дыхательных путей, все они характеризуются похожими симптомами, например кашель при риносинусите, патология воздухоносных путей при пневмонии (табл. 4).

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто в амбулаторной практике приходится разграничивать вирусные респираторные инфекции и собственно пневмонии, что является непростой задачей.

Таблица 4. Возможные неинфекционные причины симптомов пневмонии

Симптомы	Неинфекционные причины
Кашель	Астма, рак легкого, хронический бронхит, диффузные заболевания легких, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента
Гнойная мокрота	Астма (высокое содержание в мокроте эозинофилов)
Кровохаркание	Инфаркт легкого, рак легкого
Свистящее дыхание	Заболевание воздухоносных путей, рак легкого
Одышка	Заболевание воздухоносных путей, диффузные заболевания легких, сосудистые заболевания легких
Лихорадка	Воспалительные заболевания (например, диффузные заболевания соединительной ткани)
Очагово-инфильтративные изменения в легких (по данным рентгенограммы)	Отек легких, диффузные заболевания легких, рак легкого, инфаркт легкого, легочные геморрагии
Лейкоцитоз	Астма, легочные эозинофилии, прием глюкокортикостероидов

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 48

Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп рассматриваются как ведущие факторы риска воспаления легких. При дифференциальной диагностике этих заболеваний (как и большинства заболеваний органов дыхания) рентгенологически выявляют неспецифические очагово-инфильтративные изменения. При вирусных инфекциях они носят больше интерстициальный характер.

Особого внимания заслуживает дифференциальная диагностика пневмоний с очагово-инфильтративным туберкулезом легких. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в стране по туберкулезу, сегодня актуальны слова Роберта Хэгглина: «Надо поставить за правило – каждый легочной процесс считать туберкулезным до тех пор, пока не будет совершенно точно выявлена принадлежность его к другой группе заболеваний». Также надо помнить о частом несоответствии клинических проявлений (практически отсутствие жалоб) и рентгенологической картины (наличие очагово-инфильтративных изменений) при туберкулезе. В связи с тем, что такая диагностика достаточно сложна, необходима консультация фтизиатра, особенно при затяжном течении заболевания и отсутствии рентгенологической динамики.

Чрезвычайно важно для клинициста (при обследовании больного с медленно разрешающейся пневмонией) исключение злокачественного новообразования. Эндобронхиальная опухоль может полностью или частично вызвать обструкцию дыхательных путей, приводя к развитию так называемой постобструктивной пневмонии. При этом в большинстве случаев рентгенологических признаков ателектаза нет, поскольку воздухосодержащие респираторные отделы заполнены воспалительным экссудатом. У больных с эндобронхиальной опухолью небольших размеров рентгенологические признаки уменьшения объема легочной ткани могут быть выражены в минимальной степени или отсутствовать полностью, поскольку в этих случаях дистальные отделы легкого сохранят адекватную вентиляцию.

Некоторые типы рака легкого манифестируют легочными инфильтратами. Наиболее характерно это для бронхиолоальвеолярного рака (БАР). В каждом третьем случае БАР проявляется в виде лобарной консолидации легочной ткани, причем иногда визуализируется «воздушная бронхограмма», что усиливает убежденность в диагнозе пневмонии (крупозной). При бронхоскопии может отсутствовать эндобронхиальный рост опухолевых масс. Впрочем, браш-биопсия, цитограмма жидкости бронхоальвеолярного лаважа или трансбронхиальная биопсия могут оказаться полезными в диагностике опухолевого процесса.

Лимфома тоже манифестирует преимущественно в виде внутригрудного процесса. Так, например, паренхиматозные легочные поражения встречаются при лимфогранулематозе примерно в каждом десятом случае (реже при неходжкинской лимфоме). Важно подчеркнуть, что практически во всех случаях паренхиматозный процесс сочетан с прикорневой или медиастинальной лимфаденопатией.

У пациентов с риском глубокого венозного тромбоза (при хирургическом вмешательстве, травме, застойной сердечной недостаточности, беременности, употреблении гормональных контрацептивов, варикозной болезни, длительном постельном режиме и т. д.) и развитием очагово-инфильтративных изменений в легких следует исключить тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт легкого.

Вероятность ТЭЛА повышается, если на фоне указанных факторов риска венозного тромбоза внезапно появляются резкие плевральные боли в грудной клетке, одышка, тахипноэ, не находящие другого объяснения, а также кровохарканье. Особое значение в диагностике ТЭЛА имеет визуализация тромба в системе глубоких вен нижних конечностей или нижней полой вены (с помощью рентгеноконтрастной венографии, плетизмографии, дуплексной ультразвуковой диагностики).

В ряде характерных рентгенологических проявлений ТЭЛА, осложненной развитием инфаркта легкого или геморрагиями, фигурирует и очаговая инфильтрация, представленная сегментарными/полисегментарными гомогенными тенями, прилегающими основанием к диафрагме или костальной плевре, а вершиной, обращенной к корню (признак Hampton). Данная рентгенологическая находка обнаруживается в течение от 12 часов до нескольких дней после эмболического эпизода. Часто ТЭЛА осложняется плевритом. Для инфаркта легкого нехарактерны воздушная бронхограмма и образование полостей распада. Исходом инфаркта легкого часто является остаточный пневмоплеврофиброз – так называемый синдром «тающего кубика льда».

Реже в круг дифференциальной диагностики пневмоний включают системные васкулиты: синдром Чарга-Стросс (некротизирующий гранулематозный васкулит, для которого обязательно присутствие аллергических заболеваний – аллергического ринита, бронхиальной астмы, гиперэозинофилии периферической крови); «микроскопический полиартериит», при котором нередко наблюдается многофокусная альвеолярная инфильтрация и практически не встречается полиневрит; синдром Гудпасчера – своеобразная комбинация легочных геморрагий и гломерулонефрита с появлением антител к базальной мембране клубочков почек и альвеол.

В 1-4% случаев у больных системной красной волчанкой развивается волчаночный пневмонит, сопровождающийся такими симптомами, как кашель, одышка, боли в груди, гипоксемия и лихорадка. Заболевание преимущественно распространено среди женщин 20-30 лет, прогрессирующий характер течения и полиорганность поражения (кожа, суставы, почки и др.), обнаружение антинуклеарных антител и антител к ДНК позволяют правильно оценить конкретную клиническую ситуацию.

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией развивается у лиц в возрасте 60-70 лет. Заболевание характеризуется многонедельным кашлем,

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 49

лихорадкой, одышкой, слабостью и многофокусной альвеолярной инфильтрацией. Диагностика заболевания чрезвычайно важна, поскольку большинство больных хорошо отвечают на системную глюкокортикоидную терапию. Для постановки диагноза часто приходится прибегать к открытой или торакоскопической биопсии легкого (специфический признак – своеобразные пробки в просвете дистальных бронхов с распространением на альвеолярные ходы и альвеолы – так называемые тельца Массона).

Хроническая эозинофильная пневмония (синдром Каррингтона) – идиопатическое заболевание, развивающееся преимущественно в среднем возрасте у женщин в два раза чаще, чем у мужчин. Приблизительно у половины пациентов имеются клинико-анамнестические признаки атопии и/или симптомокомплекс бронхиальной астмы. Симптомы заболевания (лихорадка, кашель, одышка, свистящие хрипы, ночное потоотделение, похудение) могут развиваться в течение недель и месяцев, прежде чем поставлен правильный диагноз. Эозинофилия периферической крови встречается у большинства пациентов. Рентгенологическая картина представлена, как правило, билатеральной «пятнистой» инфильтрацией преимущественно в проекции периферических и базальных отделов легких. Для хронической эозинофильной пневмонии характерен быстрый ответ на назначение системных глюкокортикоидов (регресс клинических проявлений заболевания наступает уже через 1-2 дня, а рентгенологическое «выздоровление» – спустя 7-10 дней).

В редких случаях приходится проводить дифференциальный диагноз между пневмонией и токсическими реакциями на прием лекарственных средств. Токсичность, связанная с приемом цитостатиков (например, метотрексата), манифестирует диффузными интерстициальными изменениями в легких и не создает особых проблем в дифференциальной диагностике. Напротив, при приеме амиодарона, наряду с интерстициальными (ретикулонодулярными) диффузными изменениями, могут визуализироваться и локализованные легочные инфильтраты. Отчетливый регресс инфильтративных изменений в легких на фоне отмены препаратов и назначение системных глюкокортикоидов убеждают в правильности высказанного предположения.

Эмпирическая антибактериальная терапия в амбулаторных условиях

Наиболее актуальна для терапевтов амбулаторной сети тактика ведения больных с пневмониями в амбулаторных условиях, поэтому целесообразно остановиться на лечении внебольничных пневмоний.

Серьезный прогноз пневмонии и ассоциация в большинстве случаев с бактериальной инфекцией диктуют необходимость неотложной антибактериальной терапии. Задержка с введением первой дозы антибиотика на 4-8 часов сопровождается ростом летальности. В связи с этим очевидны условия эффективной терапии: точная диагностика заболевания, знание врачом вероятного круга возбудителей, локальной эпидемиологии резистентности, а также основ клинической фармакологии той или иной группы антибиотиков. Именно обоснованная антибактериальная терапия – наиболее эффективный способ ограничения распространенности устойчивости микроорганизмов.

Основные принципы антибактериальной терапии внебольничных пневмоний:

- назначение антибиотиков только в тех случаях, когда имеются доказательства (или обоснованные подозрения) бактериальной инфекции;
- использование различных диагностических подходов с целью исключения необоснованного назначения антибиотиков;
- проводимая терапия должна обеспечить максимально возможное снижение микробной нагрузки или эрадикацию возбудителя;
- применение антибиотиков с оптимальной для достижения эрадикации возбудителя фармакодинамикой;
- при выборе соответствующей антибактериальной терапии учитывать данные локальной антибиотикорезистентности потенциальных возбудителей заболевания;
- стоимость антибактериальной терапии зачастую оказывается несопоставимой с последствиями терапевтической неудачи.

Выбор эмпирической антибактериальной терапии, когда результаты бактериоскопии и посева недоступны или отсутствуют, основывается с учетом степени тяжести заболевания, возраста пациента, непереносимости или нежелательных явлений антибиотиков, особенностей клинического течения, сопутствующих заболеваний и проводимой в комплексе медикаментозной терапии, а также эпидемиологического анамнеза и стоимости препарата.

Определение места лечения пневмонии (на дому, в отделении общего профиля, реанимации, интенсивной терапии) – один из ключевых вопросов. В соответствии с современными подходами к ведению взрослых пациентов с пневмониями значительное их число можно лечить на дому. В этой связи особое значение приобретает определение критериев или показаний к госпитализации. При принятии решения о госпитализации следует учитывать стабильность клинического состояния пациента, его психосоциальный статус, риск смерти и развитие осложнений заболевания, наличие или отсутствие других медицинских проблем.

Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют две группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. В первую группу включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии. Наиболее часто возбудителем пневмонии у таких пациентов являются *S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae* (как правило, у курильщиков), а также респираторные вирусы. В этих случаях адекватный клинический эффект может быть получен при назначении пероральных препаратов. В качестве препарата

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 50

выбора рекомендуются амоксициллин или макролидные антибиотики. Макролидам следует отдавать предпочтение при непереносимости β-лактамов или подозрении на атипичную этиологию заболевания (микоплазма, хламидии). В качестве альтернативных препаратов у этой группы пациентов используют респираторные фторхинолоны.

Во вторую группу входят лица пожилого возраста (60 лет и старше) и/или пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые оказывают влияние на этиологию и являются факторами риска неблагоприятного прогноза при пневмонии: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая почечная и сердечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, дефицит массы тела. Возбудителями пневмонии в этих случаях могут быть *S. pneumoniae* (в том числе антибиотикорезистентные штаммы), *H. influenzae, S. aureus, M. pneumoniae*, также следует учитывать возможность выявления грамотрицательной инфекции рода *Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella spp.)*, особенно у людей пожилого возраста. Необходимо учесть и возможность анаэробной инфекции из несанированной полости рта.

У пациентов этой группы адекватный клинический эффект может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов, в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности, у этих больных возрастает, в качестве препарата выбора назначают амоксициллин/клавуланат или цефалоспорин II поколения (цефуроксим аксетил). Альтернативной терапией может быть применение фторхинолонов III-IV поколения. При невозможности перорального приема препарата назначают парентеральный антибиотик III поколения (лучше цефтриаксон внутримышечно). У пациентов данной категории комбинированную терапию проводят β-лактамами и макролидами в связи с возможной хламидийной этиологией пневмонии. Альтернативной комбинированной терапии β-лактамами и макролидами может быть применение респираторных фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина, гемифлоксацина).

Парентеральные антибиотики при лечении пневмоний в амбулаторных условиях не имеют доказательных преимуществ перед пероральными. Их применяют лишь в единичных случаях, например при невозможности своевременной госпитализации. В подобных клинических ситуациях предпочтение отдают цефтриаксону, возможно его сочетание с макролидами или доксициклином.

Оценка эффективности антибактериальной терапии

Оценку эффективности антибактериальной терапии первого ряда необходимо проводить через 48 часов лечения (повторный осмотр больного или контакт с пациентом по телефону – на второй день лечения).

Основными категориями эффективности в эти сроки следует считать уменьшение выраженности интоксикации и температуры тела больного, отсутствие признаков дыхательной недостаточности. Если в начале лечения у пациента отсутствовали эти проявления, то следует ориентироваться на его общее состояние и показатели общего клинического анализа крови (количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов). Имея положительную динамику данных показателей, продолжают назначенную антибактериальную терапию. Если у пациента сохраняются высокая температура и интоксикация либо прогрессирует симптоматика, то лечение следует считать неэффективным, антибактериальное средство необходимо заменить на антибиотик другого ряда и повторно определить целесообразность госпитализации.

Длительность антибактериальной терапии

У пациентов с легким течением пневмонии антибактериальная терапия может быть завершена после нормализации температуры тела в течение 3-5 дней. В таких случаях длительность лечения продолжается, как правило, 7-10 дней. В случае получения клинических или эпидемиологических данных, которые свидетельствуют о микоплазменной или хламидийной этиологии пневмонии, длительность антибактериальной терапии – 10-14 дней. Если достигнут положительный эффект, то в эти сроки замена антибиотика нецелесообразна.

Критерии эффективности антибактериальной терапии при пневмонии

Температура тела < 37,5 °С.
Отсутствие симптомов интоксикации.
Отсутствие признаков дыхательной недостаточности (частота дыхания < 20 за 1 мин).
Отсутствие гнойной мокроты.
Ооличество лейкоцитов в крови < 10 x 10^9/л.
Отсутствие отрицательной динамики по данным рентгенологического исследования.

Продолжение антибактериальной терапии или ее коррекция при сохранении отдельных клинико-рентгенологических или лабораторных признаков заболевания не всегда целесообразны.

В большинстве случаев симптомы пневмонии исчезают самостоятельно или под влиянием симптоматического лечения. Длительный субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции, а чаще – проявлением постинфекционной астении больного.

