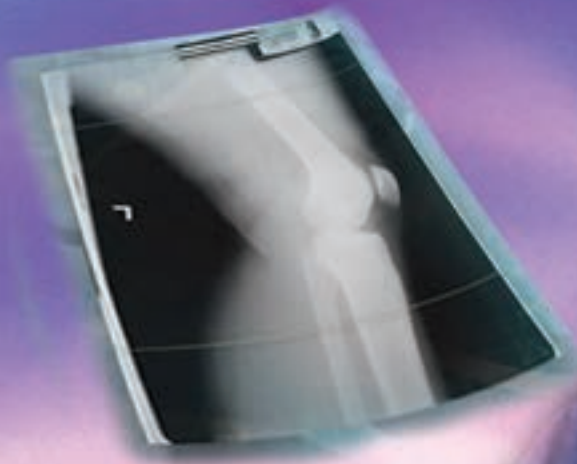


# ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ в практике врача®

2 2015

www.emergency.health-ua.com

www.emergency.health-ua.com



- ☞ Академия инфузионной терапии
- ☞ Антибиотикотерапия при огнестрельной боевой травме
- ☞ Некротизирующий фасциит — ургентное состояние в медицине



# Мистецтво ефективних антибіотиків

Левовфлоксацин — 500 мг  
Орнідазол — 1000 мг



• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування  
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції  
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»  
при емпіричному призначенні  
АБ терапії

**ЮРІЯ-ФАРМ**

Київ, вул. Амосова, 10  
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42  
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

\*\*\*



## АКАДЕМИЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Клінічна фізіологія водно-електролітного обміну

І.П. Шлапак, О.А. Галушко ..... 8

Інтотоксикаційний синдром: сучасні можливості інтенсивної терапії

С.М. Недашківський, С.І. Бабак, Б.І. Кедьо, В.В. Юрків, О.А. Галушко ..... 13

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Тромбоэмболия легочной артерии: анализ современных рекомендаций

и возможности рутинной практики на основе клинического случая

Ю.А. Площенко, В.А. Бороцук, В.В. Костенко, М.А. Солощук, Н.А. Котлярова ..... 17

Некротизирующий фасциит — ургентное состояние в медицине

В.В. Николов ..... 27

## НЕВРОЛОГИЯ

Зрушення в системі гемостазу: фактори ризику та профілактика ішемічного інсульту

В.С. Мельник, М.Г. Хоменко, О.О. Савченко ..... 32

Клиническая эффективность и безопасность кеторолака

в терапии болевого синдрома в неврологической практике

В.А. Куташов, И.Е. Сахаров ..... 36

Миофасциальный синдром: происхождение, проявления, принципы лечения (обзор литературы)

М.В. Тардов ..... 42

## АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Антибиотикотерапия при огнестрельной боевой травме:

ретроспективное обсервационное исследование

Д.А. Криштафор, И.А. Йовенко, А.А. Криштафор, В.Ю. Мынка ..... 47

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Известное о неизвестной IgG4-связанной холангиопатии

Е.В. Колесникова, К.А. Сытник ..... 51

## ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Подходы к фармакотерапии внебольничной пневмонии: обзор современных рекомендаций

М.Л. Максимов, Е.В. Каннер ..... 57

## АНДРОЛОГИЯ

Приапизм

В.В. Николов ..... 60

## Медицинські журнали для лікаря-практика

Рациональная  
фармакотерапия  
96488  
<http://rphb.com.ua>



Нейро News:  
психоневрология  
и психиатрия  
96489  
<http://neuro.health-ua.com>

Практична  
ангіологія  
94976  
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна  
імунологія.  
Алергологія.  
Інфектологія  
94977  
<http://kiai.com.ua>

Острые  
и неотложные  
состояния  
в практике врача  
95403  
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар  
37812  
<http://d-l.com.ua>

Медицинские  
аспекты  
здоровья женщины  
95404  
<http://marg.com.ua>



Медицинские  
аспекты  
здоровья мужчины  
89519  
[www.mazm.com.ua](http://mazm.com.ua)

Адреса:  
вул. Механізаторів, 2,  
м. Київ, 03035,  
тел.: 044 364-40-21



**Одним із методів вирішення проблем, які виникають перед практикуючим лікарем, є інтенсивна терапія з адекватною, збалансованою, точно розрахованою та безпечною інфузійною терапією. Роль інфузійної терапії в лікуванні хворого, її обсяги та склад залежать від певного кола обставин: загального вихідного стану пацієнта, глибини й розповсюдження уражень органів, специфіки захворювання та його ускладнень.**

Крім тяжкої крововтрати або гіповолемії в практиці лікаря зустрічається безліч ситуацій, коли потрібно відкоригувати наявні у хворого некритичні порушення (наприклад, розлади обміну речовин чи мікроциркуляції). В цих випадках головне — не кількість (обсяг), а якість (специфічні ефекти) розчинів. Таке лікування справедливо називається «неінтенсивною» інфузійною терапією. І проводять її не тільки анестезіологи та інтенсисти, а й лікарі внутрішньої медицини. Неінтенсивна інфузійна терапія є важливим інструментом клініциста в лікуванні багатьох синдромів, що супроводжують різні патологічні стани. Цей потужний лікувальний метод використовується для ліквідації інтоксикації, покращення мікроциркуляції, реологічних властивостей крові тощо. Серед основних завдань, які ставляться перед інфузійною терапією, слід назвати такі:

- відновлення екстра- та інтрацелюлярного об'єму при дегідратації;
- ліквідація порушень обміну речовин;
- поліпшення реологічних властивостей крові;
- покращення мікроциркуляції та перфузії тканин;
- корегування гемостатичного потенціалу крові;
- відновлення електролітного, осмотичного та кислотно-основного балансу;
- компонент дезінтоксикаційної терапії;
- покращення доставки ліків до патологічного вогнища;
- лікування больового синдрому та гіпертермії.

Додайте ще сюди традиційні для інфузійної терапії завдання відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) у разі гіповолемії, поповнення дефіциту деяких речовин, втрачених внаслідок захворювання (фактори згортання крові, білки, вуглеводи, ліпіди), підтримки енергетичного балансу організму (усі різновиди парентерального харчування). І стає зрозумілим, що сучасна інфузійна терапія — це потужний засіб лікування багатьох хворих, у яких спостерігається втрата чи патологічна зміна важливих, а інколи і життєво необхідних функцій організму.

Ось чому на сторінках нашого журналу ми вирішили створити нову рубрику — «Академія інфузійної терапії». Для ведення цієї рубрики ми запросили відомого в Україні фахівця з питань інфузійної терапії — кандидата медичних наук, доцента кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Галушка Олександра Анатолійовича, автора більше 40 наукових публікацій з проблем інфузійної терапії.

Планується, що в кожному випуску «Академії» ми будемо публікувати по дві статті. По-перше, на жаль, інфузійна терапія часом має формальний характер, що відбувається через недооцінку її ролі в лікуванні хворого, недостатню поінформованість лікаря щодо патофізіологічних механізмів водно-електролітних порушень та нестачу досвіду у складанні раціональної програми інфузійної терапії. Тому перший матеріал кожного випуску буде присвячуватися розгляду певних теоретичних аспектів інфузійної терапії.

По-друге, в практиці лікаря важливо скласти не якусь абстрактну програму терапії, а розрахувати раціональну інфузійну терапію у конкретного хворого з конкретною патологічною картиною. Тож, у другій статті випуску ми плануємо подавати матеріали з визначення можливостей і обговорення особливостей проведення інфузійної терапії при окремих патологічних станах. Нам здається, що саме такий (подвійний) підхід буде найбільш цікавим і корисним для лікарів різних спеціальностей, що займаються проблемами інфузійної терапії.

Наприкінці розділу для бажаючих перевірити себе та рівень засвоєння матеріалу будуть пропонуватися контрольні запитання та тестові завдання, відповіді на які друкуватимуться у наступному номері журналу. Усі учасники, які братимуть активну участь у навчанні в нашій «Академії інфузійної терапії», отримають Сертифікати.

*Редакція журналу  
та ведучий рубрики О. Галушко*



# Клінічна фізіологія водно-електролітного обміну

*Неприємності виникають не від того,  
що ви чогось не знаєте, а від того, що ви  
в чомусь впевнені, а це насправді не так.*

Марк Твен

## Вміст води в організмі

Об'єм води в організмі людини перевищує вміст усіх інших хімічних речовин. На кількість води в організмі людини впливають вікові, конституційні та статеві фактори. При цьому доля води в організмі різних людей може коливатися в широких межах. Найбільша гідратація спостерігається у недоношених немовлят — до 90% маси тіла (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл загальної води організму (Курек В.В., 2006)

| Вік                                                 | % води від маси тіла |
|-----------------------------------------------------|----------------------|
| Недоношені новонароджені, гестаційний вік 32 тижнів | 85–90                |
| Доношені новонароджені                              | 80                   |
| 6 місяців                                           | 70                   |
| 1–5 років                                           | 65                   |
| 6–14 років                                          | 60                   |
| Дорослі                                             | 55–60                |

У людей середнього віку загальний вміст води в організмі сягає 55–60% маси тіла (МТ). З віком за рахунок зниження маси м'язів спостерігається зниження вмісту води до 45–55%.

Дані, представлені вище, стосуються переважно чоловіків з нормальною конституцією. Відхилення маси тіла від нормальних показників призводить до зміни ступеня гідратації організму. У людини з надмірною масою тіла зі значними накопиченнями жиру, який належить до мало-водних тканин, доля води може знижуватися до 40–50%. І навпаки — у худих суб'єктів відносна кількість води збільшується і може становити 70–75% маси тіла [4].

У жінок показник гідратації є дещо нижчим, ніж у чоловіків, і становить 50–55% від МТ. Це пов'язано з тим, що чоловіки зазвичай мають більшу м'язову масу, яка містить багато води. А жінки мають більш значний жировий прошарок, бідний на воду.

Вміст води в організмі визначається рівновагою між її надходженням та виділенням. Об'єм позаклітинного простору та вміст в ньому електролітів залежать від надходження рідини та її втрат за рахунок випаровування та ниркової регуляції (табл. 2).

Таблиця 2. Рівновага між надходженням та виділенням води, Na<sup>+</sup> та K<sup>+</sup>

| Показник    |                         | Вода, мл на добу | Na <sup>+</sup> , мекв на добу | K <sup>+</sup> , мекв на добу |
|-------------|-------------------------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Надходження | Пиття                   | 1300             |                                |                               |
|             | Їжа                     | 850              | 150                            | 100                           |
|             | Метаболічна вода        | 350              |                                |                               |
|             | Загалом                 | 2500             |                                |                               |
| Виділення   | Сеча                    | 1500             | 80–100                         | 30–100                        |
|             | Повітря, що видихається | 400              |                                |                               |
|             | З потом                 | 500              |                                |                               |
|             | Кал                     | 100              |                                |                               |
|             | Загалом                 | 2500             |                                |                               |

Вода надходить в організм у чистому вигляді (з питтям), з їжею та утворюється під час численних біохімічних реакцій (метаболічна вода).

Виведення води з організму здійснюється нирками, кишківником, легеньми і шкірою. У середньому за добу близько 1500 мл виділяється з сечею, 100 мл — з калом, до 500 мл — з потом і 400 мл води втрачається у вигляді пару з поверхні шкіри і через легень. Нирки відіграють важливу роль в регуляції водного балансу. Вони регулюють виведення води і електролітів з організму залежно від його потреб. Втрата води через шкіру (випаровування з поверхні) і через легень (з повітрям, яке видихається) відбувається непомітно для людини. Тому ця частина втрат води отримала назву «непомітна втрата води», або «*Perspiratio insensibilis*». Величина цих втрат визначається



рівнем обміну речовин в організмі, температурою тіла, температурою і вологістю навколишнього середовища. У наших кліматичних умовах добові перспіраційні втрати становлять 540 мл/м<sup>2</sup> поверхні тіла. У разі підвищення температури тіла на 1 градус вище 37°C перспіраційні втрати збільшуються на 50%.

## Розподіл рідини в організмі

Рідина в організмі розподіляється по водних секторах. Кожен сектор має свій склад рідини, який відповідає його функціональній ролі в процесі життєдіяльності організму. Виділяють такі водні сектори:

- внутрішньоклітинний простір;
- міжклітинний простір (інтерстицій);
- внутрішньосудинний простір;
- трансцелюлярна рідина (рідина природних порожнин).

## Внутрішньоклітинний простір

Лівова доля води організму міститься всередині клітини — це так званий внутрішньоклітинний водний сектор. Всередині цього простору знаходиться 2/3 всієї води організму або близько 40% маси тіла здорової людини. Наприклад, якщо в організмі чоловіка з масою тіла 70 кг міститься 42 літра води (60% маси тіла), то 28 літрів цієї рідини знаходиться в клітинах (табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл води в організмі (чоловік, 70 кг)

| Водні сектори            | Об'єм, л | Вміст води, %               |
|--------------------------|----------|-----------------------------|
| Загальна вода            | 42       | 60% маси тіла               |
| Внутрішньоклітинна вода  | 28       | 66% загальної води          |
| Позаклітинна вода:       | 14       | 34% загальної води          |
| — інтерстиціальна вода   | 8,5–9    | До 72,5% позаклітинної води |
| — внутрішньосудинна вода | 3,5      | 25% позаклітинної води      |
| — трансцелюлярна рідина  | 1,5–2,0  | До 2,5% позаклітинної води  |

У позаклітинному водному секторі виділяють внутрішньосудинну воду (включає в себе воду кровоносної та лімфатичної судинних систем і становить 5% маси тіла), міжклітинну воду (або інтерстиціальну воду) і трансцелюлярну рідину.

## Міжклітинний простір (інтерстицій)

Міжклітинна рідина виконує в організмі роль об'ємного буфера — при крововтраті з неї мобілізується вода в судинне русло, а при передозуванні внутрішньовенно введених розчинів, зазвичай, більша їх частина депонується міжклітинно (в інтерстиції). Цієї рідини у дорослих близько 10–12 л, що відповідає 15–17% маси тіла. За своїм об'ємом вона посідає друге місце серед водних секторів організму, поступаючись лише внутрішньоклітинній рідині. Необхідно підкреслити, що лише частка міжклітинної води (60%) функціонально активна, а 40% її зв'язані з глюкозаміногліканами сполучної тканини фасцій, хрящів, кісток і функціонально малоактивні [1].

Електролітний склад міжклітинної рідини відповідає електролітному складу плазми, за винятком більш низького вмісту білка (20 г/л). Гідростатичний тиск у міжклітинному просторі зазвичай негативний і становить близько 5 мм рт.ст.

## Внутрішньосудинний простір

Через складність свого складу кров є особливим рідким середовищем, яке якісно відрізняється від рідини інших водних секторів. Це фактично рідка тканина, утворена сумішшю автономних кров'яних клітин та міжклітинної рідини (плазми). Другою відмінністю крові є її постійне переміщення в судинному руслі та активний обмін речовинами та газами з інтерстицієм і різними органами [4].

Об'єм рідкої частини крові — плазми можна обрахувати за формулою:

$$\text{Об'єм плазми (л)} = \text{маса тіла (кг)} \times 0,043.$$

З об'ємів плазми та формених елементів крові складається об'єм циркулюючої крові (ОЦК), який в нормі становить близько 7% МТ.

## Трансцелюлярна рідина

Трансцелюлярна рідина — це рідина, яка міститься в порожнинах організму. Формування трансцелюлярної рідини пов'язане зі специфічними клітинно-транспортними ферментними механізмами, які діють в місцях її утворення. Тому секрети, які належать до трансцелюлярної рідини, суттєво відрізняються один від одного за складом.

Виділяють рідину природних замкнених порожнин, рідину шлунково-кишкового тракту та рідину сечовидільного сектора.

Рідина природних замкнених порожнин знаходиться у спинномозковому просторі, очних яблуках, всередині суглобів, в плевральній, перикардіальній та перитонеальній порожнинах. Вона переважно виконує механічну роль амортизатора та регулятора внутрішньопорожнинного тиску (для головного та спинного мозку) або речовини, що знижує тертя (в синовіальних та серозних порожнинах). Загальна кількість цієї рідини в нормі не перевищує 100–200 мл, але при деяких захворюваннях (плеврит, асцит) в серозних порожнинах може накопичуватися до 10–20 літрів рідини [4].

Рідина в порожнині шлунково-кишкового тракту знаходиться у вигляді хімусу, що є сумішшю вжитої води, їжі та травних соків. Останні надходять у просвіт кишківника цілодобово в загальній кількості 6–8 літрів на добу. Проте завдяки постійному всмоктуванню рідини в кров середній об'єм хімусу становить близько 1–2 літрів.

Сектор сечовидільної системи є останнім резервуаром, який завершує циркуляцію води в організмі. На відміну від інших водних секторів, між якими може відбуватися перерозподіл води, рідина в порожнині сечовидільної системи виключається з подальшого обміну в організмі. Ємність цього сектора — близько 500–800 мл. За добу через нього проходить 1,5–2 літри рідини.

В клініці виділяють також поняття «третього водного простору». Його використовують тільки для характеристики патологічних станів. Третій водний простір включає рідину, яка накопичується в серозних порожнинах



у разі асцити, плеврити, перикардиту, перитоніту; в глибоких шарах шкіри при опіках; в просвіті кишківника при кишковій непрохідності; в травмованих тканинах. Рідина третього водного простору не бере участь в обміні води на рівні мікроциркуляторного русла [5].