Литература

1. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
2. Здоров'я України № 3 (184) Лютий 2008 р., № 6 (187) Березень 2008 р.
3. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Лекции для практикующих врачей / Диагностика и лечение в терапевтической клинике. Актуальные вопросы антимикробной химиотерапии.
4. Синопальников В.И. Внебольничная пневмония: диагностика, дифференциальная диагностика и антибактериальная терапия. – С. 267-282.

Pnevmonia.qxd 30.09.2008 16:27 Page 51

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST

швидкі тести

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, сифілісу, гонореї, хламідіозу та ін.

- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв.)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °С)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

www.pharmasco.com

тести гінекологічної групи | тести для визначення інфекційних захворювань | тести для визначення наркотичних речовин | тести для визначення кардіомаркерів | тести для визначення онкомаркерів | тести для визначення ЗПСШ | Biochimia sanguinis

ТОВ "Фармаско", тел. +38 044 537 08 04
www.pharmasco.com, e-mai: contact@pharmasco.coml

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 7869/2008 від 11.04.2008
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 7870/2008 від 11.04.2008
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 7622/2008 від 28.03.2008
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 568/06 – 300200000 від 13.03.2006

MAC.INF.08.07

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 52

И.Н. Скрыпник,
Высшее государственное учебное учреждение
«Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов

Высокий уровень инфицированности вирусами гепатита во всех странах мира указывает на глобальность проблемы не только в медицинском, но и социальном плане. От заболеваний, связанных с вирусными гепатитами, ежегодно в мире умирают более 2 млн человек.

Хронический вирусный гепатит В

Хронический вирусный гепатит В (HBV) – заболевание, вызванное HBV, которое развивается через 6 месяцев после перенесенной острой инфекции.

Эпидемиология

По данным ВОЗ (2001), вирусом HBV ежегодно первично инфицируются более 50 млн человек. От 5 до 10% случаев острого HBV трансформируются в хронический. HBV-инфекция имеет субклиническую и инапарантную формы заболевания (40-80%), поэтому остается нераспознанной. В мире хронической HBV-инфекцией страдают 350-450 млн человек.

Критерий оценки распространенности хронического HBV – частота выявления поверхностного антигена вируса (HBsAg) среди доноров крови. Показатели носительства до 2% – относительно благоприятные, 2-7% – средней интенсивности, 15-20% – с высоким уровнем циркуляции вируса в популяции.

Пути передачи HBV. У инфицированных лиц HBV находят в крови, слюне, потовой и слезной жидкости, грудном молоке и сперме.

Основные пути передачи HBV: перинатальный, горизонтальный, половой, трансфузии инфицированной крови и ее препаратов, использование нестерильных шприцов и иголок.

Этиология

Вирус HBV (ДНК-содержащий гепаднавирус) – двуспиральная ДНК (d = 42-45 нм) сферической формы, покрытая оболочкой.

В состав генома входят четыре гена, кодирующие белки вируса:

- поверхностный ген, кодирующий три формы HBsAg;
- ген precore/core, кодирующий HBcAg и HBeAg;
- ген X, кодирующий X (трансактиваторный) белок, способствующий образованию ДНК-вируса;
- ген полимеразы, кодирующий ДНК-полимеразу вируса.

Идентифицировано семь генотипов HBV: A, B, C, D, E, F, G, частота встречаемости которых различна в разных регионах мира.

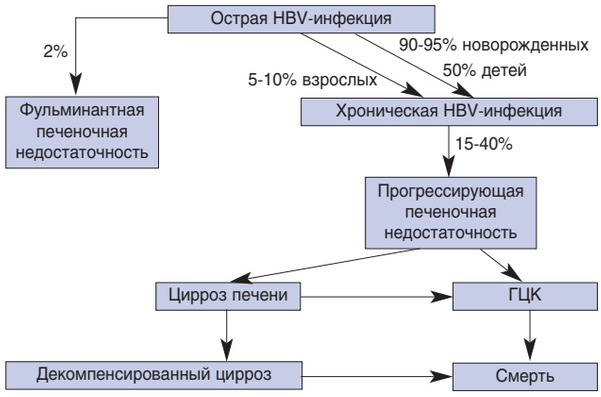

Рис. 1. Спектр HBV-инфекции

Патогенез

Ключевой этап репликации HBV – обратная транскрипция, определяющая способность ДНК HBV интегрироваться в геном клеток хозяина, что сопровождается их повреждением и может активировать онкогены с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Маркеры активной репликации: в сыворотке крови – ДНК HBV, HBeAg, частицы Дейна, ДНК-полимераза, анти-HBcAg IgM; в ткани печени – ДНК HBV и HBcAg.

Непосредственное цитотоксическое действие HBV на клетки печени отсутствует, ее поражение объясняется нарушениями в иммунной системе.

Процесс взаимодействия вируса с клеткой проходит по двум типам: инфекционному (репликативному) и интегративному.

Хроническая HBV-инфекция развивается в случаях, когда иммунной системе не удается добиться элиминации вируса в течение 6 месяцев после острой инфекции (рис. 1).

Варианты хронической HBV-инфекции

Хроническое носительство HBV
HBV
- с высоким уровнем репликации вируса (дикий штамм, precore-мутантный штамм)
- с высоким уровнем репликации вируса (дикий штамм, precore-штамм)

HBV-цирроз печени
ГЦК

МКБ-10
B18. Хронический вирусный гепатит
B18.0. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом
B18.1. Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 53

Вероятность развития хронической инфекции зависит от возраста больных: инфицированы 90-95% новорожденных, 50% детей, 5-10% взрослых.

Первые признаки поражения печени могут появиться через 15-25 лет после инфицирования HBV.

Клиническая картина

Выделяют два варианта HBV-инфекции: с высокой и низкой репликативной активностью вируса. Основной критерий разделения вариантов хронического HBV – определение HBeAg (в случаях дикого штамма).

HBeAg-позитивный хронический HBV:

• существенная активность воспалительно-некротического процесса в печени;

• высокая концентрация ДНК HBV (> 105 копий/мл);

• наличие в крови HBeAg;

• высокая активность трансаминаз;

• в динамике лечения – сероконверсия – появление анти-HBeAg и исчезновение HBeAg (часто сопровождается цитолитическим кризом), нормализация активности трансаминаз.

HBeAg-негативный хронический HBV:

• наличие HBsAg;

• отсутствие HBeAg при наличии анти-HBeAg;

• концентрация вируса > 105 копий/мл или наличие ДНК HBV (по методу молекулярной гибридизации);

• аланинаминотрансфераза (АЛТ) в 1,5 раза выше нормы;

• наличие гистологических признаков воспалительного процесса в печени;

• значительные колебания уровня виремии и трансаминаз;

• чередование периодов активности патологического процесса и клинико-биохимической ремиссии заболевания;

• обострения протекают агрессивно, с развитием цирротических изменений в печени;

• клиническое течение подобно острому HBV.

Следует помнить, что:

1. Вирусная нагрузка практически не влияет на выраженность цитолитического синдрома.

2. HBeAg-негативный гепатит в большинстве случаев протекает доброкачественно и представляет собой фазу носительства хронической HBV-инфекции.

3. При достоверном HBeAg-негативном гепатите течение заболевания агрессивное, сопровождается яркой клинической симптоматикой и высокой степенью гистологической активности.

Носительство HBsAg и иммунологических «следов» перенесенной острой HBV-инфекции определяется у 15-20% населения и более стран СНГ.

Носительство HBsAg – репликативная форма инфекции с минимальной концентрацией вируса и практически незначительной реакцией печени. Прогноз благоприятный, однако в некоторых случаях наблюдается реактивация инфекции. Терапия интерфероном (IFN) при этом не показана.

Диагностические критерии носительства HBsAg:

• наличие в сыворотке крови HBsAg > 6 месяцев;

• отсутствие HBeAg и наличие анти-HBeAg;

• наличие ДНК HBV в сыворотке крови в концентрации < 105 копий/мл;

• нормальный уровень активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ);

• отсутствие гистологических изменений (по данным биопсии печени).

Наличие в сыворотке крови HBsAg-носителей ДНК HBV, определенных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), не подтверждает хронический HBV, тем более не является показанием для назначения противовирусной терапии без учета концентрации вируса и данных биопсии печени.

HBsAg-носители – больные, у которых в сыворотке крови методами гибридизации вирус не обнаруживается, а при использовании амплификационных методов ДНК вирус определяется в концентрации < 10^5 копий/мл.

Хронический HBV у большинства пациентов в начале заболевания характеризуется малосимптомным течением. На первый план выступают проявления астенического синдрома (слабость, быстрая утомляемость, особенно во второй половине дня, ухудшение общего самочувствия, головная боль). Постепенно возрастает интенсивность проявлений астеноневротического синдрома (снижается толерантность к обычным физическим нагрузкам, слабость наблюдается с самого утра, непродуктивный отдых ночью, эмоциональная неуравновешенность, раздражительность). Присоединяются диспепсические расстройства (нарушается аппетит, возникают плохая переносимость жирной и жареной пищи, алкоголя, ощущение горечи и сухости во рту, тошнота, ощущение тяжести в эпигастральной области). Возможны аллергические проявления, артралгии и миалгии.

Важный критерий активности процесса – длительный субфебрилитет. При объективном обследовании определяются:

• гепатомегалия (печень плотная, с ровной поверхностью, при пальпации безболезненная);

• спленомегалия (у 30-40% больных);

• желтуха на поздних стадиях заболевания (у 15-20%) в виде субиктеричности склер и кожи;

• наличие сосудистых звездочек, пальмарной эритемы, очаговые нарушения пигментации (у больных с высокой репликативной активностью вируса);

• возможны анемия и лейкопения;

• иногда кожно-геморрагический синдром (петехиальные высыпания, легкость возникновения синяков в местах поражений);

• транзиторные носовые кровотечения и кровотечения из десен.

Мероприятия, предупреждающие реактивацию вирусной инфекции: алкогольная абстиненция, исключение гепатотоксических и иммунодепрессивных лечебных средств, предупреждение резких переохлаждений и заболеваний вирусной этиологии.

Диагностика

1. Серологические методы диагностики HBV-инфекции (маркеры) представлены в таблице 1.

2. Интенсивность виремии оценивается по числу копий в сыворотке крови (генокопий/мл): очень низкая – < 10^3; низкая – 10^3-10^6; умеренная – 10^6-10^8; высокая – > 10^8. Очень низкая степень виремии определяется только при помощи ПЦР.

3. Биохимический анализ крови. АЛТ – фермент, поступающий в кровь при разрушении инфицированных гепатоцитов, отражающий некротические и воспалительные изменения в печени. Нормализация активности АЛТ – цель противовирусной терапии.

4. Биопсия печени позволяет с большей точностью и чувствительностью оценить состояние печени, чем сывороточные уровни АЛТ.

5. Клиническое обследование.

6. Ультрасонографическое исследование печени.

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 54

Таблица 1. Серологические маркеры HBV и их интерпретация

Стадия инфекции	Антигены и антитела					
	HBsAg	анти-HBs	анти-HBc		HBeAg	анти-HBe
Поздний инкубационный период HBV	+	-	IgG	IgM	+/-	-
Острый HBV	+	-	+	+	+	-
HBsAg-негативный острый HBV	-	-	+	+	-	-
Носительство HBsAg	+	-	+++	+/-	-	-
Хронический HBV	+	-	+++	+/-	+	-
Недавно перенесенный острый HBV	-	++	++	+/-	-	+
Давно перенесенный HBV	-	+/-	+/-	-	-	-
Вакцинация против HBV	-	++	-	-	-	-

Лечение

Цель лечения – предотвратить прогрессирование заболевания в цирроз печени (ЦП) и ГЦК.

Тактика ведения больных при HBeAg-позитивном хроническом HBV:

1. Повышенный уровень АЛТ и вирусная нагрузка > 10^5 копий/мл или 20 тыс. МЕ/мл – назначают противовирусную терапию.

2. Нормальный уровень АЛТ и вирусная нагрузка > 10^5 копий/мл или 20 тыс. МЕ/мл – показана биопсия печени для выявления признаков активности хронического HBV и фиброза. Лечение проводят при наличии 2-й стадии фиброза независимо от уровня АЛТ.

3. Нормальный уровень АЛТ и низкая вирусная нагрузка < 10^5 копий/мл или 20 тыс. МЕ/мл – мониторинг показателей каждые 6-12 месяцев с обязательным исследованием α-фетопротеина и ультрасонография органов брюшной полости для исключения формирования ГЦК.

Тактика ведения больных при HBeAg-негативном хроническом HBV:

1. Уровень АЛТ в 2 раза выше нормы и вирусная нагрузка > 10^5 копий/мл или 20 тыс. МЕ/мл – противовирусная терапия.

2. Нормальный уровень АЛТ и низкая вирусная нагрузка < 10^5 копий/мл или 20 тыс. МЕ/мл – показаны наблюдение за больными и проведение биопсии. Лечение осуществляется при наличии значимых гистологических признаков поражения печени (воспаление, некроз, фиброз).

Наиболее надежные критерии репликативной активности – выявление в крови высокого уровня ДНК HBV (> 200 нг/л), в биоптатах печени – HBcAg.

Противовирусная терапия:

1. IFN:

• рекомбинантные: IFN-α-2a, IFN-α-2b (интрон), IFN-α-2c (бероферон);

• натуральные (полученные из культур лейкоцитов): IFN-α-n1, IFN-α-n2;

• пегилированные: PEG-IFN-α-2a (пегасис) и PEG-IFN-α-2b (пегинтрон).

2. Аналоги нуклеозидов (ламивудин).

3. Индукторы IFN (циклоферон, амиксин, тимозин α).

Интерферонотерапия. Выделяют три иммунологических класса IFN: IFN-α, IFN-β, IFN-γ.

IFN-α и IFN-β вырабатываются лейкоцитами и фибробластами, соответственно имеют один общий рецептор, а INF-γ – Т-лимфоцитами.

Натуральный препарат IFN-α – велферон (синтезируется из лимфобластов), рекомбинантные – IFN-2α (роферон-А), IFN-α-2b (интрон-А), IFN-α-2c (бероферон).

У больных (особенно у женщин) с высокой активностью трансаминаз на момент начала лечения и острым HBV в анамнезе результаты IFN-терапии прогностически позитивные.

Определяющий параметр для назначения IFN-терапии – концентрация ДНК HBV в сыворотке крови. Если концентрация ДНК HBV составляет < 100 пг/мл, то частота ответа на IFN-терапию в обычных дозах – до 50%; при концентрации > 200 пг/мл ее эффективность снижается до 7%. IFN вводят по 3-5 млн МЕ подкожно ежедневно или по 10 млн МЕ через день в течение 4-6 месяцев. На лечение отвечают 40-50% взрослых пациентов.

Цитолитический криз – значительное повышение (в 5-20 раз от исходного уровня) активности трансаминаз вследствие непосредственного гепатотоксического влияния IFN на печень, а также его опосредованного действия, связанного с массивным некрозом гепатоцитов. Развивается у 10-45% HBeAg-позитивных больных в первые недели лечения IFN.