### Регуляція водно-електролітного обміну

У регуляції водно-електролітного обміну беруть участь такі гормональні чинники:

- антидіуретичний гормон, або вазопресин;
- ренін-ангіотензин-альдостеронова система;
- передсердний натрійуретичний пептид.

Головною функцією цих регуляторних гормональних систем є підтримка ОЦК шляхом їх впливу на переміщення натрію та води через біологічні мембрани.

*Антидіуретичний гормон* (АДГ) синтезується супраоптичним і паравентрикулярним ядрами гіпоталамуса, транспортується по супраоптикогіпофізарним трактам в задню долю гіпофіза за допомогою транспортного білка — нейрофізину II. За хімічною структурою АДГ є пептидом, який складається з 9 амінокислотних залишків. Концентрація АДГ в крові залежить від осмолярності плазми. Підвищення осмолярності плазми супроводжується викидом АДГ із задньої долі гіпофіза і всмоктуванням його через безбар'єрну зону в кров. Середній рівень осмолярності плазми в нормі — 282 мосм/л з відхиленнями в той чи інший бік на 1,8%. За такої осмолярності рівень АДГ у плазмі становить приблизно 2,5 нг/л (пг/мл). Якщо осмолярність плазми підвищується вище так званого порогового рівня — 287 мосм/л, то вихід АДГ з гіпофіза різко прискорюється. Швидке збільшення осмолярності плазми всього на 2% призводить до посилення секреції АДГ в 4 рази, тоді як зменшення осмолярності на 2% супроводжується повним припиненням секреції АДГ.

На синтез АДГ впливає також рівень артеріального тиску (АТ). Зниження середнього АТ і об'єму плазми менше ніж на 10% супроводжується підвищенням секреції і викиду в кров АДГ. Імпульси до відповідних ядер гіпоталамуса надходять від барорецепторів лівого передсердя і каротидного синусу (меншою мірою).

Головним біологічним ефектом АДГ є збільшення резорбції вільної води із сечі в клітини ниркових каналців. Це відбувається завдяки зв'язуванню АДГ зі специфічними  $V_2$ -рецепторами на зовнішній мембрані клітин каналців. Після цього стимулюється фермент аденілатциклаза, яка стимулює внутрішньоклітинне утворення циклічного АМФ. Циклічний АМФ активує протеїнкіназу А, яка фосфорилує білки з утворенням білка активатора-2, який бере участь у створенні внутрішньоклітинних каналів для води. Активатор-2 мігрує до внутрішньої поверхні мембрани тубулярної клітини, вбудовується в мембрану, формуючи канали, через які вода з просвіту дистальних каналців вільно дифундує всередину тубулярної клітини. Далі вода виходить через канали в плазматичній мембрані в міжклітинний простір, звідки надходить у судинне русло. Постійно низькі рівні АДГ в плазмі крові (менше 0,5 нг/л) свідчать про тяжкий нейрогенний нецукровий діабет. Для нефрогенного нецукрового діабету характерним є нормальний або підвищений рівень АДГ

в лазмі. Синдром неадекватної продукції вазопресину є найчастішим варіантом порушення секреції АДГ. Цей синдром носить назву *синдрому Пархона*, характеризується надлишковою секрецією АДГ і клінічно проявляється олігурією, відсутністю спраги, периферичними набряками, збільшенням маси тіла, високим вмістом в плазмі АДГ, неадекватним рівню осмолярності (осмолярність низька, а вміст АДГ високий).

### Ренін-ангіотензин-альдостеронова система

Основна функція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — це підтримка оптимального рівня ОЦК. Ренін є протеолітичним ферментом, який екскретується групою клітин, розташованих в безпосередній близькості до ниркових клубочків (тому вони носять назву юктагломерулярного апарату). Секреція реніну в нирках стимулюється зниженням АТ в артеріях, які йдуть до клубочка, зниженням концентрації натрію в ділянці щільної плями і дистальних каналців, а також підвищенням тону симпатичного відділу автономної нервової системи. Найважливішим фактором стимуляції утворення реніну є зменшення ниркового плазматокі. Ренін, який виділився в кров, діє на ангіотензиноген. Він відщеплює від ангіотензиногену декапептид — ангіотензин I, від якого під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту з кінця відщеплюється 2 амінокислоти і утворюється ангіотензин II.

*Ангіотензин II* викликає звуження судин, стимулює секрецію альдостерону і АДГ, формує відчуття спраги, підвищує ниркову реабсорбцію натрію. Фізіологічна дія ангіотензину II полягає в усуненні зниження ниркового кровотоку, що здійснюється за рахунок звуження просвіту периферичних судин та за рахунок активації продукції альдостерону корою наднирників. Альдостерон сприяє затримці натрію і води в організмі і відновленню ОЦК. Пресорна дія ангіотензину в 30 разів перевищує пресорну дію норадреналіну. В нирках ангіотензин II, звужуючи судини, викликає зменшення кровотоку і як наслідок — зменшення гломерулярної фільтрації. Ця його дія короточасна, через декілька хвилин він руйнується.

Деякі антигіпертензивні препарати (наприклад, інгібітори АПФ, такі як еналаприл) впливають на організм шляхом блокування перетворення ангіотензину I на ангіотензин II.

Рівень *ангіотензину I* в нормі дорівнює 11–88 пг/мл, ангіотензину II в артеріальній крові — 12–36 пг/мл, у венозній крові — 50–75% від концентрації в артеріальній крові. Зниження концентрації ангіотензину в плазмі спостерігається у випадках синдрому Конна (первинного гіперальдостеронізму), дегідратації, після видалення нирки. Підвищення активності ангіотензину плазми спостерігається у разі артеріальної гіпертензії ниркової етіології, пухлини юктагломерулярних клітин нирок, які секретують ренін, у випадках раку нирки з гіперренінемією.

Система *реніну* є однією з кількох ниркових систем (системи простагландинів, системи калікреїну), які діють взаємозалежно для підтримання гомеостазу натрію і регуляції АТ. Рівень реніну плазми в горизонтальному



положенні хворого в нормі дорівнює 2,1–4,3 нг/мл за 1 годину, у вертикальному положенні — 5,0–13,6 нг/мл за 1 годину. Зниження концентрації реніну плазми спостерігається: при зловживанні сіллю, у разі підвищення функції кори наднирників (первинного гіперальдостеронізму, двобічної гіперплазії наднирників, раку наднирників); у разі гіпертонічної хвороби з низьким рівнем реніну, гострої ниркової недостатності (ГНН), синдрому Лідла; під дією медикаментозних препаратів (діуретиків, кортикостероїдів, простагландинів, естрогенів).

Підвищення активності реніну плазми спостерігається в таких випадках: у разі вторинного гіперальдостеронізму, ураження паренхіми нирок, захворювань печінки (гепатиту, цирозу), первинної недостатності кори наднирників (хвороби Адісона), правошлунчкової недостатності кровообігу, нефрозу, нефропатії, звуження ниркової артерії, активації СНС, раку нирки з гіперренінемією, нейроblastомі, синдрому Бартера (гіперплазія юкстагломерулярних клітин), артеріальної гіпертензії (у деяких випадках). Якщо перфузійний тиск у нирках знижується — швидкість секреції реніну підвищується. Це відбувається навіть за відсутності фільтрації в нирках, що вказує на те, що в таких умовах підвищене вивільнення реніну не пов'язане зі змінами профільованої кількості натрію в первинну сечу. Ендотеліальні клітини аферентної артеріоли реагують на зміни перфузійного тиску і відповідним чином регулюють секрецію реніну. Будь-яка причина, яка призводить до підвищеного надходження натрію в дистальний каналець (осмотичний діурез, навантаження натрієм, збільшення швидкості клубочкової фільтрації), викликає збільшення секреції реніну. Цей механізм виконує роль зворотного зв'язку в регуляції швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) окремого нефрона. Збільшення вивільнення реніну і локальне утворення ангіотензину призводять до зменшення ШКФ окремого нефрона.

**Альдостерон** — це стероїдний гормон, який синтезується з холестерину в клітинах клубочкового шару кори наднирників. Його секреція регулюється системою ренін-ангіотензин (через ангіотензин II, або через ангіотензин III, або через обидва фактори), АКТГ і змінами концентрації натрію і калію плазми крові. Альдостерон впливає на дистальну частину ниркових каналців, збільшуючи реабсорбцію (збереження) натрію, секрецію і екскрецію калію та іонів водню. Затримка натрію призводить до затримки води, тому альдостерон можна розглядати як регулятор об'єму рідини. До факторів, що збільшують викид альдостерону відносять:

- збільшення вмісту ангіотензину II;
- збільшення вмісту калію в плазмі;
- зниження вмісту натрію в плазмі;
- збільшення вмісту адренокортикотропного гормону [6].

**Первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна)** — це досить рідкісне захворювання, причиною якого найчастіше є аденома клубочкового шару наднирників, де синтезується альдостерон. Для цього захворювання характерний високий рівень альдостерону плазми, постійно низький рівень реніну, підвищені втрати калію з сечею, гіпокаліємія, м'язова слабкість. Це єдина форма артері-

альної гіпертензії, за якої рівні реніну і альдостерону в крові перебувають у зворотних співвідношеннях.

**Вторинний гіперальдостеронізм** є наслідком порушень в регуляції РААС. На відміну від синдрому Конна, у цьому випадку первинно підвищується активність реніну і ангіотензину в крові і вторинно підвищується рівень альдостерону. Вторинний гіперальдостеронізм зазвичай виявляється на фоні захворювань, які характеризуються утворенням набряків і затримкою натрію в організмі (цироз печінки з асцитом, нефротичний синдром, серцева недостатність).

Зниження концентрації альдостерону в плазмі крові може спостерігатися при деяких ендокринологічних захворюваннях (Аддисонової хворобі, гіпоальдостеронізмі, синдромі Тернера (у 25% випадків), а також при цукровому діабеті, гострій інтоксикації різного генезу).

Підвищення активності альдостерону спостерігається у разі синдрому Конна (первинного гіперальдостеронізму) на фоні альдостероми і гіперплазії наднирників та у випадках вторинного гіперальдостеронізму на фоні серцевої недостатності, цирозу печінки з асцитом, нефротичного синдрому, синдрому Бартера, післяопераційного періоду у хворих з гіповолемією, злоякісної ренальної гіпертензії, трансудатів, гемангіоперіцитомі нирки, продукуючої ренін [3].

**Передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП)** синтезується і зберігається у вигляді прогормону в кардіоміоцитах правого і лівого передсердь, секретується в кров у вигляді неактивного димеру, який у плазмі перетворюється на активний мономер. Головними факторами, що стимулюють секрецію ПНУП, є збільшений ОЦК, підвищений центральний венозний тиск (ЦВТ), високий АТ, гіперосмолярність плазми, тахікардія, підвищений рівень катехоламінів плазми.

Первинним органом-мішенню для ПНУП є нирки. В них ПНУП підвищує тонус привідних артеріол з підвищенням тиску в клубочках і фільтраційного тиску. Це зумовлює посилення екскреції натрію з сечею (натрійурез) разом з великою кількістю первинної сечі. Збільшення екскреції натрію додатково зумовлене пригніченням внаслідок дії ПНУП секреції реніну юкстагломерулярним апаратом. Пригнічення РААС сприяє посиленій екскреції натрію і периферичній вазодилатації. Додатково екскреція натрію посилюється шляхом прямої дії ПНУП на проксимальні каналці нефрона і непрямого інгібування синтезу і секреції альдостерону. І, нарешті, ПНУП пригнічує секрецію АДГ на рівні задньої частки гіпофіза. Дія усіх цих механізмів спрямована на те, щоб повернути до норми (зменшити) збільшений об'єм води в організмі за рахунок посиленого виведення надлишку натрію з організму [3].

**Для чого практикуючому лікарю потрібні** викладені тут відомості з клінічної фізіології водно-електролітного обміну?

Виявляється, що залежно від свого складу розчини по-різному розподіляються у водних секторах організму і викликають різні клінічні ефекти. Наприклад, якщо вводиться вода без електролітів (5% розчин глюкози), вона поступає переважно у внутрішньоклітинний сектор, і невеликі кількості її розподіляються між внутрішньосудинним та інтерстиціальними секторами (табл. 4).



Таблиця 4. Розподіл різних розчинів по водних секторах організму (здоровий чоловік, 70 кг)

| Розчин                     | Загальна вода, л ( $\pm\Delta$ ) | Внутрішньоклітинна вода, л ( $\pm\Delta$ ) | Позаклітинна вода, л ( $\pm\Delta$ ) |                   |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                            |                                  |                                            | Інтерстиціальна                      | Внутрішньосудинна |
| Початковий рівень          | 42                               | 28                                         | 10,5                                 | 3,5               |
| 1 л 5% глюкози             | 43 (+1)                          | 28,8 (+0,8)                                | 10,6 (+0,1)                          | 3,6 (+0,1)        |
| 1 л розчину Рінгера-лактат | 43 (+1)                          | 28 (0)                                     | 11,2 (+0,7)                          | 3,8 (+0,3)        |
| 1 л 3% NaCl                | 43 (+1)                          | 25,5 (-2,5)                                | 12,9 (+2,4)                          | 4,6 (+1,1)        |

Таким чином, у хворих, яким призначали великі об'єми 5% глюкози, слід очікувати розвиток набряків.

Інший приклад. Якщо лікар використовує гіпертонічні розчини (10% розчин натрію хлориду) — відбувається перерозподіл води з внутрішньоклітинного сектора в інтерстиціальний та внутрішньосудинний. З одного боку, це буде сприяти збільшенню ОЦК (що корисно при гіповолемії), з іншого — призведе до дегідратації клітини, важливими клінічними ознаками якої є нестерпна спрага та гіпертермія.

Таким чином, у практичній діяльності лікаря важливим є не лише розуміння клінічної фізіології водно-електролітного обміну, але й знання складу розчинів, які вводяться хворим. Тому ми присвяtimo один із наступних випусків «Академії інфузійної терапії» опису основних груп розчинів, що використовуються в клінічній практиці, та опишемо, як визначати потребу хворого в рідині і скласти програми інфузійної терапії.

## Список літератури

1. Бондарь М.В. Физиология и патология водно-электролитного обмена. В кн.: Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трешинского, Ф.С. Глумчера. — К.: Вища школа, 2004. — С. 251–311.
2. Курек В.В., Кулагин А.Е., Фурманчук Д.А. Анестезия и интенсивная терапия у детей. — М.: Мед. литература, 2006. — 240 с.
3. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2002. — 542 с.
4. Постников А.А. Водно-минеральный обмен. — М.: Триада-фарм, 2004. — 238 с.
5. Хартиг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание: пер.с нем. — М.: Медицина, 1982. — 496 с.
6. Хейтц У., Горн М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Краткое руководство: пер.с англ. В.А. Горбоносоева. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. — 359 с.



С.М. Недашківський<sup>1</sup>, С.І. Бабак<sup>2</sup>, Б.І. Кедьо<sup>2</sup>, В.В. Юрків<sup>2</sup>, О.А. Галушко<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>ДУ «Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика»,  
<sup>2</sup>КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

# Інтоксикаційний синдром: сучасні можливості інтенсивної терапії

*Найкращі детоксикаційні прилади – це печінка та нирки...  
Але якщо ці органи ушкоджені або навантажені на них  
є надто великим – доводиться шукати інші шляхи.*

А.П. Зільбер

Інтоксикація є одним із найбільш поширених у клінічній практиці термінів. З інтоксикацією доводиться стикатися у різних галузях медичної практики, таких як токсикологія, хірургія, особливо гнійно-септична, різні напрями внутрішньої медицини та педіатрії, інфекційні захворювання і, безумовно, інтенсивна терапія. Незважаючи на очевидність цього патологічного процесу, його точні наукові обриси не повною мірою сформульовані й донині. Це зумовлено низкою об'єктивних причин, серед яких виокремлюються: надзвичайна розмаїтість токсичних факторів і як наслідок — великий поліморфізм симптомів інтоксикації; складна взаємодія між процесами токсинопродукції та детоксикації в умовах цілісного організму; домінування неспецифічних проявів інтоксикації внаслідок універсальності метаболічних наслідків різних інтоксикаційних процесів [1].

Морфологічною основою інтоксикації є субклітинна взаємодія між токсином і рецептором. Наслідком цієї взаємодії є зміна біохімічних процесів і порушення функціонального стану органів і тканин. Умовою розвитку інтоксикації, яку розуміють як динамічний процес, є домінування процесів надходження токсинів ззовні (або утворення їх всередині організму) над можливостями систем детоксикації та їх елімінації. Залежно від джерел надходження токсинів інтоксикації розділяють на:

- екзогенні;
- ендогенні;
- ендотоксикози.

З екзогенними інтоксикаціями доводиться мати справу токсикологам, меншою мірою — інфекціоністам при лікуванні пацієнтів із захворюваннями, збудники яких продукують екзотоксини (дифтерія, правець, ботулізм).

Діагностичні критерії екзогенного інтоксикаційного синдрому:

- контакт постраждалого з речовиною, яка викликала інтоксикацію;

- порушення функції органа (або виникнення системних реакцій) залежно від системно-органної тропності та властивостей речовини, яка викликала отруєння [2].

Екзогенні інтоксикації, як правило, мають чітко окреслену клінічну картину, а найкращим засобом детоксикації є введення специфічних антидотів або антитоксинів.