У пациентов с исходными низкими значениями АЛТ перед назначением IFN возможно проведение стероидной иммуносупрессии, которое провоцирует повышение активности АЛТ, что дает достоверно лучшие результаты относительно клиренса HBeAg.

Схемы лечения стандартным рекомбинантным IFN-α:

• дикий штамм: IFN-α в дозе 9-10 млн МЕ 3 раза в неделю 4 месяца;

• мутантный штамм: IFN-α в дозе 6 млн МЕ 3 раза в неделю 6 месяцев.

Для повышения эффективности лечения в определенных случаях сначала назначают преднизолон (по показаниям).

Основные механизмы действия:

1. Иммуномодуляция (активация макрофагов, естественных киллерных клеток и цитотоксических лимфоцитов), влияние на продукцию антител, что усиливает иммунный ответ хозяина на вирусную инфекцию;

2. Прямое подавление репликации вируса путем активации эндорибонуклеазы, повышение активности протеинкиназы и 2,5-олигоаденилатсинтазы.

Случаи формирования резистентности к IFN у больных хроническим HBV отсутствуют. Терапия IFN дает эффект в течение определенного времени и длительно не проводится.

Пегилированные интерфероны используют в лечении HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного хронического HBV, особенно при низких начальных значениях ДНК HBV и высоких показателях активности АЛТ.

Препараты первой линии: PEG-IFN-α-2a (пегасис) в дозе 180 мкг/нед или PEG-IFN-α-2b (пегинтрон) по 1,5 мкг/кг/нед в течение 48 недель. Сероконверсия в системе HBeAg при лечении PEG-IFN достигает 32%, в системе HBsAg – 3%.

PEG-IFN-α-2a (40 кДа) по эффективности превышает стандартный IFN и другие препараты для лечения HBV-инфекции. Цель пегилирования – усиление желаемых фармакологических свойств белка без ухудшения его активности.

Эффективность стандартного рекомбинантного IFN ограничивается коротким периодом полувыведения (4-16 ч), время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови – 3-8 часов после внутримышечной или подкожной инъекции. Через 24 часа после введения IFN-α

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 55

не определяется в организме либо обнаруживается в низких концентрациях.

PEG-IFN – новый химический препарат, а не пролекарственная форма IFN-α-2a. Назначение препарата один раз в неделю обеспечивает стойкое угнетение репликации вируса.

Быстрое и выраженное снижение уровня HBeAg у больных хроническим HBV наблюдается в течение первых четырех недель лечения пегасисом в дозах 90 и 180 мкг и сохраняется на протяжении всего 24-недельного курса.

У получавших пегасис по 90 и 180 мкг частота снижения концентрации ДНК HBV < 5 х 10^5 копий/мл выше, чем у тех, которым проводили терапию стандартным IFN.

Частота комбинированного ответа (элиминация HBeAg, угнетение ДНК HBV и нормализация АЛТ) при назначении пегасиса в 2 раза выше, чем при использовании IFN (24 и 12% соответственно). Оптимальная длительность лечения пегасисом – не менее года по 180 мкг в неделю, особенно для HBeAg-негативных пациентов.

Аналог нуклеозидов – ламивудин (адефовир, энтекавир). Это противовирусное средство, ингибирующее активность ДНК-полимеразы и обратной транскрипции. Торможение репликации вируса осуществляется под воздействием активного метаболита препарата – 5-трифосфата, который включается в геном вируса и прекращает образование ДНК, конкурентно ингибируя активность обратной транскриптазы.

Ламивудин назначают в дозе 100 мг/сут в течение года, уровень сероконверсии после трех лет терапии составляет 65%.

Длительность терапии определяется такими условиями:

- сероконверсия HBeAg – отменить терапию;
- возможное развитие YMDD-штамма HBV:
- продолжать терапию, контролируя активность АЛТ;
- приостановить лечение на 3 месяца до появления дикого штамма HBV;
- добавить к ламивудину другой препарат;
- назначить другую терапию;
- HBeAg сохраняется в сыворотке при нормальной активности АЛТ и отсутствует ДНК HBV – продолжать терапию.

Показания к назначению:

1. Активная форма хронического HBV у взрослых пациентов: HBeAg-позитивный, HBeAg-позитивный или ДНК HBV, повышение уровня АЛТ в сыворотке крови или гистологически подтвержденная активная форма заболевания.
2. Наличие лабораторных показателей: HBsAg-позитивный, анти-HBeAg-позитивный, HBeAg-негативный, ДНК HBV.
3. Отсутствие ответа на IFN-терапию.
4. Внепеченочные проявления HBV (поражение почек – нефротический синдром, васкулит).
5. Декомпенсация функции печени или ЦП.
6. Подготовка к трансплантации печени.
7. Развитие HBV-инфекции в трансплантате.

Мониторинг при терапии ламивудином:

- АЛТ один раз в 1-3 месяца;
- HBeAg один раз в 3-6 месяцев;
- ДНК HBV один раз в 3-6 месяцев при мутантном штамме вируса.

Оценка эффективности лечения ламивудином:

1. HBeAg-позитивные: уменьшение концентрации ДНК HBV к концу первого года лечения в 94% случаев, исчезновение – в 44%, сероконверсия – в 17%, нормализация АЛТ – в 41%; в первые 6 месяцев после лечения ламивудином рецидив заболевания наблюдается в 70% случаев.
2. HBeAg-негативные: к концу первого года лечения вирусологический и биохимический ответ – в 63% случаев, исчезновение ДНК HBV – в 65%, улучшение гистологической картины печени – в 60%; в 90% больных после прекращения лечения наблюдаются рецидивы.

Ламивудин хорошо переносится, его безопасность продемонстрирована даже у пациентов с декомпенсированным ЦП, у которых терапия препаратом может значительно улучшить ее функцию.

Основной недостаток терапии ламивудином – возникновение резистентных штаммов вируса через 6-9 месяцев от начала лечения. Резистентные штаммы вируса имеют мутации в гене ДНК-полимеразы (YMDD-мутанты), частота которых повышается по мере лечения.

После 18 месяцев терапии часть YMDD-мутантов, резистентных к ламивудину, составляет 30% от общей популяции, через 30 месяцев – до 70%.

Появление YMDD-мутантов может сопровождаться повышением уровня ДНК HBV, активности АЛТ. У HBeAg-негативных больных эта мутация может привести к развитию резистентности вирусов и нарастанию уровня виремии, повышению активности цитолитических ферментов.

Пациентам с резистентностью к ламивудину рекомендована терапия аналогами нуклеозидов – адефовиром и энтекавиром, при лечении которыми резистентные штаммы не образуются.

Однако сероконверсия HBeAg при приеме ламивудина в дозе 100 мг/сут в течение 48 недель развивается в 18% случаев, адефовира по 10 мг/сут – в 12%, энтекавира – в 21%.

Комбинированная терапия. Комбинация IFN и аналогов нуклеозидов способна только предупредить или отсрочить развитие YMDD-мутации, при этом частота стойкого ответа в сравнении с монотерапией ламивудином не повышается.

В ряде случаев, когда IFN-терапия противопоказана (ЦП, аутоиммунные заболевания), рекомендуется комбинация двух аналогов нуклеозидов, один из которых активен в отношении резистентного к ламивудину штамма (адефовир).

При декомпенсированном ЦП в исходе хронического HBV при наличии ДНК вируса ≥ 200 МЕ/мл назначают ламивудин в дозе 100 мг/сут или комбинацию энтекавира и адефовира.

Применение иммуномодуляторов (интерлейкин-2 [IL], левамизол) в лечении хронических вирусных гепатитов показало неудовлетворительные результаты.

Иммуномодуляторы II класса (препараты тимуса) являются эффективными и перспективными при терапии хронических гепатитов, особенно HBV.

Тимозин α_1 (задаксин) – синтетический препарат группы аминокислотных ацилированных пептидов. Механизм действия – стимуляция функции Т-лимфоцитов, синтеза IFN-γ, IL-2, IL-3 и экспрессии рецептора IL-2.

Комбинированная терапия тимозином α_1 и ламивудином HBeAg-негативных больных хроническим HBV через 6 месяцев обеспечивает элиминацию вируса в 100% случаев. Через 3 месяца после окончания лечения у 70% пациентов в крови не определяется ДНК HBV.

Лечение и вылечивание HBV-инфицированных больных – сложная проблема, что связано со следующими особенностями кинетики вируса:

- период полураспада HBV в плазме – 24 часа;
- ежедневный оборот вируса в плазме > 50%;
- ежедневное воссоздание > 1 011 копий.

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 56

Для полной эрадикации вируса лечение нуклеозидными аналогами необходимо продолжать от одного до пяти лет.

Перед назначением противовирусной терапии необходимо оценить возраст пациента, длительность заболевания, степень его тяжести, серологический вариант HBV-инфекции, возможные нежелательные медикаментозные реакции и осложнения.

Протефлазид – экстракт трав вейника наземного и луговика дернистого по 30 капель в сутки при приеме в течение месяца на фоне патогенетической терапии оказывает позитивный терапевтический эффект у 55% больных хроническим HBV, 3 месяцев – 80%, 6 – 85%. Протефлазид хорошо переносится, не вызывает отрицательного интерфероногенного эффекта и может применяться при сопутствующих заболеваниях, когда рекомбинантные IFN противопоказаны или вызывают осложнения.

Схема применения протефлазида при хроническом HBV: 1-3-й день – по 5 капель 2 раза в сутки; 4-6-й – по 10 капель 2 раза в сутки; с 7-го дня в течение 3-4 месяцев – по 15 капель 2 раза в сутки; 5-6 месяцев (в некоторых случаях – до 12 месяцев) – по 10 капель 2 раза в сутки.

Циклоферон (индуктор интерфероногенеза класса акридонов) – уникальный аналог растительного алкалоида *Citrus grandis*, обладающий пролонгированным противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действие. Он корректирует иммунный статус организма, возобновляет сниженную продукцию IFN.

Больным хроническим HBV циклоферон назначают по 250 мг в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16-й день лечения, затем один раз в 5 дней на протяжении трех месяцев на фоне базисной дезинтоксикационной терапии.

Циклоферон обладает низкой токсичностью, не имеет побочных эффектов, хорошо совместим с традиционными терапевтическими средствами, характеризуется пролонгированным иммуномодулирующим действием.

Гропринозин (инозин пранобекс) – препарат с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами широкого спектра действия. Гропринозин усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, стимулирует индуцируемую митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов.

Основные эффекты гропринозина: усиливает продукцию IL-2 лимфоцитами человека, способствует экспрессии на лимфоцитах рецепторов для IL-2, стимулирует синтез IL-1, преимущественно клеточный иммунитет (тимозиноподобное действие), особенно эффективен в условиях клеточного иммунодефицита.

Больным хроническим HBV гропринозин назначают по 30-40 мг/кг в сутки, курс лечения – 15-30 дней.

Оценка ответа на лечение. Эффективность противовирусной терапии оценивают на основании показателей, которые определяют для диагностики HBV-инфекции. Первичные критерии ответа на лечение (HBeAg-позитивные больные):

- элиминация и сероконверсия HBeAg;
- динамика сывороточной концентрации ДНК HBV;
- нормализация активности АЛТ.

Сероконверсия HBeAg – важный критерий эффективности лечения, свидетельствующий о стойком угнетении репликации HBV и улучшении прогноза. Критерии сероконверсии: элиминация HBeAg из сыворотки крови в сочетании с появлением антител к HBeAg (анти-HBeAg), снижение концентрации ДНК HBV в сыворотке крови.

Ответ на лечение можно оценивать в конце курса и/или периода наблюдения. Сохранение ответа после прекращения лечения – важный показатель отдаленного прогноза.

Конечная цель лечения – сероконверсия HBsAg (элиминация HBsAg одновременно с появлением анти-HBsAg). Она отражает стойкое угнетение репликации HBV и предусматривает длительную ремиссию заболевания. Сероконверсия HBsAg может возникнуть на протяжении от трех месяцев до нескольких лет после сероконверсии HBeAg.

Иммунопрофилактика

Активная специфическая иммунопрофилактика – единственная возможность длительного повышения невосприимчивости к инфекции и наиболее эффективная и социально оправданная стратегия борьбы с HBV.

Массовые прививки новорожденных в отдельных регионах привели к снижению уровня носительства с 9,2 до 1% (Европейское бюро ВОЗ, 1992).

Наиболее широко используется для иммунопрофилактики рекомбинантная вакцина энджерикс В, которая содержит HBsAg HBV высокой степени чистоты. Производство вакцины связано с генетической рекомбинацией дрожжевых грибов, она не несет риска заражения вирусом HBV, доказаны ее хорошая переносимость и эффективность.

Основа действия вакцины энджерикс В – контакт с HBsAg, который индуцирует синтез антител, что и обеспечивает иммунитет.

Уровень сероконверсии после применения вакцины энджерикс В у здоровых привитых – 95%. Энджерикс В выпускают в дозированных формах по 10 и 20 мкг HBsAg в 1 дозе для детей и взрослых соответственно. Рекомендованные дозы более эффективны для лиц с ослабленным иммунитетом. С целью прививки лиц с выраженным иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированных, больных онкологического профиля) разработана схема повышенной дозировки (до 40 мкг).

Хронический вирусный гепатит С

Хронический вирусный гепатит С (HCV) – воспалительное заболевание печени, вызванное HCV, длительное течение которого (> 6 месяцев) может привести к ЦП (МКБ-10 шифр В18.2).

Эпидемиология

Вирус идентифицирован в 1988 г., распространенность HCV в мире – до 3%. Количество инфицированных HCV среди взрослого населения около 150 млн лиц, что в 3 раза превышает число носителей HBsAg. Наиболее высокие показатели инфицированности HCV в экономически развитых странах. В мире HCV инфицировано свыше 10% всей популяции.

Этиология

Гепатит С – РНК-вирус, семейство флавивирусов, насчитывает шесть основных генотипов и более восьмидесяти подтипов. Географическая распространенность генотипов HCV: в странах Северной Америки и Европы – генотипы 1a, 1b; Африки – 4; Японии – 1b, 2a, 2b; в Гонконге – 6. Генотип 1b имеет всеобщее распространение, 1a получил название «западный генотип», 2a – «восточный генотип».

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 57

Источник инфекции хронического HCV – больные острым и хроническим HCV. Инфицирование часто возникает искусственным парентеральным путем (60-90% лиц):

• переливание крови и ее компонентов, других биологических жидкостей;

• пересадка органов и тканей от инфицированных доноров;

• при проведении парентеральных медицинских манипуляций (оперативные вмешательства, стоматологическое лечение);

• больные, находящиеся на гемодиализе;

• наркомания;

• половой путь (наркоманы, гомосексуалисты, проститутки) – в 8-10 раз реже, чем при хроническом HBV;

• длительные внутрисемейные контакты с источником HCV-инфекции (пользование общим полотенцем, средствами для бритья, зубными щетками).

Патогенез

Гепатит С – вирус, имеющий наиболее высокий потенциал хронизации. Частота формирования индуцируемой HCV хронической патологии печени в 10 раз выше, чем при HBV.

Персистенция HCV – вируса «ласкового убийцы» – пролонгируется на десятки лет по типу медленной «ленивой» инфекции с угрожающим исходом. Возможные механизмы «уклонения» вируса от иммунного наблюдения представлены на рисунке 2.