У більшості інших клінічних ситуацій інтоксикаційний синдром зумовлений накопиченням:

- бактеріальних ендотоксинів (ліпополісахариди) та інших бактеріальних модулів (тейхоеві кислоти, пептидоглікани, манози та ін.), які і є первинним біохімічним субстратом ендотоксикозу;

- токсичних органічних сполук (меркаптан, аміак, індол, нейромедіатори);

- надлишкових кількостей фізіологічних продуктів обміну й метаболізму (кетонові тіла, сечовина, креатинін, сечова кислота, білірубін, молочна кислота та ін.);

- біологічно активних речовин і медіаторів (інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин і інші медіатори системної запальної реакції, ейкосаноїди, кініни, серотонін, біогенні аміни та ін.).



Крім цих токсичних факторів на формування інтоксикаційного синдрому і його клінічних проявів значний вплив мають водно-електролітні, осмотичні й кислотно-основні порушення. Потрібно відзначити, що прояви цих розладів нерідко дуже подібні до симптомів ендотоксикозу і можуть певною мірою визначати вираженість цього симптомокомплексу.

З практичної точки зору важливими є шляхи (механізми) детоксикації. Серед останніх найбільш відомими є:

- метаболічні механізми (утилізація кетонових тіл);
- екскреторні механізми (виведення із сечею, повітрям, що видихується, вмістом шлунково-кишкового тракту — ШКТ);
- імунні механізми (поглинання токсинів клітинами моноцитарно-макрофагальної системи, зв'язування нейтралізуючими антитілами та ін.).

З огляду на потенційно небезпечні результати прогресуючої інтоксикації детоксикація була й залишається одним з основних напрямів сучасної інтенсивної терапії.

### Інфузійна терапія

Обов'язковим у лікуванні екзо- та ендотоксикозів є гемодилуція, яка передбачає парентеральне водне навантаження кристалоїдами (ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, розчин Рінгера-лактатний та ін.), розчинами гідроксиетильованих крохмалів (гекодез, гекотон), похідних желатини (волютенз) та багатокомпонентними препаратами (реосорбілакт, ксилат). Виконується також «наводнення» рідиною перорально або через зонд. Це сприяє зменшенню концентрації токсичної речовини в крові та прискорює її виведення із сечею [7].

Швидкість виведення більшості токсинів збільшується у лужному середовищі. З метою залуження плазми крові хворим (під контролем кислотно-лужного балансу) внутрішньовенно вводять розчини, що містять гідрокарбонат натрію (4% розчин соди, сода-буфер) [3].

Інфузійна програма визначається індивідуально з урахуванням рівня гематокриту, стану хворого, виду патології. У більшості випадків співвідношення кристалоїдів і колоїдів становить 3:1 або 4:1, а добовий об'єм інфузії — 25–35 мл/кг маси тіла [6].

Форсований діурез полягає в інтенсивному «наводненні» хворого (в обсязі до 80–100 мл/кг маси тіла на добу), зі стимуляцією діурезу невеликими дозами сечогінних препаратів, що зумовлює лікувальну поліурію та посилене виведення токсичних речовин нирками [7].

### Інфузійна детоксикація

Інфузійна детоксикація може бути ефективною тільки за умови розумного використання її можливостей. У свою чергу, проведення цієї терапії має базуватися на знаннях фармакодинаміки інфузійних препаратів і можливостей їхнього впливу на відомі шляхи детоксикації.

Донедавна виділяли окрему групу препаратів «інфузійні засоби з дезінтоксикаційною дією», до якої входили похідні полівінілпіролідонів (ПВП) — гемодез, неогемодез, глюконеодез та полівініловий алкогіль полідез. Вважалося, що зазначені препарати зв'язують токсини, інактивують їх і виводять з організму [4].

Проте, незважаючи на тривале застосування цих препаратів, точних даних про сорбційну потужність, міцність зв'язку з токсинами, токсичність комплексів, що утворюються при взаємодії похідних ПВП та токсину, немає. Відсутні також дані про те, яку кількість і яких токсинів можуть виводити ці препарати [2].

Натомість добре відомі негативні властивості цих засобів. Швидке введення гемодезу та неогемодезу може супроводжуватися тахікардією, зниженням артеріального тиску, болем за грудниною, задишкою, гіперемією шкіри. Таким чином, власна токсична дія цих «детоксикаційних» засобів є очевидною.

Крім того, з часом було з'ясовано, що при повторних введеннях похідних ПВП (гемодезу) гальмується функція ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС) печінки, оскільки часточки ПВП накопичуються в її клітинах і блокують їх фагоцитарну активність. Накопичення полімеру в клітинах РЕС призводить до тяжких уражень імунної системи. Особливо інтенсивно це явище виражено у новонароджених та дітей раннього віку [2].

Останнім часом стала відомою й бластогенна здатність полівінілпіролідонів. Тому не дивно, що в 1958 році застосування похідних полівінілпіролідону було заборонено в США, а з другої половини 1970-х років повідомлення про застосування похідних ПВП зникли зі сторінок зарубіжної медичної літератури [4].

В Україні наказ МОЗ про заборону використання гемодезу в клінічній практиці вийшов лише в 1998 році. Натомість продовжується випуск неогемодезу — препарату, за більшістю параметрів аналогічного забороненому гемодезу. Остання обставина не дозволяє рекомендувати неогемодез як сучасний дезінтоксикаційний засіб.

Натомість сьогодні слід очікувати, що сучасний інфузійний препарат, здатний проявляти дезінтоксикаційну дію, повинен мати такі властивості:

- оптимізувати перфузію тканин з метою поліпшення умов для дифузії токсичних факторів з уражених клітин, тканин і органів у загальний кровоток;
- викликати гемодилуцію, що супроводжується зниженням концентрації токсинів у плазмі крові;
- форсувати діурез, у результаті чого токсини й метаболіти виводяться з організму;
- підтримувати функціональний стан гепатоцитів, які є найважливішою ланкою метаболічної детоксикації й дозволяють забезпечити активний метаболізм ряду ендотоксинів;
- усувати наслідки інтоксикаційного синдрому (метаболічний ацидоз, електролітні й метаболічні порушення).

Нові можливості для інтенсивної терапії інтоксикаційного синдрому відкрила поява оригінальних інфузійних препаратів реосорбілакт і сорбілакт, які були розроблені в НДІ патології крові й трансфузійної медицини АМН України в 1998 році. Особливістю цих розчинів є збалансований за рівнями калію, кальцію й магнію склад та висока осмолярність препаратів. Завдяки високій осмолярності реосорбілакт і сорбілакт викликають надходження рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що сприяє поліпшенню мікроциркуляції та перфузії тканин, чим вирішується перше завдання дезінтоксикаційної терапії [5]. Переміщення рідини з між-



клітинного сектора у внутрішньосудинний простір зумовлює збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) за рахунок збільшення обсягу плазми, що супроводжується гемодилуцією. Таким чином, здійснюється «дренування» інтерстиціального простору й звільнення його від токсичних факторів.

Друга особливість реосорбілакту та сорбілакту — наявність у їхньому складі іонів магнію, що дозволяє розраховувати на деякі позитивні впливи цього електроліту на нервово-м'язову збудливість і тонус гладеньких м'язів.

Однією з головних складових частин препаратів є шестиатомний спирт сорбітол. Завдяки великій осмотичній потужності сорбітолу та гіпертонічного натрію відзначається виражена діуретична дія препаратів сорбітолу, особливо сорбілакту. При цьому важливим є те, що останній має й нефропротекторну дію, а також підсилює діурез навіть за наявності гострої ниркової недостатності. Завдяки цьому токсини посилено елімінуються з організму [5].

Нова сторінка в проведенні інфузійної детоксикації відкривається після появи та початку застосування нового сучасного збалансованого онкотично-гіперосмолярного розчину — гекотону. Якщо аналізувати його склад — виявляються цікаві можливості. По-перше, препарат містить онкотичну складову у вигляді гідроксиетильованого крохмалю третього покоління (130/0,4). Це дозволяє підтримувати онкотичний тиск плазми та сприяти ефективній гемодилуції. При цьому розчини ГЕК третього покоління справедливо вважаються більш безпечними, ніж їх попередники — розчини першого та другого поколінь. Інші складові гекотону створюють гіперосмолярність розчину, що дозволяє мобілізувати додаткову рідину, яка депонувалася в інтерстиціальному просторі. При цьому проявляється ще один корисний ефект гіперосмолярних розчинів — «дренування» інтерстицію з «вимиванням» накопичених там токсинів та токсичних речовин. Нарешті, наявність у формулі ацетату сприяє помірному залуженню крові і боротьбі з метаболічними ацидозом, який дуже характерний для інтоксикаційного синдрому.

Стимуляція перистальтики кишечника також є суттєвим чинником детоксикації, що реалізується шляхом посилення моторно-евакуаційної функції ШКТ. Крім того, сорбітол, метаболізуючись до фруктози, нормалізує вуглеводний і енергетичний обмін. Це сприятливо впливає на функціональний стан гепатоцитів, у яких відновлюються запаси глікогену, що є очевидним внеском в інтенсифікацію процесів природної детоксикації [6].

Зменшуючи рівень токсинемії, сорбітол сприяє корекції ацидозу та відновленню нормальних показників кислотно-лужного балансу. Велику роль у досягненні цієї мети відіграє і другий компонент препаратів реосорбілакт та сорбілакт — натрію лактат.

Варто нагадати, що під час введення натрію лактату накопичення основ відбувається за рахунок метаболізму препарату. Тому корекція ацидозу відбувається повільніше і не викликає різких коливань рН, що дозволяє уникнути побічних ефектів, характерних для застосування для корекції ацидозу розчинів натрію гідрокарбонату.

Вважається також, що лактат натрію позитивно впливає на серцеву діяльність, регенераторну та дихальну функції крові, стимулює ретикулоендотеліальну систему, що в сумі посилює дезінтоксикаційну дію.

## Інші напрями лікування інтоксикаційного синдрому

Крім інфузійної детоксикації, описаної вище, лікування інтоксикаційного синдрому має проводитися за кількома основними напрямками. У разі екзогенних отруєнь в першу чергу слід провести комплекс заходів інтенсивної терапії, спрямований на виведення з організму токсинів, які не всмоктались у ШКТ. До заходів, що сприяють реалізації цієї мети, відносяться:

- промивання шлунка;
- попереднє спорожнення шлунка перед його промиванням;
- об'єм рідини для разового введення не повинен перевищувати 75% від вікового об'єму шлунка постраждалого;
- сумарний об'єм рідини для промивання шлунка у постраждалого має визначатися із розрахунку 0,5–1,0 л на рік життя, але не більше 10 л;
- для промивання шлунка використовують гіперосмолярний (сольовий) водний розчин;
- після промивання у шлунок необхідно ввести ентеросорбенти;
- повторні промивання кишечника гіперосмолярним водним розчином через кожні 8 годин протягом першої доби від моменту госпіталізації пацієнта;
- ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (призначення ентеросорбентів у вікових дозах).

Наступним етапом інтенсивної терапії екзогенних інтоксикацій є комплекс заходів з виведення з організму токсинів, які всмоктались у кров'яне русло з ШКТ. До них відносять:

- ентеральне зондове водне навантаження зі швидкістю введення 10–16 мл/кг на годину протягом перших 6 годин лікування, на фоні стимуляції діурезу;
- ентеральне зондове водне навантаження здійснюється за умов припинення блювання та наявності легкого ступеня тяжкості гострого отруєння;
- після 6 годин лікування об'єм водного навантаження та швидкість введення розчинів визначають індивідуально;
- стимуляція діурезу салуретиками у вікових дозах;
- парентеральне водне навантаження — інфузійну детоксикацію, можливості якої були розглянуті вище;
- парентеральне водне навантаження здійснюється за умов наявності середнього або важкого ступеня проявів гострого отруєння;
- після перших 6 годин лікування об'єм водного навантаження та швидкість введення розчинів визначається індивідуально.

До програми інтенсивної терапії інтоксикаційного синдрому обов'язково включають комплекс заходів, що мають ситуаційну та коригувальну мету:

- корекція електролітних порушень шляхом введення сольових розчинів, на фоні лабораторного контролю вмісту електролітів у крові;



- контроль та підтримання вітальних функцій (дихання і кровообігу);
- за наявності показань — використання штучної вентиляції легень та засобів ізотропної підтримки;
- корекція кислотно-лужного балансу;
- глюкокортикоїдна терапія (за показаннями).

Не слід забувати про можливість проведення антидотної терапії. Для деяких токсинів є свої засоби, які можна використовувати як антидоти. Зокрема:

- при отруєнні опіоїдами вводять налоксон 0,4–2,0 мг; за необхідності — повторне введення (до 10 мг);
- при отруєнні ЛСД та іншими галюциногенами — діазепам в дозі 10–20 мг;
- введення інших прямих та непрямих антидотів.

У разі адекватного та своєчасного застосування перелічених засобів інтенсивної терапії протягом 1–3 днів лікування слід очікувати припинення порушень органних функцій та зниження вираженості проявів синдрому інтоксикації.

## Список літератури

1. Бондарь М.В. Физиология и патология водно-электролитного обмена. В кн.: Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. — К.: Вища школа, 2004. — С. 251–311.
2. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Интоксикационные синдромы в медицине критических состояний и возможности их инфузионной коррекции. Мифы и реальность // Мистецтво лікування. — 2007. — №4 (40). — С. 74–77.
3. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. Теория и практика. — К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
4. Жежер А.О., Галушко О.А. Засоби для інфузійно-трансфузійної терапії. Р. 3.6 в кн.: Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / За ред. І.П. Шлапака. — К.: Ніка-Прінт, 2013. — 550 с.
5. Черний В.И., Колесников А.Н., Олейников К.Н. и др. Рациональная инфузионная терапия. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. — 184 с.
6. Шлапак І.П., Нетяженко В.З., Галушко О.А. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини. — К.: Логос, 2013. — 308 с.
7. Шраменко К.К. Методи детоксикації в інтенсивній терапії. Р. 4.16 в кн.: Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / За ред. І.П. Шлапака. — К.: Ніка-Прінт, 2013. — 550 с.



Ю.А. Площенко<sup>1</sup>, В.А. Борошук<sup>2</sup>, В.В. Костенко<sup>2</sup>, М.А. Солощук<sup>2</sup>, Н.А. Котлярова<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»,  
<sup>2</sup>КУ «Днепродзержинская городская больница скорой медицинской помощи» ДООС

# Тромбоэмболия легочной артерии: анализ современных рекомендаций и возможности рутинной практики на основе клинического случая

**Т**ромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) относится к относительно распространенным неотложным состояниям в кардиореаниматологии. ТЭЛА — трудный диагноз, который часто не ставят из-за неспецифичности клинических проявлений. Важнейшее значение имеют и ранняя диагностика, и своевременное начало интенсивной терапии, которая направлена на восстановление кровотока через закупоренные легочные артерии (ЛА).

Одними из первых и основных документов, стандартизирующих помощь пациентам с ТЭЛА, в Европе и мире были «ESC Guidelines of pulmonary embolism», опубликованные в 2000 и 2008 гг. На сегодняшний день одним из последних документов является «2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism».

К сожалению клиницистов, из-за неспецифичности клинических проявлений истинную встречаемость ТЭЛА трудно оценить. ТЭЛА обычно развивается через 3–7 суток после возникновения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и у 10% больных приводит к смерти в течение первого часа после развития симптомов, из-за чего у большинства умерших пациентов остается нераспознанной. В 5–10% случаев первыми проявлениями ТЭЛА являются шок или артериальная гипотензия, еще примерно в 50% случаев при отсутствии шока отмечаются признаки дисфункции и/или повреждения правого желудочка (ПЖ), которые указывают на неблагоприятный прогноз. Большинство случаев смерти (>90%) наблюдается у нелеченых пациентов, у которых ТЭЛА осталась нераспознанной. На долю лечившихся больных приходится менее 10% случаев смерти.

В данной статье авторы хотели бы кратко охарактеризовать основные положения данных рекомендаций и сравнить их с реальной жизнью на основании клинического случая лечения пациента с тромбоэмболией легочной артерии.

Для оценки вероятности ТЭЛА в ходе ее диагностики важным вопросом являются так называемые предрасполагающие факторы венозной тромбоэмболии (ВТЭ) — результат взаимодействия состояния пациента с провоцирующими или ситуационными факторами. Связанные с пациентом предрасполагающие факторы обычно устойчивые, в то время как предрасполагающие, связанные с ситуацией, — чаще преходящие (табл. 1).

Встречаемость ТЭЛА экспоненциально увеличивается с возрастом. Средний возраст больных с острой ТЭЛА составляет 62 года. Около 65% имеют возраст 60 лет и старше. ТЭЛА в 8 раз чаще наблюдается у пациентов старше 80 лет, чем у больных моложе 50 лет.

Ключевые последствия ТЭЛА — это нарушения гемодинамики. Крупные и/или множественные эмболы могут вызывать резкое увеличение легочного сосудистого сопротивления и постнагрузки ПЖ, с которой ПЖ уже не может справиться. Может наступить внезапная смерть, обычно — вследствие электромеханической диссоциации. В части случаев первым проявлением заболевания являются синкопе и/или системная артериальная гипотензия, которая может переходить в шок и впоследствии наступает смерть вследствие острой недостаточности ПЖ. Выпячивание межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка (ЛЖ) может вызвать еще большее снижение сердечного выброса в результате диастолической дисфункции ЛЖ.