В жизненном цикле HCV отсутствует матричная и промежуточная ДНК.

При хроническом HCV, в отличие от хронического HBV, интегративные формы априорно не возникают. Способность ингибировать IFN у HCV существенно меньше – это одна из причин недостаточной эффективности лечения HCV в сравнении с HBV.

Важный механизм персистенции вируса – его изменчивость с образованием мутантных штаммов, которые «уклоняются» от иммунного наблюдения.

Изменчивость HCV перманентна, наиболее лабильны поверхностные антигены (короткий сегмент E2/NS1) – основная мишень иммунной атаки. Гипервариабельность с очень высокой скоростью мутаций свойственна генотипу 1b (у 55,8% больных в европейской части России).

Клиническая картина

Инкубационный период – 2-24 недели (обычно 6-8), клинические проявления острого HCV выражены слабо и наблюдаются приблизительно у 30-40% больных.

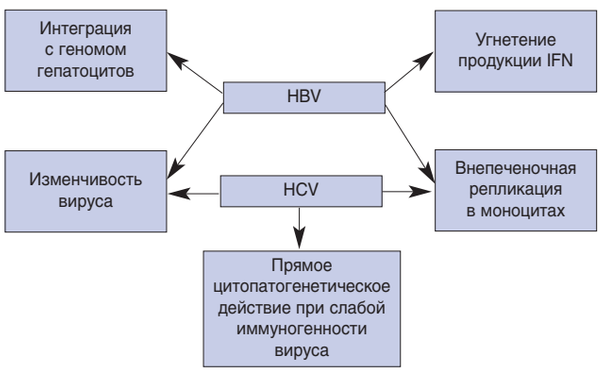

Рис. 2. Механизмы «уклонения» вируса от иммунного надзора при инфекциях HBV и HCV

В преджелтушный период – жалобы на повышенную утомляемость, отсутствие аппетита, ощущение тяжести в правом подреберье, тошноту.

Желтуха определяется у 15-20% пациентов, интенсивность ее незначительна: умеренное окрашивание кожи, субиктеричность склер, слизистой оболочки ротовой полости, признаки интоксикации выражены умеренно. Течение острого HCV легкое.

Для хронического HCV характерно:

• инапарантное, медленно прогрессирующее течение и высокая частота хронизации (у 70-80% больных);

• около 15% инфицированных HCV имеют спонтанное выздоровление;

• у 25% больных заболевание имеет бессимптомное течение с нормальным уровнем аминотрансфераз и незначительными гистологическими изменениями;

• у 20% больных развивается ЦП в течение 10-20 лет.

Главная особенность HCV-инфекции – способность к длительной персистенции в организме и значительное количество внепеченочных проявлений заболевания (табл. 2).

Для развития ЦП имеют значение следующие факторы:

• возраст (быстрее прогрессирует в старшем, медленнее – в молодом);

• алкоголизм (алкоголь – фактор трансформации хронического HCV в ЦП);

• ко-инфекция ВИЧ, HBV.

При наличии гепатита без ЦП в 4% случаев, а при ЦП в 12% происходит трансформация в неопластический процесс. Больным с ЦП необходим регулярный УЗИ-мониторинг, определение уровня α-фетопротеина.

Течение хронического HCV можно разделить на три фазы:

I – острый HCV (1-2 месяца);

II – переход в латентную фазу (≥ 10 лет) или выздоровление, течение заболевания субклиническое или бессимптомное;

III (реактивация) – развитие клиники хронического поражения печени через 10 лет – хронический HCV; через 21,2 года – ЦП; через 29 лет – ГЦК.

Диагностика

Маркеры HCV. РНК HCV – главный критерий вирусемии и показатель репликации вируса (метод ПЦР). Анти-HCV – суммарные антитела к HCV, анти-HCV-IgM – антитела к сердцевинному антигену HCV класса IgM.

Таблица 2. Системные иммунологические проявления хронического HCV

Проявления	Распространенность
Криоглобулинемия	36% (5% имеют симптоматику)
Ревматоидный фактор	70% (низкий уровень)
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	Редко
Запоздалая кожная порфирия	5-10%
Lichen planus (красный плоский лишай)	5%
Тиреоидные антитела	20%
Болезнь Хашимото	Редко
Синдром Шегрена	Поражение слюнных желез выявляют в 49% случаев
Антинуклеарные антитела	21%
Антитела к микросомам печени и почек	5%
Антитела к гладким мышцам	20%
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Редко
Синдром CREST	Редко

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 58

Высокий титр характеризует острую фазу HCV – репликацию вируса. Анти-HCV-IgG – антитела к сердцевинному антигену HCV класса IgG. Увеличение титра IgM наблюдается в восстановительный период и сохраняется длительное время.

Индикаторы острой фазы: повышение активности АЛТ более чем в 5 раз, появление анти-HCV к сердцевинному антигену классов M и G; IgG/IgM < 1; ранний критерий диагностики – высокий уровень РНК HCV в крови.

Критерии восстановительного периода: позитивная динамика клинической симптоматики, снижение АЛТ в 2-3 раза от нормы; исчезновение анти-HCV к сердцевинному антигену класса M при сохранении и нарастании титра IgG.

Критерии выздоровления: стойкая нормализация АЛТ (на протяжении 6-12 месяцев), анти-HCV-IgG в крови, отсутствие РНК HCV.

В фазе реактивации появляются признаки формирования ЦП, особенно на фоне алкогольных гепатитов. При HCV циррозогенность составляет 25%, при HBV – 5-10%.

HCV-цирроз неактивный, длительное время компенсированный, формирование портальной гипертензии не характерно.

Маркеры фазы реактивации в период обострения: анти-HCV-IgM, анти-HCV-NS4 (NS4 – неструктурные белки).

После подтверждения наличия антител к HCV необходимо проведение качественного определения РНК методом ПЦР.

ПЦР на РНК HCV применяют, если анализы на гепатиты А и В негативны, а также негативные результаты иммуноферментного анализа у лиц, которые находятся на гемодиализе или имеют иммунодефицит.

Пункционная биопсия: перед началом лечения целесообразно выполнить чрескожную биопсию печени, что даст возможность установить степень тяжести воспалительно-некротических изменений, оценить стадию развития фиброза (данные необходимо сопоставить с длительностью заболевания, клиническим статусом, биохимическими изменениями).

Оценка функционального состояния печени: определение активности АЛТ, АСТ, гаммаглютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. В качестве неинвазивных методов оценки фиброза используют следующие биохимические маркеры: активность коллагеназы, ингибиторов протеиназ (α_1-протеиназный ингибитор), концентрацию продуктов метаболизма коллагена (фракции оксипролина), фибронектин.

Лечение

Основная задача противовирусной терапии хронического HCV на различных стадиях – элиминация вируса, что позволяет предотвратить развитие цирроза и декомпенсацию развившегося ЦП, обеспечить профилактику развития ГЦК и В-клеточной лимфомы.

Критерием достижения главной задачи противовирусной терапии является формирование устойчивого вирусологического ответа (УВО) – авиремии в течение 6 месяцев после окончания лечения.

Разработан метод прогнозирования ответа на терапию на основании изучения вирусной кинетики ранней стадии лечения. Выделяют следующие варианты вирусологического ответа:

- быстрый (БВО) – на 4-й неделе лечения (позволяет определить оптимальную продолжительность лечения при генотипах 1, 2, 3; при чувствительности к лечению результативность повышается до 90%);
- ранний – на 12-й неделе лечения;
- медленный – на 24-й неделе лечения.

Прогностические факторы развития БВО:

- возраст ≤ 45 лет;
- низкая вирусная нагрузка < 600 тыс. МЕ/мл;
- отсутствие продвинутой стадии фиброза.

Независимые факторы прогноза достижения БВО:

- молодой возраст;
- низкий уровень холестерина в сыворотке крови;
- низкий индекс массы тела.

Факторы прогноза УВО при наличии БВО:

- генотип (кроме генотипа 1);
- низкая вирусная нагрузка;
- отсутствие ЦП и септального фиброза.

Выбор метода лечения базируется на совокупности показателей:

- возраст пациента;
- общее состояние здоровья;
- риск развития ЦП;
- ожидаемая эффективность лечения;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые снижают продолжительность жизни или выступают противопоказанием для применения IFN или рибавирина.

На начальных стадиях заболевания при отсутствии выраженного ЦП клинические признаки плохо коррелируют с гистологической картиной поражения печени. Клинический статус больного влияет на решение вопроса о начале лечения.

Нежелательно назначение терапии следующим категориям пациентов:

1. С тяжелым алкоголизмом (усиление виремии, негативное влияние на эффект лечения, низкая комплайентность).
2. Внутривенным наркоманам (значительный риск реинфекции, низкая комплайентность).
3. При декомпенсированном ЦП (отсутствуют доказательства эффективности).
4. Больным с легкими формами гистологических изменений ткани печени (преимущества лечения не доказаны).

Наблюдение за нелеченными больными:

- при минимальных изменениях в печени – биопсия с интервалом 4-5 лет;
- при изначально нормальном уровне аминотрансфераз – их контроль каждые 6 месяцев;
- при ЦП – УЗИ-контроль и определение уровня α-фетопротеина каждые 6 месяцев.

Интерферонотерапия. Особенности монотерапии IFN-α:

1. Применение IFN-α (3 млн МЕ 3 раза в неделю не менее 6 месяцев) даже при отсутствии стойкого вирусологического ответа улучшает гистологическую картину печени, снижает риск прогрессирования заболевания и развития ГЦК в 4 раза.
2. Применение IFN-α у больных ГЦК, которые перенесли резекцию печени, снижает частоту рецидивов опухоли в 2,5 раза. Наблюдение в процессе лечения:

- каждые 4 недели – определение активности аминотрансфераз, уровня лейкоцитов и других гематологических показателей (в течение первого месяца – 2 раза в неделю);
- каждые 3 месяца – определение функционального состояния щитовидной железы.

Уровень вирусной нагрузки, как и генотип вируса, не влияют на вариант и тяжесть течения хронического HCV. Однако уровень виремии отчетливо влияет на частоту достижения УВО: PEG-IFN-α-2b (1,5 мкг/кг/нед) в комбинации с рибавирином (> 10,6 мкг/кг/сут) при высокой

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 59

вирусной нагрузке дает УВО в 42% случаев, при низкой – в 78% в группах больных с ранним вирусологическим ответом на 12-й неделе.

При монотерапии PEG-IFN-α можно достичь гистологического улучшения у 54% пациентов с компенсированным ЦП.

В настоящее время монотерапия IFN с позиций доказательной медицины является малоперспективным подходом к лечению хронического HCV.

Аналоги нуклеозидов. Первичным больным рекомендована комбинированная терапия IFN и рибавирином, длительность которой зависит от генотипа вируса и уровня виремии.

Пациенты с генотипом 1 хуже отвечают на лечение, чем с 2 или 3, однако генотип вируса не может быть поводом для отказа от лечения.

Длительность лечения составляет:

• у больных с генотипом 2, 3 – 6 месяцев независимо от уровня виремии;

• с генотипом 1 при низком уровне виремии (2 млн генокопий/мл) – 6 месяцев, при высоком (> 2 млн генокопий/мл) – до 12 месяцев.

Первичным больным, имеющим противопоказания к применению рибавирина, необходимо назначить монотерапию IFN по 3 млн МЕ 3 раза в неделю 12 месяцев под контролем ПЦР на РНК HCV через каждые 3 месяца.

Если зарегистрирован рецидив, можно предложить следующее:

1. Комбинированное лечение IFN и рибавирином (6 месяцев) при отсутствии противопоказаний к назначению рибавирина.

2. Лечение большими дозами IFN (5 млн МЕ 3 раза в неделю) в течение 12 месяцев; при наличии РНК HCV прекратить терапию.

Ингибиторы протеаз – новые группы препаратов (телапревир), которые целесообразно использовать в комбинации с рибавирином и препаратами PEG-IFN.

В рандомизированном исследовании PROVE-2 комбинация трех препаратов у ранее леченных пациентов с генотипом 1b HCV показала более выраженную эффективность на 4-й и 12-й неделе, чем стандартная комбинация PEG-IFN и рибавирина (P. Ferenci, J.-M. Pawlotsky, S. Zeuzem, 2007).

Наиболее выраженные побочные эффекты – экзантемы, тошнота и анемия.

Комбинированная терапия. В последнее время успешно применяют высокие дозы интрона-А (5-6 млн МЕ) в сочетании с рибавирином (табл. 3).

Оценка эффективности и длительность терапии:

1. Первичные больные – 6-12 месяцев (если к 6 месяцам РНК HCV исчезает из сыворотки крови, терапию продолжать до 12 месяцев).

2. Пациенты с обострением после курса монотерапии IFN-α – 6 месяцев.

3. При отсутствии ответа на лечение в течение 3 месяцев увеличивают дозу IFN-α в 2 раза (до 6 млн МЕ 3 раза в неделю) или продолжают терапию до 12-18 месяцев.

Таблица 3. Рекомендации по проведению комбинированной терапии, дозы препаратов

Вес больного, кг	Доза рибавирина	Доза IFN-a (интрон-А)
< 75	1 000 мг/сут: 2 капсулы утром, 3 капсулы вечером	3 млн МЕ 3 раза в неделю
> 75	1 200 мг/сут: 3 капсулы утром, 3 капсулы вечером	

4. При негативном результате через 3 месяца лечение прекращают; при положительном – продолжают еще 6 месяцев.

Побочные реакции при комбинированной терапии выражены умеренно и не лимитируют выполнение программы лечения:

• гемолитическая анемия – прогнозирована (чаще возникает до 4-й недели лечения), обратима, не требует специфического лечения; необходима нормализация гемоглобина при временном снижении дозы рибавирина;

• обратимое нарушение функции щитовидной железы (у 3% больных);

• психические нарушения (у 3,6% больных).

Генотип 1b и высокая вирусная нагрузка определяют категорию трудных для лечения пациентов с хроническим HCV, которым необходимо назначать пегинтрон (1,5 мкг/кг) или пегасис (180 мкг) в сочетании с рибавирином (> 13 мг/кг); длительность лечения – 48 недель.

На XIV Международном симпозиуме по вирусному гепатиту С (Глазго, 9-13 сентября 2007 г.) большое внимание уделялось обсуждению вопроса оптимизации лечения больных хроническим HCV с применением альбуферона α-2b, особенно категории трудных для лечения пациентов. Пилотные исследования показали высокую эффективность препарата в дозе 1 800 мкг 1 раз в 2 недели в комбинации с рибавирином. При использовании новой формы IFN у 50% больных хроническим HCV с генотипом 1b, у которых не зарегистрирован клинический ответ на курс PEG-IFN и рибавирина, достигнут ранний вирусологический ответ через 12 недель терапии без существенных побочных эффектов (D.R. Nelson et al., 2007).

Лечение больных хроническим HCV с нормальным уровнем АЛТ

Традиционно пациентов с хроническим HCV и нормальным уровнем АЛТ считают здоровыми носителями и не назначают им лечения, однако по результатам биопсии печени у 80% больных и более определяются гистологические изменения разной степени, которые со временем приводят к развитию ЦП и ГЦК (A. Alberti, 2005; Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени, Париж, 13-17 апреля 2005 г.).

Стандарт лечения хронического HCV (курс лечения – 48 недель):

• PEG-IFN-α-2a (пегасис) – 180 мкг/нед;

• рибавирин (копегус) – 800 мг/день.

Факторы, ухудшающие прогноз лечения хронического HCV:

• генотипы 1 и 4 хронического HCV;

• высокий исходный уровень вирусной нагрузки;

• наличие ко-инфекции (ВИЧ/хронический HCV);

• избыточная масса тела.

В результате лечения (пегасис в дозе 180 мкг/нед и копегус по 1 000-1 200 мг/день в течение 48 недель) больных хроническим HCV стойкий вирусологический ответ получен при генотипе 1 в 52% случаев; генотипе 4 – у 80% (сопоставимо с генотипами 2 и 3).

Эффективность лечения медикаментозными комплексами (пегасис и копегус в сравнении с IFN-α-2b и рибавирином) составляет 53 и 41% соответственно (M. Fried et al., 2002).

У больных с ко-инфекцией ВИЧ/хронического HCV уровень стойкого вирусологического ответа при лечении пегасисом и копегусом в течение года составил 40%.

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 60

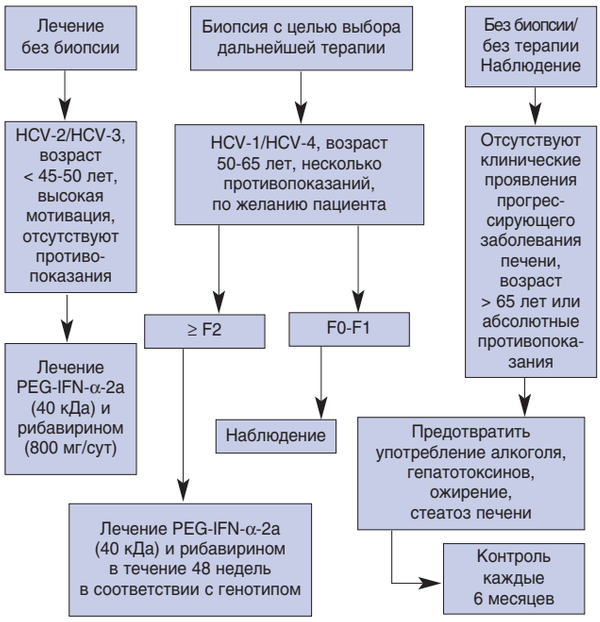

Рис. 3. Алгоритм лечения хронического HCV при нормальной активности АЛТ (A. Alberti, 2005)

Пегасис и копегус – лекарственные средства, одобренные FDA для лечения пациентов с ВИЧ/хроническим HCV.

Тактика врача при лечении больных хроническим HCV представлена на рисунке 3.

В практической деятельности следует учитывать следующее:

1. Уровень вирусной нагрузки и генотип вируса не влияют на вариант и тяжесть течения хронического HCV.

2. Уровень вирусной нагрузки отчетливо влияет на частоту достижения УВО.

3. Генотип 1b и высокая вирусная нагрузка определяют категорию трудных для лечения больных хроническим HCV, при этом необходимо строго придерживаться максимально эффективных доз PEG-IFN (1,5 мкг/кг) или пегасиса (180 мкг) в сочетании с рибавирином (> 13 мг/кг) в течение 48 недель.

Показания к повторным курсам противовирусной терапии:

- наличие генотипов 2 и 3 HCV;
- частичный ответ при предшествующем курсе лечения;
- стадии фиброза F3, F4.

Противопоказания к повторным курсам противовирусной терапии:

- комплекс неблагоприятных факторов (пожилой возраст, генотип 1, наличие ЦП с гипербилирубинемией, высокая вирусная нагрузка и высокий индекс массы тела);
- употребление алкоголя и наркотиков.

Повторное лечение PEG-IFN-α-2a (пегасисом) и рибавирином (копегусом) в течение 48 недель улучшает результаты терапии неответивших больных (УВО в 18-23% случаев). Увеличение дозы PEG-IFN-α-2a не сопровождается ростом нежелательных явлений терапии.

Стойкость ремиссии оценивается по уровню аминотрансфераз и результатам качественных тестов на РНК HCV через 6 месяцев после прекращения лечения. Для оценки ремиссии повторная биопсия печени не является необходимой. Больные, достигшие ремиссии, должны оставаться под диспансерным наблюдением, поскольку отдаленные последствия у данной категории пациентов продолжают изучаться.

Другие препараты с противовирусной активностью

Показания для назначения:

- отсутствие ответа на терапию IFN (или комбинированную);
- противопоказания для назначения IFN;
- отказ больного от лечения IFN.

Классификация препаратов:

- индукторы IFN – мультицентровые рандомизированные контролируемые исследования относительно эффективности этих препаратов отсутствуют;
- синтетические соединения: циклоферон, амиксин (низкомолекулярные), полудан (полимер);
- натуральные: метацин, кагоцел (низкомолекулярные), ларифан (полимер-двуспиральная РНК), ридостин, алкалоиды чистотела;
- экстракорпоральные методы (возможен механизм этиотропного действия):
  - аутоиммунный компонент заболевания (сорбция аутоантител, криоглобулинов и др.);
  - антиоксидантный эффект;
  - сорбция антител к IFN;
  - сорбция цитокинов.

Бициклол – оригинальный препарат для лечения хронического HCV с гепатопротекторным и противовирусным действием. Бициклол, ингибируя продукцию TNF-α активированными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, связывая свободные радикалы активного кислорода, блокирует развитие оксидативного стресса, индуцируемого дисфункцией митохондрий гепатоцитов, уменьшает некроз и апоптоз нормальных гепатоцитов.

Больным хроническим HCV препарат назначают перорально по 50 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки через 2 часа после приема пищи. Минимальный курс лечения – 6 месяцев, при необходимости через месяц можно повторить.

Протефлазид – комплексное соединение протеинов и флавоноидов в гликозилированной форме, выделенных из диких злаковых *Deschampsia caespitosa L., Calamagrostis epigeios L.* В 1 мл препарата содержится 0,3 мг суммы карбоновых кислот в пересчете на яблочную кислоту, 0,32 мг флавоноидов в пересчете на рутин, вспомогательные вещества (этиловый спирт, вода).

Механизм противовирусного действия – угнетение вирус-специфических ферментов тимидинкиназы и ДНК-полимеразы в вирус-инфицированных клетках, что приводит к снижению способности или полному угнетению блокировки репликации вирусных белков и предотвращению размножения вирусов.

Схема применения протефлазида: 1-2-й день – по 5 капель 2 раза в сутки; 3-5-й день – по 10 капель 2 раза в сутки; с 6-го дня в течение 3-6 месяцев – по 15 капель 2 раза в сутки; 7-8-й месяц (в некоторых случаях – до 12 месяцев) – по 10 капель 2 раза в сутки. Циклоферон больным хроническим HCV назначают по 250-500 мг в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16-й день лечения, затем один раз в 5 дней в течение трех месяцев. Препарат применяют на фоне базисной дезинтоксикационной терапии. Циклоферон имеет низкую токсичность, без косвенного действия, хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами, характеризуется пролонгированным иммуномодулирующим действием.

Skrypnic.qxd 30.09.2008 16:27 Page 61

Оценка эффективности терапии хронического HCV

1. Первичная ремиссия – нормализация уровня АЛТ в процессе терапии, подтвержденная двумя анализами с интервалом месяц.

2. Стабильная ремиссия – нормальный уровень АЛТ в течение 6 месяцев после лечения.

3. Нет ремиссии – отсутствие позитивной динамики через 3 месяца лечения.

Трансплантация печени

Трансплантация печени показана больным с угрожающим жизни ЦП, а также при наличии ГЦК.

Больные с ЦП – кандидаты на трансплантацию, если у них развиваются осложнения цирроза:

- рецидивирующий или рефрактерный к терапии асцит;
- ЦП стадии С по критериям классификации Чайлд-Пью;
- неконтролируемые желудочно-кишечные кровотечения после терапевтических и эндоскопических вмешательств (трансюгулярного внутрипеченочного портокавального шунтирования);
- энцефалопатия тяжелой степени (спонтанная или после шунтирования);
- бактериальный перитонит.

Ожидаемая продолжительность жизни без трансплантации – 1-2 года.

При наличии у пациента ГЦК при ЦП трансплантация показана, если у него имеется менее трех опухолевидных узлов размером 3 см или отсутствует внепеченочное распространение, исключая воротную вену.

После трансплантации печени всегда происходит реинфекция HCV. Через 3 года у 50% больных трансплантат находится в удовлетворительном состоянии или незначительно поражен, у 45% – хронический HCV и только у 5% – тяжелое поражение печени. Частота вызванного HCV цирроза трансплантата через 5 лет – около 10%.

Показатели 5- и 10-летней выживаемости больных в Европе – около 70 и 60% соответственно.

Тактика ведения больных HCV

Как первичным больным, так и тем, которые получали специфическое лечение, рекомендуется:

1. Контроль картины крови, в том числе количества тромбоцитов, один раз в 6 месяцев (при приеме рибавирина – еженедельно анализ крови в течение 4 недель).

2. Определение активности печеночных ферментов один раз в 6 месяцев.

3. Биопсия печени (для оценки тенденции прогресса фиброза и цирроза): при отсутствии лечения после первой биопсии следующая проводится через 4-5 лет.

4. При подозрении на ЦП или доказанном ЦП – скрининг на ГЦК (УЗИ и определение α-фетопротеина).

5. Перед началом лечения – биопсия печени и выявление генотипа хронического HCV.

6. Исследование функции щитовидной железы (каждые 3-6 месяцев в течение терапии и через 6 месяцев).

7. Тщательное обследование сердечно-сосудистой системы (в преклонном возрасте и при наличии факторов риска).

8. Негативный результат тестирования на беременность женщин фертильного возраста. На фоне комбинированной терапии и в последующие 6 месяцев после ее прекращения мужчины и женщины репродуктивного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

9. Оценка психоэмоционального статуса пациентов на наличие признаков депрессии.

Профилактика инфицирования HCV

Профилактические мероприятия, направленные на снижение инфицирования HCV, имеют решающее значение, поскольку отсутствует HCV-вакцина.

Главные профилактические мероприятия:

- доноры – скрининговое обследование, улучшение качества тестирования крови и ее компонентов;
- наркоманы – использование шприцов разового или индивидуального пользования;
- надежная контрацепция (использование презервативов) – предотвращение инфицирования HCV половым путем (гомосексуалисты, проститутки), риск заражения HCV пропорционален количеству половых партнеров;
- инфицированность HCV не является противопоказанием для беременности, вертикальная трансмиссия HCV – в 6% случаев; способ родоразрешения (кесарево сечение или обычные роды) не влияет на частоту трансмиссии HCV от матери к ребенку;
- скрининговые исследования на HCV:
  - медперсонала (лиц, контактирующих с кровью, осуществляющих оперативные вмешательства, инъекции);
  - лиц, которые ранее находились на стационарном лечении (особенно если им проводили переливание крови или ее препаратов);
  - лиц с татуировками – фактор риска инфицирования HCV.

Литература

1. Белобородова Э.И., Абдрашитов Р.Ф., Белобородова Е.В. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хроническом вирусном гепатите // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 9. – С. 61-64.
2. Возіанова Ж.І., Корчинський Н.Ч. Застосування препарату зеффікс у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит В // Сучасні інфекції. – 2002. – № 1. – С. 38-41.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. Рук-во для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
4. Горбаков В., Каршиева А., Абдулаева Х. и соавт. Хронический гепатит В // Врач. – 2004. – № 2. – С. 8-12.
5. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Международное информационное агентство, 2004. – 616 с.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литера, 2007. – 160 с.
7. Лопаткина Т.Н. Новое в лечении хронических вирусных гепатитов // Лечащий врач. – 2007. – № 1. – С. 61-64.
8. Подымова С.Д. Болезни печени. Рук-во для врачей. – 4-е изд. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
9. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко // Справочник «Vademecum Доктор Гастроэнтеролог». – К.: ООО «ОИРА «Здоров'я України», 2005. – 320 с.
10. Скрипник І.М. Гепатопротекторні засоби в сучасній гематології // Consilium Medicum Ukraina. – 2007. – Т. 1, № 5. – С. 11-15.
11. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 425 с.
12. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 6-15.
13. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки // Ліки України. – 2004. – № 3. – С. 14-18.
14. Швец Н.И., Скрыпник И.Н., Бенца Т.М. Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта. – К., 2007. – 645 с.
15. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое рук-во. Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М: Гэотар Медицина, 2002. – 864 с.
16. Kuntz L., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and practice. – Berlin: Springer-Verlad, 2002. – P. 56-59.
17. Lok A.S. Chronic hepatitis B // New Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1682-1683.

Rtut.qxd 30.09.2008 16:27 Page 62

В.С. Ткачишин,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Інтоксикація ртутьорганічними сполуками

Ртутьорганічні сполуки (РОС) найчастіше використовуються у вигляді фунгіцидів для протрави насіння різних культур (пшениці, вівса, проса, зерна, бавовни, гороху, льону). Основна мета застосування РОС у даному разі – звільнення насіння від збудників хвороб, зокрема від грибів та шкідливих комах.

РОС належать до найефективніших пестицидів у сільському господарстві. Застосовуються у вигляді дустів, порошків, розчинів. Крім сільського господарства, їх широко використовують у промисловості, в першу чергу у паперовій та у виготовленні фарб. У паперовій промисловості – для знезаражування деревини. РОС входять до складу фарб, які використовують для покриття днищ кораблів, гідролітаків, внутрішньої поверхні водопровідних труб, гідроакустичних приладів.

Усі засоби даної групи є сильнодіючими і навіть високотоксичними. Ряд цих препаратів заборонені для використання. Інші застосовують у режимі максимального зменшення кількості їх використання, особливо у сільському господарстві. РОС більш токсичні, ніж неорганічні сполуки ртуті. Гранично допустима концентрація (ГДК) для РОС характеризується вмістом ртуті в повітрі робочої зони і становить для всіх цих речовин 0,005 мг/м^3. Слід відзначити, що ці сполуки характеризуються високою стійкістю до різних факторів зовнішнього середовища, погано розчиняються у воді і добре – в органічних розчинниках, жирах, ліпоїдах.

Основні шляхи надходження РОС в організм – органи дихання, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), шкіра. Найбільш небезпечним є потрапляння в дихальні шляхи. Шкірно-резорбтивна токсичність є також достатньо вираженою. При надходженні в організм ці сполуки довго циркулюють у крові, їх виявляють в усіх біосубстратах. Через плаценту надходять у кров плода. З організму РОС виводяться дуже повільно. Основний механізм виведення цих сполук здійснюється через нирки з сечею. Меншою мірою вони виділяються через ШКТ з калом, а також із молоком у період лактації, потом, жовчю та слиною.