Вторичная дестабилизация гемодинамики может возникать в первые 24–48 часов в результате раннего рецидивирования ТЭЛА и/или ухудшения функции ПЖ. Такие ранние рецидивы часто встречаются у больных с нераспознанной или неадекватно леченной ВТЭ. Другая причина ухудшения гемодинамики — недостаточная эффективность компенсаторной инотропной и хронотропной стимуляции для поддержания функции ПЖ на длительное время, даже без новых эмболических эпизодов.

В результате неблагоприятного влияния комбинации увеличенной потребности миокарда ПЖ в кислороде и уменьшения градиента его коронарного перфузионного давления оба эти фактора содействуют ишемии и дисфункции ПЖ и могут инициировать порочный круг, способный приводить к фатальному исходу. Предшествующая сердечно-сосудистая патология может неблагоприятно влиять на эффективность компенсаторных механизмов и тем самым ухудшать прогноз. Дыхательная недостаточность при ТЭЛА является в основном следствием гемодинамических расстройств. Гипоксии, которая возникает при ТЭЛА, способствует низкий сердечный выброс и вентиляционно-перфузионное несоответствие.



Таблица 1. Предрасполагающие факторы ВТЭ

| Предрасполагающий фактор                                                                       | Связанный с пациентом | Провоцирующий или ситуационный |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| <i>Сильные (увеличивают риск более чем в 10 раз)</i>                                           |                       |                                |
| Переломы (бедрала или голени)                                                                  |                       | +                              |
| Протезирование тазобедренного или коленного суставов                                           |                       | +                              |
| Крупное общехирургическое вмешательство                                                        |                       | +                              |
| Большая травма                                                                                 |                       | +                              |
| Повреждение спинного мозга                                                                     |                       | +                              |
| <i>Средней силы (увеличивают риск в 2–9 раз)</i>                                               |                       |                                |
| Артроскопические хирургические манипуляции на коленном суставе                                 |                       | +                              |
| Катетеризация центральных вен                                                                  |                       | +                              |
| Химиотерапия                                                                                   |                       | +                              |
| Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность                                          |                       |                                |
| Гормональная заместительная терапия                                                            |                       |                                |
| Злокачественные новообразования                                                                |                       |                                |
| Терапия пероральными контрацептивами                                                           |                       |                                |
| Инсульт с параличом                                                                            |                       |                                |
| Беременность/послеродовой период                                                               |                       | +                              |
| Предыдущие ВТЭ                                                                                 |                       |                                |
| Тромбофилия                                                                                    |                       |                                |
| <i>Слабой силы (увеличивают риск менее чем в 2 раза)</i>                                       |                       |                                |
| Постельный режим более 3 суток                                                                 |                       | +                              |
| Иммобилизация в положении сидя (в том числе при длительных автомобильных или авиапутешествиях) |                       | +                              |
| Пожилые возраст                                                                                | +                     |                                |
| Лапароскопические хирургические вмешательства (в том числе холецистэктомия)                    |                       | +                              |
| Ожирение                                                                                       | +                     |                                |
| Беременность/предродовой период                                                                | +                     |                                |
| Варикозно расширенные вены                                                                     | +                     |                                |

## Тяжесть ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА определяется риском ранней смертности, а не анатомическим расположением и распространенностью эмболов в ЛА. Исходя из этого, в рекомендациях вместо понятий «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ТЭЛА с 2008 года принято использовать понятия степени риска раннего (в стационаре или в первые 30 суток) летального исхода, связанного с ТЭЛА (табл. 7).

Оценка риска основывается на наличии факторов риска, которые удобно классифицировать на три группы.

Клинические факторы:

- шок;
- гипотензия (систолическое артериальное давление [САД] <90 мм рт.ст. или резкое снижение АД на 40 мм рт.ст. и более в течение более чем 15 минут, не связанное с аритмией, гиповолемией или сепсисом).

Маркеры дисфункции ПЖ:

- дилатация ПЖ, гипокинезия или повышение давления в ПЖ при ЭхоКГ;
- дилатация ПЖ при спиральной компьютерной томографии;
- повышение BNP или NTproBNP в крови;
- повышение давления в правых отделах сердца при их катетеризации.

Маркеры повреждения миокарда:

- положительный сердечный тропонин Т или I.

Критерии высокого и невысокого риска ТЭЛА представлены в таблице 2. Эту классификацию следует применять также у больных с подозрением на ТЭЛА, так как она помогает в выборе оптимальной диагностической стратегии и начальной тактики ведения.

ТЭЛА высокого риска является угрожающим жизни неотложным состоянием и требует специфической стратегии диагностики и лечения (риск ближайшего летального исхода >15%).

ТЭЛА невысокого риска в зависимости от наличия маркеров дисфункции ПЖ и/или миокардиального повреждения может подразделяться на ТЭЛА с промежуточным и низким риском. Критерием промежуточного риска является наличие, как минимум, одного из маркеров дисфункции ПЖ или миокардиального повреждения. На низкий риск ТЭЛА указывает отсутствие маркеров дисфункции ПЖ и миокардиального повреждения (ранняя летальность, связанная с ТЭЛА, <1%).

## Диагноз

Термин «подтвержденная ТЭЛА» используют в случаях высокой вероятности ТЭЛА, когда необходимо специфическое лечение, а термин «исключенная ТЭЛА» — в случаях с достаточно низкой вероятностью этого заболевания и низким риском летального исхода, что оправдывает отказ от специфического лечения.

## Клинические проявления

Подозрение на возможность ТЭЛА обычно возникает при наличии одного или нескольких клинических симптомов, таких как одышка, боль в грудной клетке или синкопе. По данным нескольких исследований одышка, тахипноэ или боль в груди наблюдались более чем у 90% больных ТЭЛА. Синкопе — достаточно редкое, но важное проявление ТЭЛА, так как может указывать на серьезно уменьшенный гемодинамический резерв. В самых тяжелых случаях развиваются шок и артериальная гипотензия. Плевральная боль в грудной клетке (изолированная или в сочетании с одышкой) является одним из самых частых первых проявлений ТЭЛА (табл. 3). Внезапно возникшая одышка как единственный симптом заболевания обычно связана с ТЭЛА более проксимальной локализации, которая вызывает более значительные нарушения гемодинамики, чем синдром инфаркта легкого. Она может сопровождаться за грудиной болью, напоминающей



Таблица 2. Стратификация риска у больных ТЭЛА

| Риск ранней смерти, связанной с ТЭЛА | Маркеры риска                    |                              |                      |                                         |
|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
|                                      | Клинические (шок или гипотензия) | Дисфункция правого желудочка | Повреждение миокарда | Лечение                                 |
| Высокий (>15%)                       | +                                | (+)*                         | (+)*                 | Тромболизис или эмболэктомия            |
| Промежуточный (3–15%)                | –                                | +                            | +                    | Госпитализация                          |
|                                      |                                  | +                            | –                    |                                         |
|                                      |                                  | –                            | +                    |                                         |
| Низкий (<3%)                         | –                                | –                            | –                    | Ранняя выписка или амбулаторное лечение |

Примечание: \* — при шоке или гипотензии подтверждение дисфункции/повреждения правого желудочка для зачисления больного в группу с высоким риском не обязательно.

стенокардию, которая может быть связана с ишемией миокарда ПЖ. Иногда одышка может прогрессивно нарастать в течение нескольких недель, и подозрение на возможность ТЭЛА возникает в связи с отсутствием других причин прогрессирующей одышки. У больных с предшествующей сердечной недостаточностью или заболеванием легких усиление одышки может быть единственным симптомом ТЭЛА.

Оценка отдельных клинических проявлений и симптомов не очень помогает в постановке диагноза, так как они имеют низкую чувствительность и специфичность (табл. 3). При рентгенографии грудной клетки обычно выявляют изменения, чаще всего — в виде дисковидных ателектазов, плеврального выпота или поднятия купола диафрагмы, однако они неспецифичны. Тем не менее, рентгенография грудной клетки очень полезна для исключения других причин одышки и боли в грудной клетке. ТЭЛА обычно приводит к гипоксии, но у 20% таких больных  $pO_2$  находится в пределах нормы. ЭКГ-признаки перегрузки ПЖ в виде инверсии зубцов Т в отведениях  $V_1$ – $V_4$ , наличия QR в отведении  $V_1$ , классического синдрома  $S_1Q_3T_3$  и неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса могут быть полезными, особенно в случаях их внезапного возникновения. Однако эти изменения связаны, как правило, с более тяжелой ТЭЛА и могут возникать при любой перегрузке ПЖ независимо от ее причины.

Таким образом, клинические признаки, симптомы и данные рутинных дополнительных методов исследования не позволяют исключить или подтвердить острую ТЭЛА, но указывают на большую или меньшую вероятность этого заболевания.

### Клиническая оценка вероятности ТЭЛА

За последние несколько лет были предложены несколько шкал для клинической оценки вероятности ТЭЛА. Чаще всего используют Канадскую шкалу Wells, верифицированную результатами специальных методов диагностики ТЭЛА, которая предусматривает выделение как трех, так и двух степеней вероятности этого диагноза. В Европе используют также модифицированную Женевскую шкалу. Она включает в себя простые признаки, базирующиеся только на данных клинического исследования, и стандартизированные. Информативность этой шкалы также хорошо доказана, хотя она была

Таблица 3. Частота встречаемости симптомов и признаков у пациентов с ТЭЛА, %

| Проявление                                           | Подтвержденная ТЭЛА (n=219) | Исключенная ТЭЛА (n=546) |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <i>Симптомы</i>                                      |                             |                          |
| Одышка                                               | 80                          | 59                       |
| Плевральная боль в груди                             | 52                          | 43                       |
| Загрудинная боль                                     | 12                          | 8                        |
| Кашель                                               | 20                          | 25                       |
| Кровохаркание                                        | 11                          | 7                        |
| Синкопе                                              | 19                          | 11                       |
| <i>Признаки</i>                                      |                             |                          |
| Тахипноэ ( $\geq 20$ в 1 минуту)                     | 70                          | 68                       |
| Тахикардия ( $\geq 100$ в 1 минуту)                  | 26                          | 23                       |
| Признаки ТГВ                                         | 15                          | 10                       |
| Повышение температуры тела ( $>38,5^\circ\text{C}$ ) | 7                           | 17                       |
| Цианоз                                               | 11                          | 9                        |

предметом меньшего количества исследований, чем шкала Wells (табл. 4).

Для обеих шкал у больных с низкой вероятностью ТЭЛА ее частота составляет около 10%, с умеренной — 30%, с высокой — 65%.

Таким образом, клиническая оценка — как субъективная, так и с использованием специальных шкал — позволяет отнести каждого пациента в одну из категорий вероятности ТЭЛА, которые соответствуют большей или меньшей распространенности заболевания.

### Лабораторная диагностика: определение D-димера

Диагностическая значимость неоднозначна. Чаще рекомендуется использовать для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или умеренной вероятностью ТЭЛА. Отрицательный результат определения содержания D-димера в плазме крови с использованием высокочувствительных методов надежно исключает ТЭЛА



Таблица 4. Модифицированная Женевская шкала и шкала Wells

| Женевская шкала                                                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Признак                                                                                                                       | Балл |
| <i>Предрасполагающие факторы</i>                                                                                              |      |
| Возраст >65 лет                                                                                                               | 1    |
| ТГВ или ТЭЛА в анамнезе                                                                                                       | 3    |
| Хирургическое вмешательство или переломы в предыдущий месяц                                                                   | 2    |
| Активное злокачественное новообразование                                                                                      | 2    |
| <i>Симптомы</i>                                                                                                               |      |
| Односторонняя боль в нижней конечности                                                                                        | 3    |
| Кровохаркание                                                                                                                 | 2    |
| <i>Клинические признаки</i>                                                                                                   |      |
| ЧСС 75–94 уд. за 1 минуту                                                                                                     | 3    |
| ЧСС ≥95 уд. за 1 минуту                                                                                                       | 5    |
| Боль по ходу глубоких вен нижней конечности при пальпации или односторонний отек                                              | 4    |
| <i>Клиническая вероятность</i>                                                                                                |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>низкая 0–3 балла;</li> <li>средняя 4–10 баллов;</li> <li>высокая ≥11 баллов</li> </ul> |      |
| Шкала Wells                                                                                                                   |      |
| Признак                                                                                                                       | Балл |
| <i>Предрасполагающие факторы</i>                                                                                              |      |
| ТГВ или ТЭЛА в анамнезе                                                                                                       | 1,5  |
| Недавнее хирургическое вмешательство или иммобилизация                                                                        | 1,5  |
| Рак                                                                                                                           | 1    |
| <i>Симптомы</i>                                                                                                               |      |
| Кровохаркание                                                                                                                 | 1    |
| <i>Клинические признаки</i>                                                                                                   |      |
| ЧСС >100 уд. за 1 минуту                                                                                                      | 1,5  |
| Клинические признаки ТГВ                                                                                                      | 3    |
| <i>Клиническая оценка</i>                                                                                                     |      |
| Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА                                                                               | 3    |
| <i>Клиническая вероятность (3 категории):</i>                                                                                 |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>низкая 0–1 балла;</li> <li>средняя 2–6 баллов;</li> <li>высокая ≥7 баллов</li> </ul>   |      |
| <i>Клиническая вероятность (2 категории):</i>                                                                                 |      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ТЭЛА сомнительная 0–4 балла;</li> <li>ТЭЛА вероятная &gt;4 баллов</li> </ul>           |      |

у больных с низкой или умеренной вероятностью этого заболевания по данным клинической оценки, в то время как при использовании тестов с умеренной чувствительностью ТЭЛА можно исключить только у больных с низкой вероятностью ТЭЛА.

## Рекомендуемые методы аппаратной диагностики

### Компрессионная ультрасонография и КТ-венография

У 90% пациентов источником ТЭЛА служит ТГВ нижних конечностей. В настоящее время компрессионная венозная ультрасонография (КУС) нижних конечностей вытеснила венографию при диагностике ТГВ. Для диагностики ТГВ проксимальной локализации КУС имеет чувствительность выше 90% и специфичность около 95%.

В последнее время простым методом диагностики ТГВ у больных с подозрением на ТЭЛА была признана венография путем КТ, так как ее можно проводить одновременно с КТ-ангиографией грудной клетки с использованием только одной внутривенной инъекции контрастного вещества. К сожалению, выявить проксимальный ТГВ у больных с ТЭЛА с помощью КУС удается примерно у 20% пациентов. КУС можно использовать как резервную процедуру для уменьшения риска ложноотрицательного результата при одноконтрастной КТ или при положительном результате, чтобы избежать проведения КТ при противопоказаниях к введению контрастного вещества и/или ионизирующему облучению. Одновременное использование КТ-ангиографии (венографии и КТ) не имеет существенных преимуществ и сопряжено с увеличением дозы ионизирующего облучения.

### Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПС) легких — информативный метод диагностики ТЭЛА. Основной принцип исследования основан на внутривенной инъекции макрочастиц альбумина, меченных технецием-99 ( $^{99}\text{Tc}$ ), которые блокируют небольшую часть легочных капилляров и, таким образом, позволяют оценить перфузию легких. Цель дополнительного исследования вентиляции — увеличить специфичность метода путем документирования отсутствия в очагах гипоперфузии зон гиповентиляции (несоответствие вентиляции и перфузии). Лучевая нагрузка при таком исследовании в 255 раз меньше, чем при СКТ.

Анализ результатов исследования PIONEER II подтвердил информативность заключения о высокой вероятности ТЭЛА по данным ВПС и нормального результата для ее исключения. Ограничением метода является высокая частота результатов перфузионной сцинтиграфии, описываемых как «не имеющие диагностического значения» (умеренная вероятность ТЭЛА), потому что они указывают на необходимость в дальнейшем диагностическом поиске. Для получения точного результата предлагают учитывать вероятность ТЭЛА по данным клинической оценки и результаты однофотонной эмиссионной КТ (СПЕКТ). Таким образом, отсутствие изменений при перфузионном сканировании позволяет исключить ТЭЛА с относительно высокой надежностью. Такой же вывод целесообразно делать при отсутствии диагностически значимых изменений при ВПС и низкой вероятности ТЭЛА при клинической оценке. Данных ВПС о высокой вероятности ТЭЛА в большинстве случаев достаточно для постановки диагноза, однако у отдельных больных, прежде всего с низкой вероятностью этого заболевания по данным клинической



оценки, целесообразно продолжить обследование. Это же рекомендуют при других сочетаниях варианта заключения по ВПС и клинической вероятности ТЭЛА.

#### *КТ-ангиография*

Значение КТ-ангиографии для диагностики ТЭЛА после усовершенствования технологий претерпело существенные изменения. По данным нескольких исследований у больных с возможной ТЭЛА для одноконтрастной спиральной КТ чувствительность составляет около 70%, специфичность — 90%. После появления мультиспиральной КТ (МСКТ) с высоким разрешением и качеством артериального контрастирования КТ-ангиография стала методом выбора для визуализации легочного кровотока при подозрении ТЭЛА в рутинной клинической практике. По данным исследования ROPED II чувствительность МСКТ при диагностике ТЭЛА составила 83%, специфичность — 96%. У больных с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА по шкале Wells отрицательный результат КТ имел высокую прогностическую ценность относительно отсутствия ТЭЛА (96% и 89% соответственно), тогда как у пациентов с высокой клинической вероятностью эти показатели оказались значительно ниже — около 60%. С другой стороны, у больных со средней или высокой клинической вероятностью прогностическая ценность положительного результата КТ была высокой (92–96%) и значительно выше (58%) — с низкой вероятностью ТЭЛА. Поэтому клиницисты должны с большой осторожностью подходить к диагностике ТЭЛА в случаях расхождения клинической оценки вероятности ТЭЛА и результатов МСКТ, которых, к счастью, относительно немного. Таким образом, визуализация тромбов в проксимальных ветвях ЛА, включая те, которые обеспечивают кровью сегменты легких, с помощью одно- и мультиспиральной КТ является достаточной для диагностики ТЭЛА в большинстве случаев. По данным клинической оценки у больных с невысокой вероятностью ТЭЛА исключить данное заболевание позволяет сочетание отрицательного результата одноконтрастной КТ и КУС или отрицательный результат одной МСКТ. Целесообразность дальнейшего обследования у редких пациентов с отрицательным результатом МСКТ в сочетании с высокой вероятностью ТЭЛА, по данным клинической оценки, не определена.