РОС мають виражені кумулятивні властивості. Кумуляція має матеріальний характер. РОС накопичуються і тривало зберігаються переважно в головному мозку, печінці, нирках, надниркових залозах.

Дія РОС на організм людини може призводити до виникнення гострих і хронічних отруєнь. У разі інтоксикацій РОС характерний тривалий прихований період від моменту початку контакту до виникнення перших клінічних проявів. Здатність РОС до депонування підвищує небезпеку хронічних інтоксикацій.

Патогенез

За механізмом дії РОС можуть бути віднесені до ферментних, протоплазматичних, а безпосередньо – до тіолових отрут. Основним діючим компонентом РОС є металева ртуть. Органічний компонент РОС є своєрідним транспортним засобом, що сприяє швидкому проникненню отрути в клітини. Механізм патогенезу впливу РОС на організм представлено на рисунку.

Переважне ураження центральної нервової системи (ЦНС) може бути зумовлене ліпотропністю РОС та їх

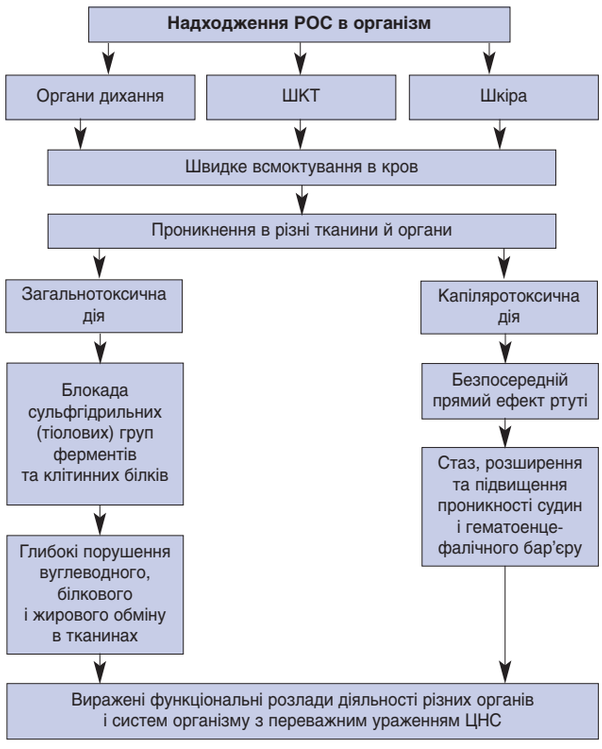

Рисунок. Механізм патогенезу РОС

Rtut.qxd 30.09.2008 16:27 Page 63

здатністю до матеріальної кумуляції в головному мозку. За рахунок ліпотропності РОС також затримуються в клітинній мембрані, порушуючи метаболізм клітин і знижуючи у них вміст РНК.

Крім прямого капіляротоксичного ефекту, РОС мають також виражений кардіотоксичний ефект, що пояснюється як безпосереднім впливом їх на міокард, так і порушенням екстракардіальної регуляції серцевої діяльності. Деякою мірою вони належать до гепато- та нефротоксичних сполук.

Вплив РОС на організм призводить до вираженого гонадотоксичного, ембріотоксичного і мутагенного ефекту. Є відомості, що ряд РОС може несприятливо впливати на генеративну функцію жіночого організму. Встановлено також, що ці сполуки чинять і алергенну дію. Ртуть у даному разі є гаптеном. З'єднуючись з білками організму, вона набуває властивостей повноцінного алергену. Сенсибілізація призводить до утворення антитіл до альбумінату ртуті.

Патологоанатомічна картина

При отруєннях РОС спостерігаються такі основні прояви:

1. З боку ЦНС відмічається значне виснаження, недокрів'я, симетрична атрофія кори лобових часток головного мозку, півкуль мозочка. Гістологічно нервові клітини зернистого шару кори мозочка зморщені, виявляють розростання гліїв в шарі грушоподібних нейронів (клітин Пуркіньє). У бокових стовбурах спинного мозку, рідше в периферичних нервах, мієлінових оболонках корінців кінського хвоста відбувається деградація та розчинення мієліну.

2. З боку серцево-судинної системи мають місце дистрофічні зміни в серцевому м'язі з мутним набуханням та вогнищевою фрагментацією м'язових волокон, набряком строми. Характерні дрібні крововиливи під перикардом і ендокардом лівого шлуночка.

3. З боку органів травлення спостерігається повнокрів'я брижі тонкої кишки, характерні дрібні крововиливи під слизовою оболонкою шлунка та під капсулою печінки. Визначаються дистрофічні зміни в печінці.

4. З боку нирок визначаються дистрофічні зміни.

Клінічна картина

Виділяють гостре та хронічне отруєння РОС. Існують різні думки щодо розвитку та перебігу гострої інтоксикації РОС, зокрема:

1. В першому випадку основним щодо визначення клінічної картини отруєння вважається механізм надходження пестициду в організм людини. При потраплянні через органи дихання клінічні ознаки ураження проявляються досить швидко з переважанням симптоматики з боку нервової системи. При проникненні через травний тракт клінічна симптоматика розвивається повільніше, проявляється пізніше із переважанням диспепсичних явищ.

2. Згідно з другою думкою, гостре отруєння РОС розподіляється за ступенем тяжкості залежно від клінічних

Таблиця 1. Синдроми при гострій інтоксикації РОС

Синдроми	Прояви
Алергічний	Алергічний дерматит
Ангіодистонічний	Капіляроскопічно визначають дистонічний тип з переважанням атонії капілярів
Аритмічний	Тахі- або брадикардія, перебої в серцевій діяльності
Астеновегетативний	Загальна різка слабкість, нездужання, головний біль. Характерний стійкий червоний дермографізм, гіпергідроз долонь та стоп, мармуровість шкіри
Астеноневротичний	Апатія, безсоння
Больовий	Головний біль та біль у животі, в основному в ділянці правого підребер'я та навколо пупка. Відмічається біль у суглобах і нижніх кінцівках
Виразково-некротичний	Виразковий гінгівіт та стоматит, що розвивається на тлі набухання та розпушення ясен
Гематологічний	Помірна анемія, незначний нейтрофільний лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість лейкоцитів, відносний лімфоцитоз, збільшення моноцитів, підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ)
Геморагічний (капіляротоксикоз)	Підвищена кровоточивість зі слизових оболонок ШКТ (ясна, кишечник)
Гіпоталамічний (діенцефальний)	Підвищення температури тіла та артеріального тиску, тремтіння всього тіла, спрага, прогресуюче схуднення та анорексія
Гіпотензивний	Зниження артеріального тиску з розвитком колапсу і втратою свідомості
Диспепсичний	Металевий присмак та відчуття гіркоти в роті, зниження апетиту, нудота, блювання, пронос із домішками слизу і крові
Енцефалопатія	Нестійкість ходи, тремтіння рук і тулуба, інтенційний тремор, ністагм, паралічі кінцівок, бульбарні розлади, мимовільні сечовипускання і дефекація, симптоми адинамії, схуднення, прояви нецукрового діабету, психози. Відмічається атаксія, зниження пам'яті, дизартрія, тетрапарез, атрофія м'язів кінцівок. Сплутана свідомість з маренням, зоровими та слуховими галюцинаціями, дизартрія
Запальний	Гінгівіт, стоматит, гастрит, ентерит, міокардит
Міокардит	Порушення провідності та зниження скоротливої здатності міокарда, інтенсивний ниючий, колючий біль у ділянці серця, напади серцебиття, задишка під час незначного фізичного навантаження та в стані спокою. Тони серця ослаблені, систолічний шум над верхівкою. На ЕКГ – зниження вольтажу зубця Т, комплексу QRS, подовження інтервалу P-Q та сповільнення внутрішньошлуночкової провідності
Нефропатія	Ртуть у сечі, мікроальбумінурія, мікрогематурія, мікролейкоцитурія. Поліурія з ізо- та гіпостенурією, яка надалі змінюється на олігo- та анурію
Печінковий (токсичний гепатит)	Печінка помірно збільшена, болюча при пальпації, відмічається зміна функціональних проб печінки
Поліневритичний	Біль та парестезії в дистальних відділах кінцівок, розлади поверхневої чутливості у вигляді рукавичок, шкарпеток або панчіх. Дистальні відділи кінцівок ціанотичні, набряклі, холодні на дотик
Полірадикулярний	Попереково-крижові радикуліти
Синдром ураження органів чуття	Розлади нюху, зниження слуху, зору пов'язані з ураженням черепних нервів (зорового, слухового, трійчастого тощо) аж до повної глухоти, сліпоти

Rtut.qxd 30.09.2008 16:27 Page 64

проявів захворювання та провідних синдромів незалежно від шляхів надходження отрути до організму.

Гостре отруєння легкого ступеня проявляється астеновегетативним, астеноневротичним, больовим, геморагічним та диспепсичним синдромами.

При отруєнні середнього ступеня відмічаються практично всі синдроми, перераховані в таблиці 1.

Гостре отруєння РОС тяжкого ступеня характеризується переважанням синдрому енцефалопатії, яка характеризується в основному ураженням мозочка, проміжного мозку і стволової частини головного мозку. Патологічні зміни з боку нервової системи та внутрішніх органів можуть залишатися протягом тривалого часу після тяжкого гострого отруєння РОС.

Хронічне отруєння РОС може розвинутися порівняно швидко, через декілька тижнів або місяців. Клінічна картина отруєння розвивається поступово, відрізняється своєрідністю і навіть певною етапністю. Виділяють 3 стадії розвитку патологічного процесу (табл. 2).

Всі основні синдроми, що зустрічаються при хронічній інтоксикації ртуттю, представлені в таблиці 3.

Клінічний перебіг хронічної інтоксикації може мати прогредієнтний характер зі схильністю до прогресування.

Діагностика

Діагностика ртутної інтоксикації здійснюється на основі анамнестичних даних і характерних синдромів.

Одним із важливих показників впливу РОС на організм є наявність ртуті в біологічних середовищах. Діагностичне значення має визначення вмісту ртуті в сечі, яке становить понад 0,01 мг/л. Кількість ртуті в сечі зростає в міру посилення інтоксикації. Проте повної залежності тяжкості інтоксикації від вмісту ртуті в сечі немає.

Лікування

Вибір методів лікування залежить від форми, характеру і ступеня проявів інтоксикації. Лікування при гострому отруєнні РОС включає декілька напрямків.

Виведення постраждалого із забрудненої зони.

Термінове промивання шкіри теплою водою або витирання спиртово-лужним розчином.

Промивання слизової оболонки ротової порожнини за наявності стоматиту, гінгівіту розчином калію перманганату, водню пероксиду або хлорофіліпту.

Застосування антидотної терапії речовинами, що містять тіолові групи. Із таких препаратів широко використовується унітіол, який містить дві вільні сульфгідрильні групи. Механізм дії унітіолу полягає в конкуренції з сульфгідрильними групами ферментів, завдяки чому ртуть взаємодіє з антидотом, що сприяє інактивації ртуті і виведенню її з організму. Призначають 5% розчин унітіолу по 5 мл внутрішньом'язово за схемою: 1-а доба – 3-4 рази на день (через 6-8 годин), 2-а – 2-3 рази, 3-7-а – 1-2 рази на день з переходом на пероральне застосування унітіолу по 0,5 г двічі на добу. На курс лікування потрібно 50-200 мл 5% розчину унітіолу залежно від тяжкості стану.

Ефективним препаратом є також 30% розчин натрію тіосульфат у дозі 5-20 мл внутрішньовенно.

Як антидоти при отруєнні РОС застосовують також комплексони: тетацин-кальцій або пентацин. Тетацин-кальцій вводять внутрішньовенно крапельно по 20 мл 10% розчину в 300-500 мл 5% розчину глюкози або ізотонічного натрію хлориду протягом 3-4 днів із наступною 3-4-денною перервою. Тривалість лікування становить 1 місяць. Пентацин застосовують внутрішньовенно. Вводять 5 мл 5% розчину дуже повільно з інтервалом 1-2 дні. На курс лікування необхідно 10-15 ін'єкцій.

При отруєнні РОС застосовують препарати, синтезовані на основі фізіологічних метаболітів. До таких засобів належить сукцимер. При легкому отруєнні РОС сукцимер застосовують перорально у вигляді таблеток по 0,5 г тричі на добу. В таких випадках можливе внутрішньом'язове введення. Протягом 5-7 днів вводять по 0,3 г приготованого *ex tempore* розчину шляхом розчинення порошку у 6 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату 2-3 рази на добу. При гострому отруєнні середньої тяжкості рекомендуються наступні схеми введення:

1. У 1-й день роблять 4 ін'єкції через кожні 6 годин, на 2-й день – 3 ін'єкції через 8 годин, в наступні

Таблиця 2. Стадії та провідні синдроми при хронічній інтоксикації РОС

Стадії	Синдроми
I стадія (стадія початкових проявів)	Астеновегетативний синдром, ртутний еретизм
II стадія (стадія помірно виражених проявів)	Алергічний, гематологічний, гіпоталамічний (діенцефальний), печінковий синдром, міокардіодистрофія, нефропатія
III стадія (виражена форма)	Енцефалопатія, поліневритичний синдром

Таблиця 3. Синдроми при хронічній інтоксикації РОС

Синдроми	Прояви
Алергічний	Алергічний дерматит, блефарокон'юнктивіт
Аритмічний	Брадикардія, перебої в серцевій діяльності
Астеновегетативний	Головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, загальна слабкість. Характерний стійкий червоний дермографізм, гіпергідроз долонь та стоп, акроціаноз
Астеноневротичний	Підвищена дратівливість, порушення сну
Гематологічний	Гіпохромна анемія, тромбоцитопенія, ретикулоцитоз, лейкопенія з відносним лімфоцитозом, моноцитозом, токсична зернистість лейкоцитів, анізо- і пойкілоцитоз, збільшення ШЗЕ
Гіпоталамічний (діенцефальний)	Вегетосудинні та вегетовісцеральні кризи, що супроводжуються появою безпричинної туги, необгрунтованого страху, порушенням терморегуляції, розладом сну, посиленою спрагою, поліурією, полідипсією, кахексією
Гіпотензивний	Зниження артеріального тиску
Дегенеративно-дистрофічний	Гепатоз, міокардіодистрофія, кардіоміопатія
Диспепсичний	Металевий присмак у роті, нудота
Енцефалопатія	Зниження пам'яті та уваги, підвищення сухожильних рефлексів, легке тремтіння пальців рук
Запальний	Гінгівіт, стоматит, гастрит
Міокардіодистрофія	Біль у ділянці серця, серцебиття, ослаблення тонів серця, ЕКГ-розлади функції провідності та автоматизму міокарда
Нефропатія	Мікроальбумінурія, мікрогематурія, лейкоцитурія
Печінковий	Токсичний гепатит, збільшення печінки, жовтяниця
Поліневритичний	Ознаки вегетативного поліневриту
Ртутний еретизм	Підвищена збудливість у поєднанні з сором'язливістю, невпевненістю в собі
Синдром ураження органів чуття	Порушення сприйняття кольорів, зниження гостроти зору

Rtut.qxd 30.09.2008 16:27 Page 65

Таблиця 4. Медичні огляди при роботі з РОС

№ з/п	Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища і трудового процесу	Періодичність оглядів у лікувально-профілактичному закладі	Фах лікарів, які беруть участь у медичних оглядах	Лабораторні, функціональні та інші дослідження	Медичні протипоказання (на доповнення до загальних медичних протипоказань)
2.2.3	Ртутьорганічні (гранозан[1], меркурбензол тощо)	1 раз на рік	Невропатолог Офтальмолог[2] Дерматолог Стоматолог	Загальний аналіз крові Лужна фасфатаза[2] Загальний аналіз сечі Вміст ртуті в сечі АЛТ[2] АСТ[2]	Хронічні захворювання гепатобіліарної системи[3] Алергічні захворювання, у тому числі шкіри Хронічні захворювання периферичної нервової системи Поширені дистрофічні розлади верхніх дихальних шляхів Хронічні захворювання переднього відрізка ока Хронічні захворювання нирок[3]

Примітки: [1] – належність речовини до алергенів; [2] – проведення цього дослідження обов'язкове при попередньому медичному огляді та за показаннями при періодичному; [3] – за наявності захворювання питання про професійну придатність вирішується індивідуально з урахуванням його перебігу та стажу роботи.