#### *Ангиография легких*

Диагностические критерии острой ТЭЛА установлены почти 40 лет тому назад и включают прямые признаки тромба в виде дефекта наполнения или ампутации ветви легочной артерии. Ангиография позволяет визуализировать тромбы размером до 1–2 мм, однако их оценка в столь мелких ветвях ЛА не лишена субъективизма. Другие косвенные признаки ТЭЛА включают наличие медленного тока контраста, регионарную гипоперфузию и задержку или уменьшение кровотока в легочных венах, однако их диагностическая ценность точно не определена. Ангиопульмонография — инвазивная процедура и в силу этого не лишена риска. Летальность составляет 0,2%, преимущественно — за счет крайне тяжелых больных с нестабильной гемодинамикой или

острой дыхательной недостаточностью. Хотя ангиопульмонография является золотым стандартом для диагностики или исключения ТЭЛА, этот метод сейчас редко используют, потому что аналогичную информацию позволяет получить неинвазивная КТ-ангиография. Правожелудочковая вентрикулография в целях оценки дисфункции ПЖ при острой ТЭЛА представляет сложности для интерпретации. Сейчас в повседневной практике ее заменили ЭхоКГ и определение биомаркеров. Кроме того, тромболитизис у больных с ТЭЛА, диагностированной с использованием стандартной ангиопульмонографии, сопряжен с повышением риска местных геморрагических осложнений. Ангиография легких является надежным, но инвазивным исследованием. Ее используют лишь тогда, когда неинвазивные методы исследования дают неоднозначные результаты.

#### *Эхокардиография*

Дилатация ПЖ наблюдается как минимум у 25% больных с ТЭЛА, и ее обнаружение с помощью ЭхоКГ или КТ полезно для стратификации риска. В различных исследованиях для диагностики ТЭЛА использовали разные ЭхоКГ-критерии, однако все они основывались на скорости потока крови через трехстворчатый клапан и размерах ПЖ. Их чувствительность составляет около 60–70%, поэтому негативный результат не дает возможности исключить ТЭЛА. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут быть также проявлением сопутствующего заболевания сердца или легких при отсутствии острой ТЭЛА. ЭхоКГ-исследование не рекомендовано как часть диагностической стратегии при подозрении на ТЭЛА у больных с нормальным АД и стабильной гемодинамикой. У больных с подозрением на ТЭЛА высокого риска с шоком или артериальной гипотензией отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки ПЖ или его дисфункции практически исключает ТЭЛА как причину гемодинамической нестабильности. ЭхоКГ может помочь в дифференциальной диагностике причины шока, позволяя выявлять тампонаду сердца, острую дисфункцию клапанов, острый инфаркт миокарда или гиповолемию. У отдельных больных можно дополнительно попытаться визуализировать эмболы в главных ЛА посредством чреспищеводной ЭхоКГ, выявление которых позволяет подтвердить диагноз. У 4–18% больных с острой ТЭЛА при чреспищеводной ЭхоКГ определяются также тромбы в правых отделах сердца, которые требуют соответствующего лечения.

Заключение: ЭхоКГ особенно полезна в принятии решения для безотлагательного определения лечебной тактики у больных с подозрением на ТЭЛА, которые находятся в критическом состоянии. У пациентов с шоком или артериальной гипотензией отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает ТЭЛА как причину гемодинамической нестабильности. Главная роль ЭхоКГ при ТЭЛА невысокого риска — уточнение оценки прогноза между категориями промежуточного или низкого риска.

#### **Диагностическая стратегия**

Первоочередное разграничение предположительной ТЭЛА высокого и невысокого риска имеет важное



значение, поскольку в этих случаях диагностическая стратегия отличается. Ангиопульмонография как золотой стандарт диагностики ТЭЛА является инвазивным и дорогостоящим методом, поэтому важно минимизировать ее использование путем оптимального применения неинвазивных методов диагностики, включая клиническую оценку, измерение плазменного уровня D-димера, КУС нижних конечностей, ВПС легких и КТ. Самые простые диагностические алгоритмы диагностики ТЭЛА представлены на рисунках 1 и 2. В таблице 5 и 6 приведена информация, необходимая для создания в специальных случаях альтернативных алгоритмов на основании данных доказательной медицины и рекомендации по диагностике ТЭЛА.

### Подозрение на ТЭЛА высокого риска

Вероятность ТЭЛА у больных с шоком или артериальной гипотензией обычно высокая, и дифференциальный диагноз включает кардиогенный шок, острую клапанную дисфункцию, тампонаду сердца и расслоение аорты. Поэтому самый информативный начальный метод исследования в этой ситуации — это ЭхоКГ, которая обычно выявляет не прямые признаки острой легочной гипертензии и правожелудочковой перегрузки.

Иногда при трансторакальной ЭхоКГ могут визуализироваться тромбы в правых отделах сердца. При чреспищеводной ЭхоКГ можно непосредственно визуализировать тромб в ЛА. Однако у больных с выраженной нестабильностью гемодинамики, а также когда другие методы исследования недоступны, диагноз ТЭЛА можно поставить только на основании совокупности косвенных ЭхоКГ — признаков (рис. 1). Если состояние пациента удастся стабилизировать в ходе лечения — необходимо подтверждать диагноз. Из-за большого количества тромбов в сосудах легких КТ обычно подтверждает диагноз. Ангиопульмонографии нужно избегать, так как у пациентов с нестабильным состоянием она сопряжена с повышенным риском летального исхода и увеличивает риск кровотечения после проведения тромболизиса.

### Подозрение на ТЭЛА невысокого риска

Стратегия, основанная на КТ-ангиографии. КТ-ангиография стала главным методом визуализации при диагностике предполагаемой ТЭЛА. ВПС сохраняет свое значение, но выполняют ее реже из-за высокой частоты неопределенных результатов. Поскольку у большинства пациентов с подозрением на ТЭЛА этот диагноз не подтверждается, КТ не должна быть методом

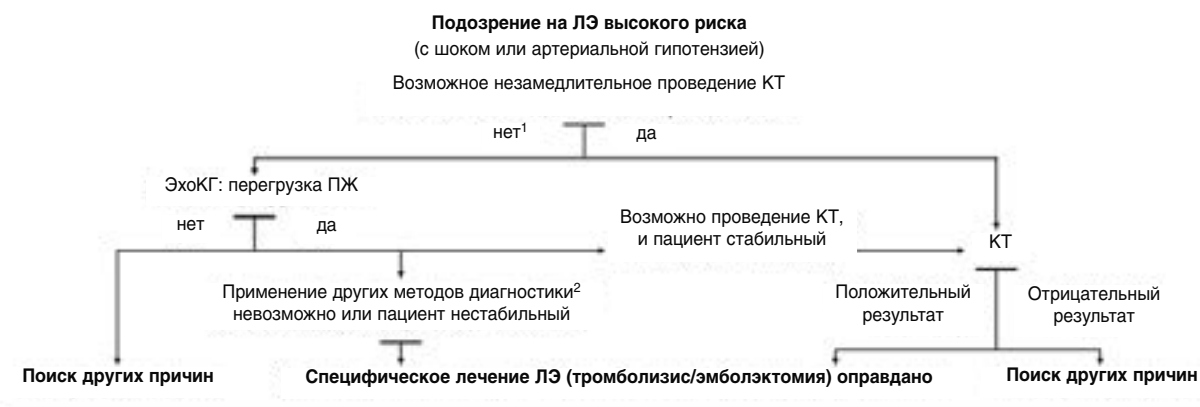


Рис. 1. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ высокого риска, т.е. в состоянии шока или артериальной гипотензии

Примечание: ¹ — в том числе из-за тяжести состояния больного; ² — чреспищеводная ЭхоКГ для выявления тромбов в ветвях легочной артерии, КУС для диагностики.

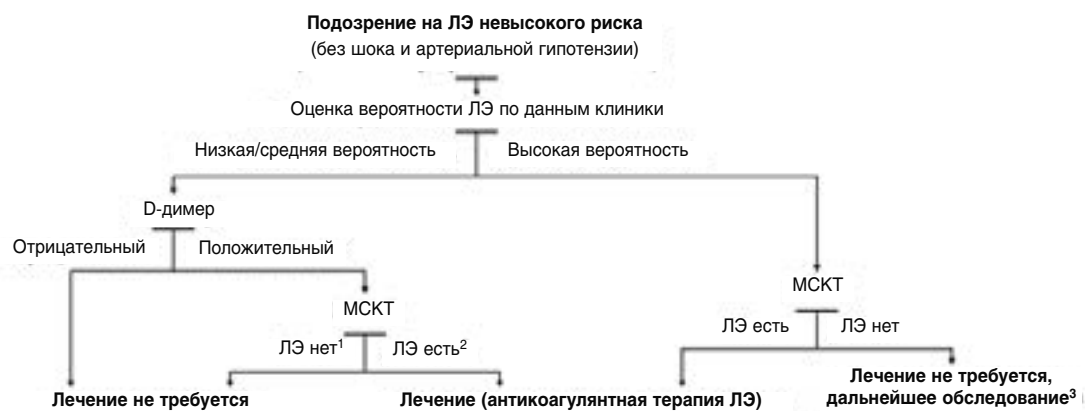


Рис. 2. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ невысокого риска, т.е. без шока или артериальной гипотензии

Примечание: при использовании метода определения D-димера, обладающего средней чувствительностью, этот этап алгоритма следует применять только у пациентов с низкой вероятностью ЛЭ при трех градациях оценки вероятности (низкая, средняя, высокая) или при малой вероятности ЛЭ при двух градациях ее оценки, в то время как чувствительный метод исследования можно использовать у пациентов как с низкой, так и с промежуточной вероятностью ЛЭ. При подозрении на ЛЭ у стационарных пациентов определение плазменного D-димера следует использовать ограниченно.

¹ — КТ подтверждает ЛЭ, если сам проксимальный тромб находится, как минимум, в сегментарной ветви легочной артерии; ² — если односпиральная КТ негативная, для окончательного исключения ЛЭ требуется негативный результат проксимальной КУС нижних конечностей; ³ — если МСКТ негативная у пациентов с высокой клинической вероятностью, перед отказом от применения специфической для ЛЭ терапии необходимо дообследование.



исследования первой линии у больных, госпитализированных в приемное отделение.

Определение плазменного D-димера в комбинации с оценкой вероятности ТЭЛА, по данным клинического обследования, является логическим первым шагом и позволяет исключить ТЭЛА примерно у 30% пациентов, у которых без лечения риск тромбоэмболий в течение 3 месяцев ниже 1%. D-димер не должны измерять у больных с высокой клинической вероятностью, в том числе у госпитализированных, из-за низкой прогностической ценности негативного результата. В большинстве центров МСКТ является следующим шагом у больных с повышенным уровнем D-димера и методом исследования первого выбора — у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА (рис. 2).

Результат одно- или мультиспиральной КТ является убедительным для диагноза ТЭЛА в том случае, когда визуализируется тромб, как минимум — на сегментарном уровне легочного артериального дерева. Отрицательный результат МСКТ надежно исключает ТЭЛА.

Из-за более низкой прогностической ценности отрицательного результата односпиральной КТ следует сочетать с венозной КУС для исключения ТЭЛА. Описаны случаи ложноотрицательных результатов односпиральной КТ и МСКТ у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. Однако они бывают редко, и 3-месячный тромбоэмболический риск у таких пациентов низкий. Поэтому необходимость выполнения дальнейшего обследования у таких пациентов остается спорной.

### Стратегия оценки прогноза

Параллельно с верификацией диагноза ТЭЛА для стратификации риска и определения оптимальной тактики лечения необходимо оценивать прогноз (табл. 8).

Стратификацию риска ТЭЛА начинают с оценки гемодинамического статуса, по данным клинического обследования, и продолжают с использованием результатов лабораторных исследований (табл. 2).

ТЭЛА высокого риска диагностируют при наличии шока или длительной артериальной гипотензии (САД <90 мм рт.ст. или снижение давления >40 мм рт.ст. в течение >15 минут, если это не вызвано острой аритмией, гиповолемией или сепсисом), в этом случае необходимо немедленно начинать жизнеспасующее специфическое лечение.

У больных ТЭЛА с нормальным АД наличие маркеров дисфункции ПЖ и/или миокардиального повреждения указывает на умеренный или промежуточный риск ТЭЛА. Вероятно, что больные с промежуточным риском, у которых оба маркера дисфункции и повреждения положительные, имеют более высокий риск, чем больные, имеющие только 1 из 2 маркеров.

Пациенты со стабильной гемодинамикой без признаков дисфункции ПЖ или миокардиального повреждения имеют ТЭЛА низкого риска. Для зачисления пациентов с ТЭЛА в две последние группы необходимо определить, как минимум, один из признаков дисфункции миокарда ПЖ и как минимум — один из маркеров повреждения миокарда.

**Таблица 5. Критерии диагностики ЛЭ у пациентов без шока и артериальной гипотензии (ЛЭ невысокого риска) в зависимости от вероятности ЛЭ по данным клинического обследования**

| Диагностический критерий                                                      | Вероятность ЛЭ |         |         |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------|---------|
|                                                                               | низкая         | средняя | высокая |
| <b>Исключающий ЛЭ</b>                                                         |                |         |         |
| Отрицательный результат ангиопульмонографии                                   | +              | +       | +       |
| D-димер                                                                       |                |         |         |
| Отрицательный результат при использовании высокочувствительного метода        | +              | +       | —       |
| Отрицательный результат при использовании метода со средней чувствительностью | +              | —       | —       |
| <b>ВПС</b>                                                                    |                |         |         |
| Отрицательный результат                                                       | +              | +       | +       |
| Неопределенный результат                                                      | +              | —       | —       |
| Неопределенный или отрицательный результат проксимальной КУС                  | +              | +       | ±       |
| <b>КТ-ангиография легких</b>                                                  |                |         |         |
| Отрицательные результаты одноконтрастной КТ и проксимальной КУС               | +              | +       | ±       |
| Отрицательный результат МСКТ                                                  | +              | +       | ±       |
| <b>Подтверждающий ЛЭ</b>                                                      |                |         |         |
| Визуализация ЛЭ при ангиопульмонографии                                       | +              | +       | +       |
| Высокая вероятность положительного результата ВПС                             | ±              | +       | +       |
| Проксимальный ТГВ при КУС                                                     | +              | +       | +       |
| <b>КТ-ангиография легких</b>                                                  |                |         |         |
| Визуализация ЛЭ при одно- или МСКТ (как минимум сегментарной)                 | ±              | +       | +       |
| Субсегментарная ЛЭ при одно- или МСКТ                                         | ±              | ±       | ±       |

Примечание: «+» — достаточно надежный критерий (дальнейшее обследование не нужно); «—» — недостаточно надежный критерий (дальнейшее обследование необходимо); «±» — спорный критерий (необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности дообследования).



Таблица 6. Рекомендации по диагностике ТЭЛА

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                    | Класс | Уровень |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| <b>Подозрение на ТЭЛА высокого риска</b>                                                                                                                                                                                        |       |         |
| При ТЭЛА высокого риска, т.е. при шоке или артериальной гипотензии, рекомендуют безотлагательно провести КТ или ЭхоКГ у постели больного (в зависимости от доступности обоих методов и особенностей в каждом конкретном случае) | I     | C       |
| <b>Подозрение на ТЭЛА невысокого риска</b>                                                                                                                                                                                      |       |         |
| Диагностическая стратегия должна быть основана на оценке вероятности либо по клиническим данным, либо эмпирической, либо с помощью специальных шкал                                                                             | I     | A       |
| У пациентов реанимационных отделений для уменьшения потребности в проведении инструментальных методов рекомендуют определять D-димер в плазме с помощью высокочувствительного метода                                            | I     | A       |
| КУС нижних конечностей в поисках ТГВ может быть полезна у отдельных больных с подозрением на ТЭЛА (во избежание потребности в дальнейших исследованиях) в случае ее положительного результата                                   | IIb   | B       |
| Систематическое использование ЭхоКГ для диагностики ТЭЛА у гемодинамически стабильных нормотензивных пациентов не рекомендовано                                                                                                 | III   | C       |
| Ангиопульмонография может быть полезной в случаях расхождения между клинической оценкой и результатами неинвазивных визуализирующих исследований                                                                                | IIa   | C       |
| <b>Подозрение на ТЭЛА невысокого риска (низкая клиническая вероятность)</b>                                                                                                                                                     |       |         |
| Нормальный уровень D-димера, по данным высоко- или умеренно чувствительных методов его определения, исключает ТЭЛА                                                                                                              | I     | A       |
| Отрицательный результат ВПС легких исключает ТЭЛА                                                                                                                                                                               | I     | A       |
| Неинформативный результат (низкая или промежуточная вероятность) ВПС может исключать ТЭЛА, особенно в сочетании с отрицательным результатом проксимальной КУС                                                                   | IIa   | B       |
| Отрицательный результат МСКТ исключает ТЭЛА                                                                                                                                                                                     | I     | A       |
| Отрицательный результат односпиральной КТ исключает ТЭЛА только тогда, когда сочетается с отрицательным результатом проксимальной КУС                                                                                           | I     | A       |
| Положительный результат ВПС (высокая вероятность ТЭЛА) может подтверждать ТЭЛА, но у отдельных больных может быть полезным дообследование                                                                                       | I     | A       |
| Проксимальный ТГВ, по данным КУС, подтверждает диагноз ТЭЛА                                                                                                                                                                     | IIa   | B       |
| При дистальном ТГВ, по данным КУС, необходимо дообследование для подтверждения ТЭЛА                                                                                                                                             | IIb   | B       |
| Односпиральная КТ или МСКТ, показывающие сегментарный или более проксимальный тромбоз, подтверждает диагноз ТЭЛА                                                                                                                | I     | A       |
| Если при односпиральной КТ или МСКТ виден только субсегментарный тромбоз, для подтверждения диагноза ТЭЛА необходимо дообследование                                                                                             | IIa   | B       |
| <b>Подозрение на ТЭЛА невысокого риска (умеренная клиническая вероятность)</b>                                                                                                                                                  |       |         |
| Нормальный уровень D-димера, полученный при высокочувствительном методе исследования, исключает ТЭЛА                                                                                                                            | I     | A       |
| При нормальном уровне D-димера, полученном при менее чувствительном методе исследования, необходимо дообследование                                                                                                              | IIa   | B       |
| Нормальная ВПС легких исключает ТЭЛА                                                                                                                                                                                            | I     | A       |
| В случаях неинформативности ВПС рекомендуют дообследование для исключения или подтверждения ТЭЛА                                                                                                                                | I     | B       |
| Отрицательный результат МСКТ исключает ТЭЛА                                                                                                                                                                                     | I     | A       |
| Отрицательный результат односпиральной КТ исключает ТЭЛА только тогда, когда сочетается с отрицательным результатом проксимальной КУС                                                                                           | I     | A       |
| Высокая вероятность положительного результата ВПС легких подтверждает ТЭЛА                                                                                                                                                      | I     | A       |
| Проксимальный ТГВ при КУС подтверждает ТЭЛА                                                                                                                                                                                     | I     | B       |
| Если при КУС выявлен только дистальный ТГВ, необходимо дообследование                                                                                                                                                           | IIa   | B       |
| Сегментарный или более проксимальный тромбоз ЛА при односпиральной КТ или МСКТ подтверждает ТЭЛА                                                                                                                                | I     | A       |
| В случае выявления субсегментарных тромбов для подтверждения ТЭЛА может потребоваться дообследование                                                                                                                            | IIb   | B       |
| <b>Подозрение на ТЭЛА невысокого риска (высокая клиническая вероятность)</b>                                                                                                                                                    |       |         |
| Определение D-димера не рекомендуется, так как отрицательный результат не исключает ТЭЛА даже при использовании высокочувствительных методов исследования                                                                       | III   | C       |
| У отдельных больных с отрицательным результатом КТ для исключения ТЭЛА может потребоваться дообследование                                                                                                                       | IIa   | B       |
| Положительный результат ВПС легких с высокой вероятностью ТЭЛА подтверждает этот диагноз                                                                                                                                        | I     | A       |
| Проксимальный ТГВ при КУС подтверждает ТЭЛА                                                                                                                                                                                     | I     | B       |
| Если при КУС выявлен только дистальный ТГВ, необходимо дообследование                                                                                                                                                           | IIb   | B       |
| Сегментарный или более проксимальный тромбоз ЛА при односпиральной КТ или МСКТ подтверждает ТЭЛА                                                                                                                                | I     | A       |
| В случае выявления субсегментарных тромбов для подтверждения ТЭЛА может потребоваться дообследование                                                                                                                            | IIb   | B       |



Таблица 7. Клинические предикторы  
30-суточной летальности при острой ТЭЛА

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                           | Балл  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Возраст                                                                                                                                                                                                                                                              | 1/год |
| Мужской пол                                                                                                                                                                                                                                                          | 10    |
| Рак                                                                                                                                                                                                                                                                  | 30    |
| Сердечная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                            | 10    |
| Хронические заболевания легких                                                                                                                                                                                                                                       | 10    |
| ЧСС >110 уд. за 1 минуту                                                                                                                                                                                                                                             | 20    |
| САД <100 мм рт.ст.                                                                                                                                                                                                                                                   | 30    |
| ЧДД ≥30 в 1 минуту                                                                                                                                                                                                                                                   | 20    |
| Температура тела <36°C                                                                                                                                                                                                                                               | 20    |
| Нарушение ориентации, заторможенность, ступор, кома                                                                                                                                                                                                                  | 60    |
| SaO <sub>2</sub> <90%                                                                                                                                                                                                                                                | 20    |
| Категории риска (30 — суточная общая летальность):<br>Класс I — <60 баллов (0%);<br>Класс II — 66–85 баллов (1%);<br>Класс III — 86–105 баллов (3,1%);<br>Класс IV — 106–125 баллов (10,4%);<br>Класс V — >125 баллов (24,4%).<br>Низкий риск = классы I и II (0–1%) |       |

Основные направления интенсивной терапии острой фазы ТЭЛА состоят в следующих стратегиях:

- гемодинамическая и респираторная поддержка;
- антикоагулянты;
- тромболизис;
- хирургическая эмболектomia.

### Лечение ТЭЛА у пациентов высокого риска

1. Немедленно должна быть начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином (I, A).

2. Для профилактики дальнейшего прогрессирования правожелудочковой недостаточности необходимо устранить системную гипотензию. С этой целью рекомендуются вазопрессивные препараты (I, C). У пациентов с низким сердечным выбросом и нормальным АД могут быть использованы добутамин и допамин (IIa, B).

3. Не рекомендована агрессивная инфузионная терапия (III, B).

4. Пациентам с гипоксемией необходимо проведение оксигенотерапии (I, C).

5. У пациентов высокого риска с ТЭЛА, сопровождающейся кардиогенным шоком и/или артериальной гипотензией, показана тромболитическая терапия (I, A).

6. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, альтернативным методом реперфузии является хирургическая эмболектomia (I, C).

7. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, в качестве альтернативного метода реперфузии может рассматриваться также чрескожная катетерная эмболектomia или фрагментация тромба (IIb, C).

### Лечение ТЭЛА у пациентов невысокого (умеренного или низкого) риска

1. Антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно у пациентов с высокой или средней вероятностью ТЭЛА еще в процессе диагностики, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза (I, C). Для большинства пациентов в качестве предпочтительного антикоагулянта рекомендуется препарат группы низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукс (I, A), однако у больных с высоким риском геморрагических осложнений, а также в случае наличия тяжелой почечной дисфункции для стартовой антикоагулянтной терапии показан нефракционированный гепарин с удержанием активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах значений, в 1,5–2,5 раза превышающих нормальный показатель (I, C). Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином или фондапаринуксом должна продолжаться не менее 5 дней и может быть заменена на антагонист витамина К только после достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) и удержания его на протяжении как минимум 2 дней (I, C).

2. Рутинное использование тромболитической терапии у больных невысокого риска не рекомендовано, но ее целесообразность может быть рассмотрена у некоторых пациентов с умеренным риском (IIb, B). Тромболитическая терапия не показана у пациентов с низким риском (III, B).

### Тромболитическая терапия ТЭЛА

1. Стрептокиназа:

а) обычная схема — нагрузочная доза 250 тыс. МЕ (на протяжении 30 минут), далее 100 тыс. МЕ в час на протяжении 12–24 часов;

б) ускоренная схема — 1,5 млн МЕ на протяжении 2 часов.

2. Урокиназа:

а) обычная схема — нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела (на протяжении 10 минут), далее 4400 МЕ/кг массы тела в час на протяжении 12–24 часов;

б) ускоренная схема — 3 млн МЕ на протяжении 2 часов.

3. rtPA (альтеплаза):

а) 100 мг на протяжении 2 часов;

б) ускоренная схема — 0,6 мг/кг массы тела на протяжении 15 минут (максимальная доза 50 мг).

Таблица 8. Оценка прогноза

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                     | Класс | Уровень |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Начальную стратификацию риска при подозрении и/или подтверждении ТЭЛА, основанную на наличии шока и артериальной гипотензии, рекомендуют для разделения пациентов с высокой и невысокой ранней летальностью, связанной с ТЭЛА                                                    | I     | B       |
| У пациентов с ТЭЛА невысокого риска дальнейшая стратификация на подгруппы промежуточного или низкого риска основана на наличии признаков дисфункции правого желудочка по данным методов визуализации или специального лабораторного исследования и маркеров повреждения миокарда | IIa   | B       |



Таким образом, суммируя рекомендации по диагностике, прогнозированию риска, лечению ТЭЛА, мы с сожалением должны констатировать, что материально-техническая база большинства лечебных учреждений не позволяет проводить и диагностику, и лечение ТЭЛА в полном предлагающемся объеме. Однако для демонстрации имеющихся возможностей мы хотели бы представить вниманию клинический случай лечения тромбоза легочной артерии.

### Клинический случай

Больной З., 64 года, поступил в отделение интенсивной терапии кардиологического профиля КУ «Днепродзержинская городская больница скорой медицинской помощи» ДООС с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, общую резкую слабость.

Из анамнеза — считает себя больным в течение 6 дней, когда после физической нагрузки появилась внезапная одышка, холодный липкий пот, тахикардия. В день поступления в стационар потерял сознание, что сопровождалось чувством нехватки воздуха, учащенным сердцебиением, потливостью, бледностью кожного покрова.

Длительно страдает гипертонической болезнью, гипотензивные препараты принимает нерегулярно. За 14 дней до момента заболевания у больного возникла боль в икроножной мышце слева, боль усиливалась при пальпации и ходьбе, усилился венозный рисунок — диагностирован тромбоз глубоких вен левой нижней конечности.

При объективном осмотре — состояние крайне тяжелое. Больной в ясном сознании. Кожный покров бледно-пепельный, акроцианоз. Холодный, липкий пот. Грудная клетка правильной формы, перкуторно над легкими — легочной звук, аускультативно — дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 24 в минуту. Область сердца без патологических изменений, при перкуссии — расширение левой границы сердца на 0,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии, аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 100 уд. за 1 минуту, АД — 100/60 мм рт.ст.

Язык влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови при поступлении лейкоциты — 8,1 Г/л, палочкоядерные — 12%. D-димер — 1,5 мг/мл.

Инструментальные методы исследования. ЭКГ — синусовая тахикардия, ЧСС — 100 уд. за 1 минуту. Регистрируется Q-III S-I, отрицательный зубец T в III, AVF, V<sub>1-4</sub>, признаки перегрузки правых отделов сердца.

Рентгенограмма органов грудной клетки: выявлено высокое стояние купола диафрагмы. Расширение тени сердца вправо, сглаженность талии сердца.

Эхокардиография — выявлены расширение и гипокинез правого желудочка, соотношение объемов правого и левого желудочков — изменения в пользу правого желудочка, проксимальная часть легочной артерии расширена.

Лечение: тромболитическая терапия стрептокиназой 1 500 000 МЕ на протяжении 2 часов (ускоренная схема). В качестве доступа использовалась периферическая вена.

После тромболитической терапии налажена инфузия гепарина в дозе 30 000 ЕД в течение 24 часов. Антитромбоцитарные препараты — аспирин кардио в дозе 300 мг. Через 17 часов с момента поступления в стационар больной транспортирован в Институт сердца г. Киева, где в последующем пациенту успешно проведено оперативное лечение с установкой кава-фильтров.

### Выводы

Раннее проведение тромболитической терапии с последующей инфузией антикоагулянтов улучшает прогноз заболевания и создает условия для успешности оперативного лечения.

### Список литературы

1. Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107 (23 Suppl. 1). — P. 19–16.
2. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 427–433.
3. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism // *Thorax*. — 2003. — Vol. 58. — P. 470–483.
4. Geibel A., Zehender M., Kasper W., Olschewski M. et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 843–848.
5. Goodman L.R., Stein P.D., Matta F. et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PLOPED II // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2007. — Vol. 189. — P. 1071–1076.
6. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2014.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — P. 1301–1336.
8. Kucher N., Goldhaber S.Z. Management of massive pulmonary embolism // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112. — P. e28–e32.
9. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144. — P. 165–171.
10. Le Gal G., Righini M., Sanchez O. et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients // *Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 95. — P. 963–966.
11. Musset D., Parent F., Meyer G. et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 1914–1920.
12. Roy P.M., Meyer G., Vielle B. et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 144. — P. 157–164.
13. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 2317–2327.
14. Ten Wolde M., Hagen P.J., MacGillivray M.R. et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism: results of a management study // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2. — P. 1110–1117.
15. van Belle A., Buller H.R., Huisman M.V. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 172–179.
16. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 83. — P. 416–420.
17. Wolfe M.W., Skibo L.K., Goldhaber S.Z. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy // *Curr. Probl. Cardiol.* — 1993. — Vol. 18. — P. 587–633.



# Некротизирующий фасциит — ургентное состояние в медицине

«Чтобы поставить правильный диагноз, нужно вовремя о нем вспомнить!»

И.И. Греков

**Н**екротизирующий фасциит (*fasciitis necrotisans*) — представитель большой группы хирургических инфекций мягких тканей, морфологическую основу которого составляет прогрессирующий некроз поверхностной фасции (*fascia superficialis*) и подкожной жировой клетчатки (*tella adiposa subcutanea*), а клиническое течение отличается особой тяжестью и сопровождается высокой летальностью.

Впервые клиническая картина заболевания была описана американским военным врачом Joseph Johns в 1871 году и названа им «госпитальная гангрена». Почти век спустя, в 1952 году В. Wilson вводит в медицину термин «некротизирующий фасциит» на основе обнаруженного у пациентов патогномического признака — некроза поверхностной фасции.

Данная работа является обращением к широкой врачебной аудитории коллег ургентной медицины и скорой медицинской помощи, от правильных действий которых зависит жизнь человека, заболевшего некротизирующим фасциитом (НФ), ибо это одно из самых экстремальных хирургических состояний, требующее ранней диагностики, срочной операции по витальным показаниям и проведения интенсивных терапевтических мероприятий (ведь скорость распространения некроза достигает 2,5 см в час!) [22].

Согласно предложенной D.H. Ahrenholz в 1991 году четырехуровневой классификации инфекций мягких тканей НФ относится к третьему уровню глубины поражения

и патоморфологически демонстрируется развитием некроза поверхностной фасции (табл. 1) [18, 19].

В США ежегодно регистрируются до 1500 случаев НФ, в Англии — до 500. Нарастающую заболеваемость можно объяснить следующими фактами:

- увеличением числа людей, страдающих сахарным диабетом, которые значительно чаще подвержены риску развития некротизирующих инфекций мягкотканевых структур;
- появлением более вирулентных штаммов *Streptococcus pyogenes*;
- старением населения планеты, так как пожилые люди более подвержены инфекциям с развитием некротического процесса [4, 9].

Основные факторы риска, способствующие развитию НФ, по убывающему значению представлены в таблице 2 [1–9].

Входные двери для инфекционного агента и для запуска патофизиологического механизма НФ чаще всего являются: ссадины, потертости, царапины, проколы, раны (в том числе операционные), хирургические манипуляции (например, лапароскопия), а также гнойные заболевания любого органа. Описаны случаи развития НФ после лапароскопии, гастроскопии и торакотомии. Довольно велик риск развития некротического инфекционного процесса у пациентов с перитонитом [1–9].

В этиологическом плане НФ может быть как моно-, так и микст-инфекция; согласно этому различаются 4 его типа (табл. 3) [23].

Таблица 1. Классификация хирургической инфекции мягких тканей по D.H. Ahrenholz

| Уровень поражения    | I                                              | II                                             | III                     | IV                                                   |
|----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------|
| Патологический топос | Кожа                                           | Подкожная клетчатка                            | Поверхностная фасция    | Мышцы и глубокие фасциальные структуры               |
| Заболевания          | Рожа<br>Эризипеллоид<br>Фурункул<br>Фурункулез | Абсцесс<br>Карбункул<br>Целлюлит<br>Гидраденит | Некротизирующий фасциит | Пиомиозит<br>Инфекция мышечных футляров<br>Мионекроз |



**Таблица 2. Факторы риска для развития некротизирующего фасциита**

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| Возраст >60 лет                                 |
| Иммуносупрессивное состояние                    |
| Сахарный диабет                                 |
| Кахексия                                        |
| Продолжительный прием глюкокортикостероидов     |
| Травма                                          |
| Внутривенное введение наркотиков                |
| Алкоголизм                                      |
| Ожирение II–III степени                         |
| Хронические заболевания в стадии субкомпенсации |
| Заболевания периферических сосудов              |
| Злокачественные опухоли                         |

**Таблица 3. Этиологическая классификация некротизирующего фасциита**

| Тип НФ | Микробный агент                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------|
| I      | Полимикробный — микст-инфекция                                     |
| II     | Мономикробный — <i>Streptococcus pyogenes</i>                      |
| III    | Мономикробный — при укусах рыб и других обитателей морей и океанов |
| IV     | Грибковая инвазия при пациентах с иммунной недостаточностью        |

Наиболее частыми возбудителями НФ являются *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. При бактериологическом изучении биологического материала чаще всего обнаруживается сочетание аэробов с анаэробами. Среди строгих анаэробов наибольшее значение имеют бактероиды, а среди аэробов —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А и энтеробактерии (табл. 4) [24].