5 днів – по 1 або 2 ін'єкції через 12 годин. Всього на курс – 5,1 г. У тяжких випадках доза може бути збільшена у 1,5-2 рази.

2. У 1-й і 2-й день роблять 4 ін'єкції через кожні 6 годин, на 3-5-й день – по 3 ін'єкції через 8 годин, на 6-й і 7-й – по 2 ін'єкції через 12 годин.

Як антидот призначають також D-пеніциламін (купреніл) перорально по 0,25 г 4 рази на добу.

Певною мірою тактика лікування залежить від механізму надходження отрути. Тому при гострій інтоксикації необхідно з'ясувати, яким чином отрута потрапила в організм.

При надходженні РОС через ШКТ внутрішньо дають 100-150 мл 5% розчину унітіолу з наступним рясним промиванням шлунка водою в кількості 10-12 літрів із додаванням активованого вугілля (2 столові ложки на 1 літр води). Після промивання вводять сольовий проносний засіб (30 г магнію сульфату).

У разі надходження отрути інгаляційним шляхом унітіол рекомендують вводити у вигляді аерозолю. Курс лікування становить 10 діб. Проводиться по 2 інгаляції 5% розчину тривалістю 15-20 хвилин. На 5 мл додають 1-2 краплі ментолової олії для усунення запаху сірководню.

Дезінтоксикаційні заходи: активна інфузійна терапія (глюкоза, ізотонічний розчин натрію хлориду, неогемодез); форсований діурез (80-120 мг фуросеміду, 80-100 г маніту); еферентні методи екстракорпоральної детоксикації (плазмаферез, плазмасорбція, гемодіаліз).

Крім антидотної терапії, проводять симптоматичне лікування, спрямоване на нормалізацію функціонального стану та діяльності основних органів та систем організму. В першу чергу це стосується ЦНС, серцево-судинної системи, печінки та нирок.

Лікування хронічного отруєння РОС проводять згідно з наявними основними клінічними синдромами. Застосовують введення наведених вище антидотів, антиоксидантів, гепатопротекторів, адаптогенів, біостимуляторів, вітамінотерапію (С, Е, групи В).

У комплексне лікування можуть входити дієтотерапія. Їжа повинна мати високу енергетичну цінність, бути збагачена вітамінами та солями калію.

Для закріплення результатів проведеної терапії рекомендується санаторно-курортне лікування: Куяльник, Хмільник, Бердянськ, П'ятигорськ, Мацеста.

Профілактика

З метою профілактики отруєння РОС проводять організаційно-технічні та медичні заходи. До організаційно-технічних належать: герметизація технологічного процесу та апаратури, використання індивідуальних засобів захисту (респіратори, комбінезони, захисні окуляри, гумові рукавички). При підозрі на забруднення приміщення ртуттю проводиться демеркуризація.

Серед медичних заходів застосовується профілактичні антидотна терапія та медичні огляди.

З метою профілактики або при високому ризику ураження потрібно пройти курс аерозольних інгаляцій із застосуванням 5% розчину унітіолу до 5 мл тричі на тиждень протягом місяця.

Важливе значення має проведення попередніх і періодичних медичних оглядів осіб, робота яких пов'язана з контактом із ртуттю. Попередні і періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до чинного наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246 пункту 2.2 «Пестициди» додатку 4 до пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій» (табл. 4). В ньому передбачені всі види робіт із пестицидами.

Експертиза працездатності

Експертиза працездатності проводиться згідно із загальним станом пацієнта та тяжкістю інтоксикації. Якщо лише є підозра на наявність інтоксикації РОС з виявленням ртуті в сечі, необхідно тимчасово припинити подальший контакт із цими сполуками та перевести пацієнта на іншу роботу. При нормалізації стану і відсутності клінічних проявів захворювання пацієнт може повернутися до своєї роботи під ретельним диспансерним наглядом.

У разі легких гострих інтоксикацій РОС, а тим більше після перенесених гострих отруєнь середнього і тяжкого ступенів, рекомендується повне припинення контакту із ртуттю.

При тяжких залишкових явищах гострої або виражених клінічних проявах хронічної інтоксикації рекомендовано направлення пацієнта на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання. Симптоматика отруєння в таких випадках вирізняється значною стійкістю і зумовлює повну інвалідизацію хворих.

Guryev.qxd 30.09.2008 16:27 Page 66

С.Е. Гурьев,
Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф МЗ Украины, г. Киев

Обезболивание в травматологии и ортопедии

Патология опорно-двигательной системы (ОДС) является одной из наиболее распространенных среди населения развитых стран мира, а травмы ОДС – основным типом травматизации населения.

В основном пациенты с патологией и травмами ОДС жалуются на боль. В медицинской науке это называется «болевым синдромом».

Лечение данного синдрома является одной из приоритетных задач ортопедов-травматологов, что получило специфическое название «купирование болевого синдрома». Следует отметить, что при таком лечении часто не достигается достаточного эффекта, несмотря на значительные успехи фармакологии в области разработки и внедрения новых анальгезирующих средств.

Как показывает предварительный анализ, недостаточная эффективность анальгезирующей терапии обусловлена, в основном, неадекватным к патологии характером и интенсивностью болевого синдрома, состоянием больного, применением определенных обезболивающих средств.

В данном сообщении не рассматривается обезболивание с применением наркотических анальгетиков, что имеет свою специфику и является предметом отдельного изучения. Анальгезирующая терапия у лиц со злокачественными новообразованиями ОДС и трехступенчатое лечение боли, рекомендуемое ВОЗ, исходя из того, что оно не распространено в травматологии и ортопедии, и, по нашему мнению, принципиально неэффективно при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательной системы.

Патогенез боли

Само понятие «боль» не имеет общепризнанной трактовки и единой формулировки. Считается, что в упрощенном варианте боль – это реакция на простагландины, сопровождающаяся, по словам D.R. Laurens, «неприятными физическими и эмоциональными ощущениями».

Болевой синдром является интегральной приоритетной ответной реакцией, которая, по мнению ряда исследователей, состоит из 4 компонентов [2, 3]:

1. Ноцицепции – воздействия местного повреждения или травмы на нервные окончания (ноцицепторы).
2. Ощущения боли как психологического состояния.
3. Страдания как последствия боли.
4. Болевого поведения.

При определенных условиях и в каждый период травматического или посттравматического процесса преобладает тот или иной компонент формирования болевого синдрома.

Боль классифицируют следующим образом. По интенсивности боль определяют как нестерпимую, сильную, умеренную и слабую. Эта характеристика является весьма субъективной. Попытки объективизировать интенсивность боли с помощью стандартизованных систем оценки (например, визуальных аналоговых шкал) не принесли должного эффекта.

По продолжительности боль разделяется на острую и хроническую. Острой, по определению Laurens и Bennet, является боль, окончание которой можно прогнозировать, а хронической, по мнению Grichnin и Ferrante, ту, которая продолжается дольше, чем ожидается ее прекращение.

Распространенной ошибкой является определение острой боли как боли значительной интенсивности. Это верно лишь в случае, когда первичная психологическая реакция на ноцицепцию выражена сильнее.

По характеру боль бывает весьма разнообразной и зависит от трех причин:

1. Одновременной реакции ноцицепторов боли, термических и тактильных сенсоров. В каждом конкретном случае превалирует раздражение одного из сенсоров.
2. Размера болевого участка.
3. Периодичности причин боли.

В.Ф. Чиж разделяет боль по четырем признакам:

1. Качеству ощущений (жгучая, тупая, режущая, тянущая, сверлящая).
2. Локализации и способу распространения (размытая, острая, точечная, стреляющая).
3. Появлению во времени (стучащая, дергающая, постоянная, молниеносная).
4. Интенсивности (слабая, сильная).

Однако эта классификация подходит лишь для классического субъективного описания боли.

Н. Кассиль отмечает, что болезненные ощущения в сухожилиях, надкостнице и суставах имеют характер тупой боли, больной не четко определяет ее источник, ощущение боли расплывчатое, за исключением острой травмы, боли, особенно в суставах, изменяются при движениях и нагрузке, мышечные боли имеют тянущий характер.

Здесь уместно упомянуть о триггерно-паттернальной теории боли, когда вследствие различных причин в мышцах или сухожилиях образуется триггер (анатомическим субстратом которого является миогелоз), что распространяет болевой синдром на определенную зону (паттерн). Паттерн бывает простой (влияние одного триггера) и сложный (влияние двух триггеров и более). При этом паттерн

Guryev.qxd 30.09.2008 16:27 Page 67

может находиться как вокруг и вблизи триггера, так и на значительном расстоянии от него. Ликвидация или дезактивация триггера, как правило, приводит к исчезновению или уменьшению болевого паттерна.

В зависимости от преобладания патологического компонента интегрального болевого синдрома определяются характеристики боли при травмах и заболеваниях ОДС, а также задачи анальгезирующей терапии.

Задачи анальгезирующей терапии в травматологии и ортопедии

Задачи анальгезирующей терапии зависят от:

1. Этиологического фактора боли.
2. Характеристик боли.
3. Преобладания патогенетического компонента, что в значительной степени определяется характеристикой боли.
4. Этапа оказания медицинской помощи и задач лечения на каждом этапе.

Этиологический фактор определяет немало в тактике лечения боли, которая направлена на снижение ноцицепции. Этим фактором может быть травма, острое воспаление, дегенеративно-дистрофический процесс. Задача дезактивации влияния этиологического фактора наиболее актуальна на начальном этапе.

От характера боли зависят дозирование и методика применения анальгезирующих препаратов.

Влияние преобладающего патогенетического компонента на данный момент имеет первостепенное значение, поскольку устранение или уменьшение его влияния и обеспечивает успех и эффективность терапии.

Практическая реализация мероприятий по устранению боли зависит от этапа оказания медицинской помощи пострадавшим. На догоспитальном этапе целью является адекватная транспортировка пациента и одномоментное введение сильнодействующих анальгетиков, на госпитальном – выработка долговременной стратегии лечения и применение анальгетиков с выраженным кумулятивным эффектом.

Краткая характеристика анальгетиков

Ниже рассмотрено действие местных анестетиков и ненаркотических анальгетиков. Действие местных анестетиков основано на принципе блокады рецепторов, то есть непосредственного влияния на ноцицептивный компонент болевого синдрома. В практике ортопедов-травматологов эти препараты применяются для проведения блокад. Выбор препарата индивидуально зависит от цели блокады.

Рассмотрим вопрос применения ненаркотических анальгетиков на примере нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

В настоящее время пользуются классификацией НПВС (таблица).

Таблица. Классификация НПВС (D.R. Laurens, P.N. Bennet, 1992, с дополнениями)

Группа НПВС	Препараты
Анальгетики-антипиретики	Пиразолоны – анальгин (метамизол натрия, диперон), аминофеназол (амидопирин)
Производные парааминофенола	Фенацетин, парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак
Производные салициловой кислоты	Ацетилсалициловая кислота, дифлунисал, салицилат натрия
Производные арилуксусной кислоты	Диклофенак
Производные арилпропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, индометацин
Производные эноликовой кислоты	Пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные фенамовой кислоты	Мефенамовая кислота
Другие: набуметон, коксибы	Целекоксиб
Комбинированные препараты	Артротек (диклофенак/мисопростол), ревалгин (метамизол/натрия и питофенона гидлохлорид/фенпивериния бромид)

Основой действия НПВС является ингибирование циклооксигеназы первого или второго типа (ЦОГ-1 или ЦОГ-2), при этом чем выше селективность, тем больший анальгезирующий эффект лекарственного вещества при большой концентрации в зоне болевой ирритации. Также следует учитывать, что скорость наступления анальгезирующего эффекта зависит от pH препарата, причем нейтральная pH обеспечивает быстрое наступление анальгезирующего эффекта за счет преодоления гематоэнцефалического барьера и угнетения центров болевой чувствительности. В начале курса при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата методологически корректным было бы назначение двух анальгетиков с быстрым кумулятивным эффектом. Ниже представлен сравнительный анализ кумулятивного эффекта НПВС (рисунок).

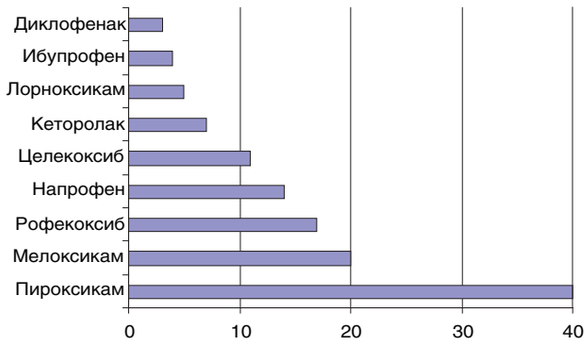

Рисунок. Сравнительный анализ кумулятивного эффекта НПВС (А.Л. Верткин, Е.Н. Вовк, 2004)

Методология использования лекарственных препаратов анальгезирующего действия в травматологии и ортопедии

Основными принципами анальгезирующей терапии в травматологии и ортопедии являются:

1. Эффективность.
2. Безопасность.
3. Адекватность.

Имеется определенная закономерность в применении анальгезирующих средств у больных с ортопедической и травматологической патологией, которая обеспечивает эффективность обезболивающей терапии.

У больных с травмами ОДС целью анальгезирующей терапии является ликвидация или значительное снижение ноцицепции и в меньшей степени снижение ощущения боли как психологического состояния, страдания как последствия боли и коррекция болевого поведения. Уменьшение интенсивности боли необходимо особенно в первые 3-5 суток после травмы или операции. При этом следует соблюдать последовательность: ударная доза, поддерживающая доза. В первые 4-5 суток предпочтительно применение анальгетиков со сроком полувыведения до 10-12 часов, что позволяет вводить препарат 2 раза в сутки.