Примерно у 20% больных НФ установить источник инфекции и путь инфицирования не удастся. В таких случаях принято говорить об идиопатическом некротизирующем фасциите [9].

Топография поражения НФ чрезвычайно разнообразна. Любая область человеческого тела может оказаться

**Таблица 4. Основная микрофлора патологического очага**

| Грамположительные                 | Грамотрицательные                 |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Streptococcus pyogenes</i>     | <i>Escherichia coli</i>           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | <i>Enterobacter species</i>       |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Pseudomonas species</i>        |
| <i>Peptostreptococcus species</i> | <i>Proteus species</i>            |
| <i>Peptococcus species</i>        | <i>Serratia species</i>           |
| <i>Eubacterium species</i>        | <i>Bacteroides species</i>        |
| <i>Clostridium species</i>        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |
| Смешанная грамположительная флора | Смешанная грамотрицательная флора |



**Рис. 1. Гангрена Фурнье**

пораженной. Однако наиболее часто некротические изменения локализируются в области конечностей, туловища (передняя и боковая стенка живота), ягодичной области, наружных половых органов и промежности (гангрена Фурнье является клинической разновидностью некротизирующего фасциита с генитальной топографией) (рис. 1) [1–9, 11–14, 17].

Клинически НФ характеризуется внезапным началом с быстро развивающимися явлениями интоксикации. Первый признак заболевания — внезапно появившаяся боль в месте поражения, постоянно нарастающая и ничем не иницирована. Мягкие ткани становятся отечными, а подлежащий наружный покров слегка окрашивается, формируя эритемную макулу неинтенсивного цвета. Развивается лихорадка с повышением температуры тела до высоких фебрильных ( $39–40^{\circ}\text{C}$ ) и даже гиперпиретических (выше  $40^{\circ}\text{C}$ ) значений, которая характеризуется большими суточными амплитудами [1–9, 12–17].

Интоксикационный синдром клинически манифестируется сильной головной болью, головокружением, общей слабостью, тошнотой, рвотой, бессонницей, отсутствием аппетита, заторможенностью [9, 13, 17].

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются тахикардия и снижение артериального давления, со стороны дыхательной — тахипноэ, со стороны пищеварительной — парез кишечника, развитие острых язв и кровотечение из них, со стороны мочевыделительной системы — олигурия и гематурия [9, 17].

При осмотре пациента в области поражения обнаруживается припухлость мягких тканей, эритемная макула неяркой окраски, возможна геморрагическая сыпь или формирование булл с геморрагическим содержимым (рис. 2).

Пальпаторно инфекционно-воспалительный топос сильно болезнен, причем очень часто удается обнаружить подкожные крепитации. Регионарного лимфаденита либо лимфангоита нет [9, 17, 20, 25].

Компендиально клиническая семиотика НФ представлена в таблице 5 [9, 13, 17, 25].

Основные клинико-лабораторные изменения у больных некротизирующим фасциитом представлены в таблице 6 [9, 21].



Рис. 2. Некротизирующий фасциит правой нижней конечности

Параклинические методы обследования пациента способствуют правильной постановке диагноза. При обзорной рентгенографии мягких тканей обнаруживается наличие свободного газа. Компьютерная томография указывает на асимметрическое утолщение поверхностной фасции с поражением подкожной жировой клетчатки и наличии свободного газа, располагающегося на протяжении фасции, а магнитно-резонансная томография четко указывает на утолщение поверхностных фасциальных структур [9].

Врач ургентной медицины и скорой медицинской помощи должен знать и помнить диагностические критерии НФ: внезапное начало, сильная боль в зоне локализации патологического очага, высокофебрильная температура тела, признаки общей интоксикации,

тахикардия, тахипноэ, артериальная гипотензия и характерные местные признаки (эритемная макула неинтенсивной окраски, отечность подлежащих мягких тканей, выраженная боль, крепитации). Регионарный лимфаденит и лимфангоит не обнаруживаются [9, 13, 17].

Требуется срочная госпитализация пациента в хирургический стационар многопрофильного учреждения с наличием отделения хирургической реанимации, а еще лучше — в центр со специализацией по лечению сепсиса, ибо доминирующим, определяющим прогноз является экстремальное состояние, обусловленное тяжелым сепсисом и септическим шоком. Во время транспортировки больного может возникнуть необходимость гемодинамической поддержки посредством инфузий водно-солевых растворов и гормональных препаратов, а при нарушении внешнего дыхания — эндотрахеальная интубации с обеспечением вспомогательного дыхания.

Таков алгоритм диагностического поиска и действий врача скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе при подозрении (а это много значит) на жизнеугрожающее заболевание, относящееся к категории неотложной хирургии, которое называется некротизирующий фасциит [9, 13, 17, 20, 25].

В дифференциально-диагностическом плане очень важно отличать НФ от рожистого воспаления (табл. 7) [9, 10, 25].

Безальтернативный шаг по предотвращению летального исхода — срочная, по витальным показаниям операция — некрэктомия в сочетании с антибактериальной

Таблица 5. Ранние и поздние клинические проявления некротизирующего фасциита

| Ранние клинические проявления НФ       |                    | Поздние клинические проявления НФ                                      |                                                 |
|----------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Локальные симптомы                     | Системные симптомы | Локальные симптомы                                                     | Системные симптомы                              |
| Эритемная макула неинтенсивной окраски | Высокий фебрилитет | Окраска наружного покрова становится бронзовой или цианотичной         | Гипотензия                                      |
| Отечность мягких тканей                | Тахикардия         | Индурация мягких тканей. Крепитации                                    | Выраженная дегидратация                         |
| Выраженная боль                        | Тахипноэ           | Формирование булл с геморрагическим содержимым                         | Развитие синдрома инфекционно-токсического шока |
| Крепитации                             |                    | Развитие некроза наружного покрова и подлежащих мягкотканевых структур | Сепсис                                          |
|                                        |                    |                                                                        | Полиорганная недостаточность                    |

Таблица 6. Клинико-лабораторные изменения при НФ

| Вид анализа                       | Типичные данные                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Общий анализ крови (ОАК)          | Лейкоцитоз $>14 \times 10^9/\text{л}$<br>Гемоглобин $<100 \text{ г/л}$<br>Тромбоцитопения                                                                                                               |
| Биохимический анализ крови (БХК)  | Высокий уровень С-реактивного белка (CRP)<br>Креатинин $>176 \text{ ммоль/л}$<br>Повышенный уровень мочевины<br>Гипопротеинемия<br>Гипоальбуминемия<br>Повышение уровня лактата $>1,89 \text{ ммоль/л}$ |
| Сывороточный уровень электролитов | Натрий $<135 \text{ ммоль/л}$<br>Гипокальциемия                                                                                                                                                         |



Таблица 7. Дифференциальный диагноз рожистого воспаления и некротизирующего фасциита

| Признак                                    | Рожистая инфекция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Некротизирующий фасциит                                                                                              |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пол                                        | Чаще женский                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Чаще мужской                                                                                                         |
| Возраст                                    | Старше 50 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Старше 60 лет                                                                                                        |
| Микробиология очага                        | <i>Streptococcus pyogenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> и др.            |
| Топография                                 | Нижняя конечность, лицо                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Конечности, туловище, наружные половые органы (гангрена Фурнье)                                                      |
| Характеристика топуса                      | Эритемная макула ярко-красного цвета с четкими фестончатыми краями («языки пламени») и приподнятыми границами («пограничный валик») — эритематозная форма, на которой могут располагаться буллы с серозным экссудатом (эритематозно-буллезная), геморрагии (эритематозно-геморрагическая) или буллезные элементы с геморрагическим содержимым (буллезно-геморрагическая рожа) | Эритемная макула неинтенсивной окраски, отечность мягких тканей, выраженная боль спонтанно и пальпаторно, крепитации |
| Площадь поражения                          | Ограниченная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Обширная                                                                                                             |
| Субъективные локальные ощущения            | Распирание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Выраженная, нарастающая боль                                                                                         |
| Скорость распространения местных изменений | Медленная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Очень быстрая                                                                                                        |
| Регионарный лимфаденит                     | Часто присутствует                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Отсутствует                                                                                                          |
| Озноб                                      | Характерен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Нет                                                                                                                  |
| Эффективность медикаментозных назначений   | Очень высокая                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Только в сочетании с максимально ранним оперативным лечением                                                         |
| Развитие сепсиса/септического шока         | Не наблюдается                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Очень часто                                                                                                          |
| Исход                                      | Благоприятный                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Чаще — летальный (выше 80%)                                                                                          |

терапией локально и системно. После проведения иссечения некротических тканей до здоровых структур необходима повторная хирургическая ревизия, которая проводится 12–24 часов после первой операции. Рана обязательно остается открытой, без наложения швов [9, 13, 17].

Системная антибактериальная терапия НФ начинается сразу после поступления пациента в стационар, а после микробиологического результата по мере необходимости

она корректируется. Медикаментозное лечение ни в коем случае не отменяет хирургическое — именно оно является ведущим в терапевтическом ведении пациентов с НФ. В таблице 8 приведены основные лекарственные средства, применяемые для лечения НФ [9, 17].

Топическая терапия НФ имеет важное место в терапевтическом плане и проводится сразу после первого оперативного вмешательства (табл. 9), параллельно с системной антибактериальной терапией [17].

Таблица 8. Медикаменты для системной терапии НФ

| Средства I ряда                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Терапевтические альтернативы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клиндамицин (в/в 0,600 г 3 раза в сутки)<br>+<br>Цефтриаксон (в/в 2 г 2 раза в сутки)<br><b>или</b><br>Цефотаксим (в/в 2 г 3–4 раза в сутки)<br><b>или</b><br>Цефепим (в/в 2 г 2 раза в сутки)<br><b>или</b><br>Бензилпенициллин (в/в 4 млн МЕ 6 раз в сутки)<br>+<br>Метронидазол (в/в, 0,500 3 раза в сутки)<br><b>или</b><br>Цефтриаксон (в/в 2 г 2 раза в сутки)<br>+<br>Метронидазол (в/в 0,500 3 раза в сутки).<br><b>Либо:</b><br>Левифлоксацин (в/в 0,750–1 г 1 раз в сутки) +<br>Клиндамицин (в/в 0,600 г 3 раза в сутки) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пиперацillin/тазобактам (в/в 4,5 г 3 раза в сутки)</li> <li>• Амоксициллин/клавуланат (в/в 1,2 г 3–4 раза в сутки)</li> <li>• Тигециклин (в/в 0,100 г 2 раза в сутки)</li> <li>• Эртапенем (в/в 1 г 1 раз в сутки)</li> <li>• Имипенем (в/в 0,500 г 4 раза в сутки)</li> <li>• Меропенем (в/в 0,500 г 3 раза в сутки)</li> <li>• Цефоперазон/сульбактам (в/в 2–4 г 2 раза в сутки).</li> </ul> <p>При риске или доказанной MRSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Линезолид (в/в 0,600 г 2 раза в сутки)</li> <li>• Ванкомицин (в/в 15 мг/кг, 2 раза в сутки)</li> <li>• Тигециклин (в/в 0,100 г 2 раза в сутки)</li> </ul> |



Таблица 9. Медикаменты для топической терапии НФ

| Лекарственная форма | Медикамент                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Растворы            | Повидон-йод р-р 1% — флак. 100 мл<br>Повидон-йод р-р 10% — флак. 100 мл<br>Лавасепт р-р 0,2% (Полигексанид) — флак. 100 мл<br>Октенисепт р-р 0,1% — флак. 100 мл<br>Мирамистин р-р 0,01% — флак. 100 мл                |
| Мази                | Диоксидин мазь 5% — тюбик 30 г<br>Нитацид мазь 5% (Стрептоцид + 2,5% Нитазол) — тюбик 15 г<br>Повидон-йод линимент 10% — тюбик 30 г<br>Мирамистин мазь 0,5% — тюбик 15 г<br>Бактробан мазь 2% (Мупироцин) — тюбик 15 г |

Необходимо восстановление и поддержка водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса пациента, обеспечение энергетическими и пластическими субстратами и всеми необходимыми микронутриентами (витамины, микроэлементы) [9].

С целью иммунной стимуляции применяется донорская плазма (по 1 дозе через день, 5–6 раз) либо назначение иммуноглобулинов для внутривенного введения [9].

Гипербарическая оксигенация (ГБО) является хорошим дополнением основных терапевтических методов ведения больных НФ. Она способствует снижению тканевой гипоксии, нейтрализует действие эндотоксинов, усиливает функциональную активность лейкоцитов, ускоряет заживление раны, стимулирует иммунную систему и усиливает действие антибиотиков. Под действием высокой концентрации кислорода гибнут анаэробы [9, 13].

Срочность по отношению к пациентам с НФ, касается ли это диагностики или хирургического лечения, должна быть наивысшей, сравнимой со срочностью при инфаркте миокарда. И там, и здесь — развитие ишемического некроза на фоне тромбоза; и там, и здесь — угроза быстрого летального исхода; и там, и здесь — только рациональная терапия в ургентном порядке может быть надеждой, если не залогом успеха.

## Список литературы

1. Гринев М.В., Будько О.А., Гринев К.М. и др. Некротизирующий фасциит // Вестн. хир. — 2005. — №1. — С. 90–94.
2. Гринев М.В., Будько О.А., Гринев К.М. и др. Некротизирующий фасциит // Вестн. хир. — 2005. — №5. — С. 115.
3. Гринев М.В., Будько О.А., Гринев К.М. и др. Некротизирующий фасциит: патофизиологические и клинические аспекты проблемы // Клинико-диагностические концепции и современные методы лечения гнойных септических осложнений. — Петрозаводск, 2005. — С. 15–17.
4. Гринев М.В., Гринев К.М. Некротизирующий фасциит в структуре хирургических инфекций мягких тканей // Амбулат. хир. — 2005. — №3. — С. 6–8.

5. Гринев М.В., Будько О.А., Гринев К.М. Некротизирующий фасциит: патофизиологические и клинические аспекты проблемы // Хирургия. — 2006. — №5. — С. 31–37.
6. Гринев М.В., Рыбакова М.Г., Гринев К.М. Синдром инфекционно-токсического шока в структуре больных некротизирующим фасциитом // Вестн. хир. — 2006. — №3. — С. 93–97.
7. Гринев М.В., Гринев К.М. Некротизирующий фасциит — экстремальная хирургическая патология // Скорая мед. помощь. — 2007. — №4. — С. 63–66.
8. Гринев М.В., Сорока И.В., Гринев К.М. Гангрена Фурнье — модель некротизирующего фасциита (Клинические и патогенетические аспекты) // Урология. — 2007. — №6. — С. 69–73.
9. Гринев М.В., Гринев К.М. Некротизирующий фасциит. — СПб.: Гиппократ, 2008. — 120 с.
10. Карашуров Е.С., Островский А.Г., Мартынов С.Г. и др. Некротизирующий фасциит и гангренезная форма рожистого воспаления. Дифференциальная диагностика и лечение // Сибир. мед. обозрение. — 2004. — №2–3. — С. 54–58.
11. Каштальян М.А., Герасименко О.С., Околец В.П. и др. Хирургическое лечение некротических инфекций мягких тканей // Шпит. хир. — 2013. — №2. — С. 96–98.
12. Колесов А.П., Балябин А.А., Столбовой А.В. и др. Некротизирующий фасциит // Хирургия. — 1985. — №4. — С. 105–110.
13. Марина С.С., Юнгарева И.Х., Николов В.В. и др. Тежки инфекции на меките тъкани (Еризипел, некротизиращ фасциит и инфекции на диабетното стъпало) // MedInfo. — 2013. — №5. — С. 27–33.
14. Марина С., Гулева Д., Серафимова Д. и др. Кожни некрози // GP News. — 2014. — №6. — С. 5–7.
15. Шагинян Г.Г., Чеканов М.Н., Штофин С.Г. Некротизирующий фасциит: ранняя диагностика и хирургическое лечение // Сибир. мед. обозрение. — 2011. — №5 (71). — С. 55–58.
16. Штофин С.Г., Козлов А.В., Чеканов М.Н. Некротизирующий фасциит: оптимизация диагностических критериев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — №4 (50). — С. 314–317.
17. Юнгарева И.Х., Николов В.В., Марина С.С. Некротизиращ фасциит // GP News. — 2011. — №2 (130). — С. 9–12.
18. Ahrenholz D.H. Necrotizing Soft Tissue Infections // The surgical clinic of North America. — 1988. — Vol. 68. — P. 199–214.
19. Ahrenholz D.H., Ripple J.M., Irwin R.S. et al. Necrotizing fasciitis and other infections // Intensive Care Medicine. — 2 ed. — Boston, Little, Brown, 1991. — 1334 p.
20. Bellapianta J.M., Ljungqvist K., Tobin E. et al. Necrotizing fasciitis // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 2009. — Vol. 17, №3. — P. 174–182.
21. Colak E., Ozlem N., Kucuk G.O. et al. Laboratory Risk Indicators for Necrotizing Fasciitis and Associations with Mortality // Turk. J. Emerg. Med. — 2014. — Vol. 14 (1). — P. 15–19.
22. Rieger U.M., Gugger C.Y., Farhadi J. et al. Prognostic factors in necrotizing fasciitis and myositis: analysis of 16 consecutive cases at a single institution in Switzerland // Ann. Plast. Surg. — 2007. — Vol. 58, №5. — P. 523–530.
23. Shaikh N., Khawaiter J., Al-Thani H. Necrotizing Fasciitis: A Surgical and Medical Emergency // Surgical Science. — 2012. — Vol. 3. — P. 518–525.
24. Yuag-Meng L., Chih-Yu C., Mao-Wang H. et al. Microbiology and factors affecting mortality in necrotizing fasciitis // J. Microbiol. Immunol. Infect. — 2005. — Vol. 38. — P. 430–435.
25. Yungareva I.Ch., Nikolov V.V., Marina S.S. Necrotizing fasciitis — case report and review of the literature // Инф. хвор. — 2013. — №1 (71). — С. 101–105.