Guryev.qxd 30.09.2008 16:27 Page 68

При переходе на умеренную дозу менять препарат не рекомендуется, но целесообразно уменьшить дозу анальгетика. При необходимости применения анальгетика в поддерживающей дозе следует решить вопрос о смене лекарственного препарата на средство со сроком полувыведения до 20 часов, что позволит применять его 1 раз в сутки с парентеральным введением его в течение первых 2-4 суток.

Безопасность проведения анальгезирующей терапии у пострадавших с травмами ОДС определяется четким соблюдением правил приема препарата. Рекомендуемый срок приема анальгетика обычно составляет до 14-20 дней.

Адекватность подразумевает правильный подбор дозы анальгетика. В ряде случаев полное обезболивание нецелесообразно, поскольку боль также имеет диагностическое и даже саногенетическое значение. Так, например, при переломе ребер боль ограничивает экскурсию грудной клетки, препятствуя повреждению паренхимы легких и возникновению пневмо- или гемопневмоторакса.

Обезболивание при дегенеративно-дистрофической, воспалительной или иной патологии опорно-двигательного аппарата патогенетически отличается от таковой при травме. Боль при ортопедической патологии, как правило, менее интенсивна и более длительна. Вследствие противовоспалительного эффекта НПВС применение последних имеет патогенетический аспект.

При синдроме привыкания (воздействие медиатора воспаления на нервные окончания как компонент ноцицепции может быть длительным, а иногда и постоянным) ноцицепция значительно снижена и более выражены вследствие ремиттирующего характера ощущение боли как психологического состояния, страдание как следствие боли и особенно феномен болевого поведения.

Обездвиживание пациента не только не оказывает лечебного эффекта, но и крайне нежелательно. У больных, как правило, вырабатывается стиль движения с целью избежать возникновения или усиления боли, так называемый двигательный стереотип, что приводит к возникновению «порочного круга». Поэтому анальгезирующая терапия должна носить комплексный характер и рассматриваться как компонент лечения, в которое также входит лечебно-охранительный режим, лечебная физкультура, ортопедические пособия, медикаментозная терапия и другие методы лечения.

Противоболевая терапия при патологии ОДС состоит из двух компонентов:

1. Базисная терапия – проводится постоянно не зависимо от клинических манифестаций процесса. Цель – устранить или значительно уменьшить интенсивность патологических механизмов возникновения болевого синдрома.

2. Симптоматическая терапия – проводится в период активизации патологического процесса. Цель – снизить интенсивность клинических манифестаций, в том числе боли.

При базисной терапии широко применяются различные формы производных арилуксусной кислоты (диклофенак и его аналоги), арилпропионовой кислоты (ибупрофен и его аналоги), коксибы (целебрекс и его аналоги), оксикамы (мелоксикам и его аналоги), ингибиторы ЦОГ (эффективнее селективные ингибиторы ЦОГ-2, чем ЦОГ-1), парааминофенола (парацетамол). Необходимо учесть, что все приведенные средства воздействуют (хотя и различными путями) на периферический компонент полимодального болевого синдрома. Воздействие на центральные модальные компоненты достигается двумя путями:

1. Торможение процесса формирования болевого импульса в задних рогах спинного мозга:

- противосудорожные препараты (вальпроаты и бензодиазолины);
- антогонисты α_2-адренорецепторов (клонидины);
- блокаторы обратного захвата серотонина (флуаксетин или амитриптилин).

2. Снижение восприятия боли в структурах головного мозга за счет торможения болевой импульсации. Для этого применяют опиаты или опиатоподобные препараты, чаще всего трамадол как неселективный антагонист опиоидных рецепторов (m-рецепторов).

Длительное применение этих препаратов приводит к развитию серьезных осложнений со стороны центральной и периферической нервной системы и может вызвать психологическую зависимость вплоть до наркомании. Лекарственное воздействие на центральный компонент боли не должно быть длительным и постепенно замещаться методами физиотерапевтического и психотерапевтического воздействия.

Симптоматическая терапия при интенсивных клинических манифестациях аналогична таковым при острой травме. Нецелесообразно увеличивать дозу препарата при базисной терапии, его необходимо заменить другим средством, желательно с более выраженным противовоспалительным эффектом. Так, например, производные арилуксусной кислоты можно заменить на мефенаминовую кислоту.

При значительной интенсивности болевого синдрома допускается недолгосрочное использование препаратов, тормозящих формирование болевого импульса и опиатоподобных средств.

Назначение симпатолитических и спазмолитических лекарственных средств зависит в первую очередь от состояния тонуса скелетной мускулатуры. При повышенном тонусе боль может иметь саногенетическое значение, например гипертонус мышц спины при остеохондрозе – компенсация нестабильности позвоночно-двигательных сегментов. Поэтому применять спазмолитическую терапию у пациентов с патологией ОДС следует с осторожностью.

Таким образом, эффективность анальгезирующей терапии у больных с заболеваниями ОДС определяется правильным назначением препарата для базисной терапии и соблюдением методики его применения как компонента целостной системы лечения.

Адекватность у данной категории больных определяется сочетанием базисной и симптоматической терапии.

Безопасность зависит от правильного метода введения анальгетика (перорально или, в некоторых случаях, ректально) и перманентным контролем за состоянием больного с признаками возможных осложнений.

Заключение

Анальгезирующая терапия у больных с повреждениями и заболеваниями двигательного аппарата является сложной, многокомпонентной проблемой, которая требует индивидуального подхода с учетом конкретных патогенетических механизмов возникновения боли и соблюдения признаков эффективности, безопасности и адекватности лечения.

Список литературы находится в редакции.

Guryev.qxd 30.09.2008 16:27 Page 69

Кетопрофен в терапии послеоперационного болевого синдрома

Проведено исследование (Б.Р. Гельфанд, П.А. Кириенко, О.В. Рахчеева, Д.А. Левановић, РГМУ, г. Москва) с целью определить эффективность кетопрофена для обезболивания пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства на желчевыводящих путях.

В исследовании принимали участие 22 больных после лапароскопической холецистэктомии и холецистэктомии из минидоступа. Все пациенты оперированы в условиях общей анестезии – комбинированной эндотрахеальной либо с применением ларингеальной маски. Премедикацию, которая включала в себя атропин в дозе 0,5 мг, дормикум по 5 мг и кетопрофен по 100 мг внутримышечно, выполняли за 30 минут до операции. Для вводного наркоза использовали 1,7-2 мг/кг пропофола, 2-3 мкг/кг фентанила и 0,15 мг/кг нимбекса. Для поддержания анестезии – пропофол со средней скоростью 6 мг/кг/ч, фентанил дробно по 50-100 мкг, нимбекс по 0,03 мг. Длительность оперативного вмешательства составила 67,5 ± 30,19 минут, длительность анестезии – 89,3 ± 35,37 минут. В первые сутки больные получали кетопрофен по 100 мг внутримышечно через 6 и 12 часов после операции, на 2-е и 3-е сутки – 300 мг внутримышечно, в случае недостаточного уровня анальгезии назначали промедол. Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивали в покое (п) и при кашле (к) по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), а также по вербальной шкале (ВШ). Регистрировали также артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Средняя интенсивность болевого синдрома через 4 часа после операции составила 2,73 ± 0,40 (п) и 3,59 ± 0,63 (к) балла по ВАШ; 1,27 ± 0,45 (п) и 2,09 ± 0,29 (к) по ВШ. Через 12 часов – 2,5 ± 0,41 (п) и 3,09 ± 0,2 (к) по ВАШ; 1,09 ± 0,29 (п) и 1,54 ± 0,51 (к) по ВШ. Через 24 часов – 2,29 ± 0,25 (п) и 3,00 ± 0,31 (к) по ВАШ; 1,04 ± 0,21 (п) и 1,45 ± 0,50 (к) по ВШ. Через 48 часов – 1,93 ± 0,42 (п) и 2,6 ± 0,52 (к) по ВАШ; 1,05 ± 0,21 (п) и 1,27 ± 0,45 (к) по ВШ. Однократное введение промедола в дозе 20 мг потребовалось у 36% больных. Показатели гемодинамики находились в пределах стресс-нормы. Побочных эффектов, связанных с применением кетопрофена, не наблюдалось.

Кетопрофен обладает выраженной анальгетической активностью и минимумом побочных эффектов, в связи с чем его можно применять для предупреждающей и послеоперационной анальгезии при малоинвазивных вмешательствах на органах брюшной полости.

http://anesth.medi.ru

Предупреждающая анальгезия кетопрофеном у больных после радикальной мастэктомии

В последнее десятилетие возрос интерес к проблеме послеоперационной боли, сформировалась концепция предупреждающей анальгезии, направленной на предотвращение пластических изменений ноцицептивных структур. Пересмотрена роль и значение нестероидных противовоспалительных средств в лечении и профилактике острого болевого синдрома (БС). Их эффективность повысилась с внедрением в клиническую практику нового поколения препаратов, отличающихся быстрым развитием анальгетического эффекта и значительным проникновением через гематоэнцефалический барьер с реализацией центральных механизмов действия.

В.Ю. Межиным и А.Е. Палехиным (отделение анестезиологии-реанимации № 2, Муниципальная клиническая больница № 1, г. Новосибирск) проанализированы результаты послеоперационного обезболивания пациенток, перенесших радикальную мастэктомию по поводу рака молочной железы. Возраст женщин составил 31-82 года, вес – 51-104 кг; сопутствующая патология, предшествующая химио- и лучевая терапия были сопоставимы.

В контрольную группу вошли 157 пациенток с обычной премедикацией (фентанил по 50-100 мкг, дроперидол в дозе 1,25-2,5 мг, холинолитик, антигистаминный препарат).

В основной группе (162 больных) премедикация дополнена кетопрофеном в дозе 100 мг внутривенно за 15 минут и кетамином по 0,3 мг/кг за 5 минут до кожного разреза.

В дальнейшем в обеих группах проводили многокомпонентную анестезию с искусственной вентиляцией легких (отношение N_2O к O_2 – 2 : 1, 0,2-0,3% фторотан, фентанил) с интубацией трахеи либо использованием ларингеальной маски. Длительность анестезии – от 70 до 100 минут. Течение анестезии, объем кровопотери не отличались в обеих группах. В послеоперационный период оценивали потребность в анальгетиках и интенсивность БС в баллах (0 – боли не беспокоят, 1 – слабая боль, 2 – умеренная боль, 3 – сильная боль).

В основной группе первое введение кетонала потребовалось через 1-4 часа после экстубации у 10 больных (6,3%), через 4-6 часов – 29 (17,1%), через 10-12 – 123 (75,8%). Средняя оценка интенсивности БС к моменту введения анальгетика – 1,42 ± 0,3 балла. Повторное введение анальгетика в первые сутки после операции потребовалось у 38 пациенток (24,2%) с оценкой БС перед введением в 1,23 ± 0,4 балла. В остальных случаях (75,8%) анальгетик вводили через 14-16 часов после первой инъекции. Качество послеоперационного обезболивания оценено как хорошее 146 больными (90,3%), удовлетворительное – 16 (9,%). Расход кетопрофена на 2-4-е сутки в этой группе составил в среднем 126 мг/сут.

В контрольной группе первое введение кетопрофена потребовалось через 1-4 часа после экстубации у 138 пациенток (87,9%), через 4-6 часов – 7 (12,1%). Оценка БС составила 1,86 ± 0,3 балла. Всем больным этой группы потребовалось повторное введение анальгетика в первые сутки. Оценка БС перед повторным введением – 1,54 ± 0,4 балла. Качество послеоперационного обезболивания оценено как хорошее 105 больными (67%), удовлетворительное – 52 (33%). Расход кетопрофена на 2-4-е сутки составил в среднем 163 мг/сут.

При проведении послеоперационной анальгезии только кетоналом ни у кого из пациенток обеих групп не отмечено побочных эффектов, приведших к его отмене. Полученные результаты подтверждают эффективность метода предупреждающей анальгезии в лечении послеоперационного БС. Кетопрофен является надежным средством в профилактике и лечении послеоперационного БС в данной группе больных.

http://www.painstudy.ru

Anketa_70.qxd 30.09.2008 16:27 Page 70

Редакция журнала «Острые и неотложные состояния в практике врача» приглашает авторов к сотрудничеству

«Острые и неотложные состояния в практике врача» – издание для врачей разных специальностей, цель которого предоставление современной информации по вопросам диагностики, лечения и предупреждения угрожающих жизни острых состояний, требующих неотложной медицинской помощи как на догоспитальном, так и госпитальном этапах. В журнале публикуются обзоры литературы, клинические лекции, рекомендации, результаты исследований, интересные клинические случаи.

Обращаем внимание на правила оформления статей, направляемых в редакцию:

• статья должна быть набрана на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12 на листе формата А4;

• объем статьи – до 20 страниц формата А4;

• материал представляется в электронном или печатном виде (с приложением копии на диске/дискете);

• обязательны сведения об авторах статьи: фамилия, имя, отчество; ученая степень, место работы (учреждение);

• препараты, указанные в статье, должны быть представлены в виде соответствующих им международных непатентованных названий; дозировки должны быть тщательно выверены, единицы измерения поданы в системе СИ;

• следует использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращений в названии статьи; полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если это не стандартная единица измерения);

• таблицы, графики, диаграммы и т. д. должны быть разработаны в программах пакета MS Office и иметь соответствующие ссылки в тексте;

• иллюстративный материал (рисунки, фотографии) даются отдельно в формате TIFF (CMYK или Grayscale, 300 dpi) или JPEG maximum qulity, 300 dpi;

• к каждой иллюстрации (рисунку, таблице, графику, диаграмме и т. д.) делается подпись, при необходимости объяснены все цифровые и буквенные обозначения;

• статья должна содержать список цитируемой литературы, ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку литературы в квадратных скобках;

• работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, в первую очередь подаются работы, напечатанные кириллицей, затем – латинским шрифтом;

• если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке.

Все материалы, поступающие в редакцию, при необходимости редактируются и сокращаются. Редакция подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с ее содержанием.

Полученные работы не возвращаются, статьи, ранее опубликованные или представленные для публикации в другие издания, не рассматриваются.

Просьба указывать электронный адрес для переписки, контактный телефон/факс.

Рукописи направляйте по адресу:

03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 810,
редакция журнала
«Острые и неотложные состояния в практике врача»,
тел.: (044) 587-5042, 587-5043.
E-mail: a.kortcigin@health-ua.com

Уважаемые читатели!

Нас интересует ваше мнение относительно информационного наполнения журнала, поэтому будем очень рады получить от вас отзывы, предложения и пожелания о том, какие темы, на ваш взгляд, заслуживают особого внимания, что бы хотели видеть на наших страницах, какая информация вам необходима в работе.

Открытый диалог позволит журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» стать по-настоящему для вас интересным. Пожалуйста, укажите 5 наиболее актуальных и интересных для вас тем. Спасибо за помощь.

1. . . . . .

. . . . . .

2. . . . . .

. . . . . .

3. . . . . .

. . . . . .

4. . . . . .

. . . . . .

5. . . . . .

. . . . . .

03035, г. Киев, ул. Урицкого, 45, офис 810,
редакция журнала «Острые и неотложные состояния в практике врача»,
тел.: (044) 587-5042, 587-5043.
E-mail: a.kortcigin@health-ua.com