# Зрушення в системі гемостазу: фактори ризику та профілактика ішемічного інсульту

**В** етіології та патогенезі ішемічного інсульту важливе значення відіграють різноспрямовані зрушення в системі гемостазу. В даному огляді автори поставили собі за мету висвітлити сучасні дані щодо значення окремих показників системи гемостазу в етіології та патогенезі ішемічного інсульту, навести можливі методи профілактики у даної категорії пацієнтів.

Одним із найбільш вивчених показників системи гемостазу є білок фібриноген, підвищений рівень якого прийнято розглядати маркером підвищеної коагуляції та порушення регуляції тромбоутворення, що, в свою чергу, призводить до розвитку ішемічного інсульту. Механізми, що лежать в основі зв'язку між підвищенням рівня фібриногену і ризиком ішемічного інсульту, зумовлені тим, що фібриноген підвищує в'язкість крові, агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, стимулює проліферацію ендотеліальних і гладеньком'язових клітин. Крім того, накопичуючись у ділянці атеросклеротичної бляшки, фібрин стабілізує тромбоцитарні агрегати [30]. Більшість даних свідчить про вирішальну роль фібриногену в атерогенезі, тромбоутворенні та ішемії дистальніше атеротромботичного стенозу чи оклюзії [40]. Є повідомлення, що ризик розвитку серцево-судинних подій вищий при збільшеному рівні фібриногену в плазмі крові, або VII факторі згортання крові, ніж при підвищеному рівні холестерину [41]. Ernst E. спостерігав зв'язок фібриногену, в'язкості плазми, в'язкості крові та холестерину з ризиком повторного інсульту в перші 2 роки у 523 людей, які перенесли перший інсульт [43]. Подібні дані були отримані після повторного інфаркту міокарда (ІМ) [40]. При проведенні аналізу зв'язку між показниками системи гемостазу при включенні пацієнтів у дослідження PROGRESS з ризиком повторних інсультів значимого зв'язку між в'язкістю плазми і повторним

інсультом не встановлено. Було підтверджено, що рівень фібриногену є незалежним та значним фактором ризику повторного ішемічного інсульту [42].

Фібриноген, іммобілізований на поверхні ендотеліальних клітин, взаємодіючи з глікопротеїном — специфічним рецептором мембрани, виконує роль містків, що зв'язують активовані тромбоцити між собою і з колагеном субендотеліальних шарів [17, 23, 28]. Відомо, що формування тромбоцитарних агрегатів відбувається за допомогою цих рецепторів, здатних взаємодіяти не тільки з фібриногеном, але і з фактором фон Віллебранда, фібронектином і вітронектином. Активація GP є ключовим процесом, що запускає агрегацію тромбоцитів [2]. Таким чином, підвищення рівня фібриногену має важливе значення в розвитку тромботичних ускладнень [10]. Рівень фібриногену плазми крові залежить від багатьох факторів (вік, стать, низька фізична активність, артеріальна гіпертензія, тютюнокуріння, інсуліно-резистентність). Його рівень у плазмі крові підвищується також при запаленні, інфекціях, травмі і стресі [8].

Для зниження рівня фібриногену плазми крові з метою попередження повторного інсульту необхідні такі заходи:

- припинення куріння;
- нормалізація маси тіла;
- нормалізація рівня глюкози у крові;
- адекватне фізичне навантаження;
- нормалізація артеріального тиску.

Нещодавно було показано, що плазмові рівні фібриногену, С-реактивного білка [6], D-димеру [7], тканинного активатора плазміногену (ТАП) [19] і в'язкість плазми асоціюються з ризиком первинних серцево-судинних захворювань. Збільшення D-димеру найчастіше у курців призводить до збільшення фібриногену, що є однією з причин виникнення інсульту.



Існують обмежені опубліковані дані асоціації СРБ [14], фактора Віллебранда (vWF), фактора VIII [12, 14], D-димеру чи ТАП [11, 26] з ризиком інсульту у подальших дослідженнях.

Сучасними дослідженнями встановлено, що в атеросклеротично змінених артеріях найбільшу роль в агрегаційних процесах тромбоцитів відіграє зв'язок vWF—GPIIb/IIIa. Це дозволило розглядати vWF поряд з підвищеною концентрацією фібриногену як основний предиктор гіперкоагуляції [37]. В інших дослідженнях відмічено, що ріст vWF після перенесеного гострого ІМ відображає високий ризик розвитку повторного ІМ та смерті. Також існують дані, що підвищені рівні фібриногену та vWF збільшують ризик дестабілізації атеросклеротичного процесу, навіть при нормальних показниках ліпідного обміну, однак у хворих з ішемічним інсультом цей вплив недостатньо вивчений [38].

Велике значення для адгезії тромбоцитів за участі vWF мають гемодинамічні фактори. Адгезія тромбоцитів, зумовлена vWF, найбільш інтенсивно проходить при високих швидкостях зсуву, тобто в артеріях. Підвищені рівні антигенної vWF активності виступають індикатором пошкодження ендотелію при різних судинних захворюваннях, включаючи ІМ та інсульт, особливо у хворих з артеріальною гіпертензією.

Відомо, що vWF секретується не лише з активованих тромбоцитів, а й підвищується в разі активації або пошкодження ендотеліальних клітин судин. В місці пошкодження vWF виступає посередником агрегації та адгезії тромбоцитів, тобто стимулює початок тромбоутворення, завдяки прикріпленню тромбоцитів до ділянки пошкодженої судини. Це відбувається шляхом з'єднання тромбоцитарного рецептора GPIIb-IX-V із субендотеліальним колагеновим матриксом через vWF. Крім цього, vWF є носієм фактора згортання крові VIII, стабілізує його структуру і доставляє до місця ушкодження [39].

З метою профілактики ішемічного інсульту використовується широкий спектр антитромботичних препаратів, що складають дві основні групи: пероральні антикоагулянти (ПАК) і антитромботичні препарати [13].

### Пероральні антикоагулянти

Довгий час у світовій практиці як основний ПАК традиційно розглядався варфарин [4]. Механізм, за допомогою якого варфарин знижує згортання крові, полягає в порушенні вироблення вітаміну К-залежних факторів згортання крові — II (протромбіну), VII, IX та X. В даний час варфарин є найбільш часто використовуваним ПАК у світі [29]. Інтенсивність дії варфарину контролюється шляхом розрахунку міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) за результатами протромбінового тесту.

Однак широке застосування варфарину в реальній клінічній практиці обмежується його численними недоліками. Для призначення варфарину необхідним є постійний контроль МНВ і підтримання його в межах 2,0–3,0, що зумовлено численними факторами, які впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку препарату. У зв'язку з цим, пацієнт повинен дотримуватися так званої «варфаринової дієти» з виключенням продуктів, багатих на вітамін К, які зменшують і нейтралізують дію варфарину (зелений чай, шпинат, соєва олія,

капуста, салат, печінка, зелені томати, квасоля, сир, огірки, цукіні, вершкове масло, картопля) [21, 22]. При надмірній антикоагуляції (МНВ >3,0) можливий ризик кровотеч. На фоні лікування варфарином відсоток випадків геморагічних ускладнень становить 10–17 на 100 пацієнтів на рік, з яких 2–5% припадають на великі кровотечі, які в 0,5–1% випадків можуть бути фатальними [27]. Крім того, існує індивідуальна чутливість до варфарину (за результатами вимірювання МНВ), що частково пов'язано з генетичною мінливістю, зумовленою мутаціями в генах кодування для цитохрому P450, поліпептиду C і вітаміну К-епоксидредуктази [18, 24]. Поліпептид C є одним з основних печінкових ферментів, відповідальних за метаболізм вітаміну К-залежних антикоагулянтів (ВКА). Мутації в поліпептиді C пов'язані зі зниженням активності в метаболізмі варфарину та його аналогів, отже — призводять до подовження періоду напівжиття препарату і надлишкової антикоагуляції [24].

Хоча ВКА досить ефективні в запобіганні розвитку вторинного інсульту, вони мають вузький терапевтичний діапазон і значну індивідуальну чутливість. Все це зумовлює необхідність регулярного моніторингу антикоагулянтів, що вкрай ускладнює їх застосування на територіях, де такий моніторинг не організований або неякісний.

Наявність цих недоліків підштовхнуло до розробки та оцінки трьох нових пероральних антикоагулянтів для попередження інсульту: прямого інгібітора тромбіну дабігатрану та інгібіторів активованого фактора X ривароксабану та апіксабану [15]. Інгібування тромбіну блокує тромбін-опосередковане перетворення фібриногену на фібрин, активації факторів V, VIII, XI і тромбоцитів. Пригнічення активованого фактора X блокує перетворення протромбіну на тромбін.

Результати досліджень RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE та AVERROES показали, що нові антикоагулянтні препарати дабігатран, ривароксабан та апіксабан не поступаються варфарину. Більше того, в дослідженні AVERROES апіксабан показав кращі результати, ніж аспірин. Ці дані вражають, зважаючи на надзвичайну ефективність в попередженні інсульту препаратом порівняння, варфарину, який на дві третини ефективніший за плацебо. Крім того, кожен новий пероральний антикоагулянт показував позитивний ефект без збільшення ризику великої кровотечі або ризику інших серйозних небажаних ефектів, за винятком можливого незначного підвищення ризику виникнення ішемії міокарда при застосуванні дабігатрану. Дійсно, кожен новий антикоагулянт продемонстрував значно нижчий ризик внутрішньочерепного крововиливу — найбільшого життєнебезпечного ускладнення антикоагулянтної терапії — порівняно з варфарином. Невідомо, чи пов'язаний цей ефект з низьким контролем МНВ серед пацієнтів, що приймають варфарин, або з властивостями саме варфарину [15, 30].

У пацієнтів, яким призначили варфарин, середній час знаходження в терапевтичному діапазоні (МНВ 2,0–3,0) був менше у дослідженні ROCKET-AF (55%), ніж у дослідженнях RE-LY (64%) або ARISTOTLE (62%) [31–33]. Результати досліджень RE-LY, ROCKET-AF та ARISTOTLE також узгоджувалися серед різних підгруп



пацієнтів, включаючи хворих з миготливою аритмією та анамнезом інсульту або транзиторної ішемічної атаки, пацієнтів, які отримували або не отримували варфарин перед початком дослідження, та пацієнтів з низьким, середнім або високим вихідним ризиком інсульту.

### Переваги нових пероральних антикоагулянтів

1. Швидкий початок дії, що усуває необхідність початкової терапії з швидкодіючим ін'єкційним антикоагулянтом.

2. Низька здатність взаємодії з продуктами харчування, алкоголем, лікарськими засобами.

3. Передбачувана антикоагулянтна дія, що робить непотрібним постійний лабораторний контроль коагуляції.

Недоліками є необхідність прийому 2 рази на добу (дабігатран, апіксабан), можлива токсичність препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю, відсутність антидоту.

### Антитромбоцитарні препарати

Антитромбоцитарні препарати складаються з трьох основних груп: препарати ацетилсаліцилової кислоти (аспірин), тієнопіридини (тиклопідин та клопідогрель), блокатори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів GP IIb/IIIa (ептіфібатид та тирофібан).

Золотим стандартом антитромбоцитарної терапії вважається ацетилсаліцилова кислота, однак, навіть при тривалому застосуванні 10–20% пацієнтів, які її застосовують, переносять гострі судинні події, що, на думку більшості дослідників, пов'язано з розвитком аспіринорезистентності [20]. Згідно з рекомендаціями ESO 2008 антитромбоцитарна терапія аспірином як первинна профілактика інсульту показана:

- жінкам віком 45 років та старше, які не мають захворювань шлунково-кишкового тракту та не мають ризику внутрішньочерепних крововиливів, хоча ефект дуже низький, а також особам з неклапанною миготливою аритмією віком до 65 років, без судинних факторів ризику (клас I, рівень A);

- пацієнтам з миготливою аритмією, які не мають можливості приймати непрямі антикоагулянти — показаний прийом малих доз аспірину (клас I, рівень A).

Пацієнти з асимптомним стенозом внутрішньої сонної артерії >50% просвіту також потребують антитромбоцитарної терапії. При гострому інфаркті мозку ранній прийом аспірину (48 годин після розвитку перших симптомів інсульту) є досить ефективним та в абсолютних цифрах дає додатково 13 виживших та незалежних пацієнтів на кожну 1000 пролікованих хворих, крім того, додатково у 10 із 1000 — спостерігалось повне відновлення втрачених неврологічних функцій. Вищевказані корисні впливи реєструються на фоні помірного збільшення ризику симптомних внутрішньочерепних крововиливів (додатково у 2 із 1000 хворих), однак у пацієнтів з неглибоким парезом не доведено ефективності раннього прийому аспірину в дозі 325 мг [34].

Однак навіть при тривалому застосуванні 10–20% цих пацієнтів переносять гострі судинні події, що, на думку більшості дослідників, пов'язано з розвитком аспіринорезистентності. Виявити наявність

аспіринорезистентності можна за допомогою оптичної агрегометрії, при якій безпосередньо вимірюють ступінь інгібування аспірином активності тромбоцитарної циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) [36].

Складності вибіркового пригнічення активності тромбоцитів пов'язані з тим, що на їхній мембрані існують рецептори до різних індукторів агрегації, таких як тромбін, колаген, АДФ, фібриноген, тромбосан A2, серотонін тощо. Незалежно від того, який рецептор було активовано, виникає мобілізація іонів Ca із внутрішньоклітинних депо та експресією на мембрані тромбоцитів глікопротеїнів GP типу IIb/IIIa, які, в свою чергу, активують фібриноген. Тому при медикаментозній блокаді одного виду рецепторів не виключає повністю можливості активації тромбоцитів.

В останні роки були синтезовані та показали свою високу активність в експерименті блокатори глікопротеїнових рецепторів, однак навіть їх використання практично не впливає на вивільнення  $\alpha$ -гранул тромбоцитів у відповідь на дію різних агоністів, що не попереджає участь тромбоцитів у запальних та імунних реакціях, які посилюють ушкодження судинної стінки. Все це зумовлює подальший пошук оптимальних шляхів фармакологічного впливу на тромбоцити з метою більш тонкої регуляції їх функціональної активності [34].

Тієнопіридини — тиклопідин та клопідогрель — також відносяться до препаратів, що пригнічують агрегацію тромбоцитів. Тиклопідин впливає на АДФ-, тромбін- та колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, додатково знижує кількість фібриногену та підвищує еластичність еритроцитів, що покращує реологічні властивості крові. З небажаних побічних дій тиклопідину відмічають розвиток нейтропенії, з метою виявлення якої протягом перших трьох місяців терапії необхідно кожні два тижні контролювати формені елементи крові, а при виявленні кількості нейтрофілів <1200 мкл — тиклопідин відмінюють. Клопідогрель по своїй структурі близький до тиклопідину, незворотно блокує АДФ-рецептори тромбоцитів, що призводить до антиагрегаційного ефекту [37].

В даний час продовжується розробка та вивчення нових класів антитромбоцитарних препаратів. Антагоністи глікопротеїнових рецепторів GP типу IIb/IIIa-специфічні антитіла, які інгібують зв'язування фібриногену з рецепторами тромбоцитів, що, в свою чергу, зумовлює пригнічення їх адгезії та блокування заключного етапу тромбоутворення. Також препарати цієї групи частково блокують вивільнення АДФ та серотоніну зі щільних гранул тромбоцитів, що сприяє зниженню загальної активності тромбоцитів. Препарати підвищують ендогенну фібринолітичну активність плазми крові, зменшують проліферативну активність клітин ендотелію [11].

### Список літератури

1. Панченко Е.П. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — новое направление в антитромбоцитарной терапии // Терапевт. архив. — 1997. — №9. — С. 66–71.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Спорт и культура 1999. — С. 55–59.
3. Практическая кардионеврология / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонакина. — М., 2010.



4. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Анти-тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. — М.: Мед. информ. агентство, 2009.
5. AbESST investigators: Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: Results of a randomized phase 2 trial // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 880–890.
6. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies // *J. Am. Med. Assoc.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1477–1482.
7. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 2323–2327.
8. Ericsson C.G., Hamsten A., Nilsson J. et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients // *Lancet*. — 1996. — Vol. 347. — P. 849–853.
9. Eriksson B.I., Quinlan, D.J. Eikelboom, J.W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism // *Ann. Rev.* 2011. — Vol. 62. — P. 41–57.
10. Ferraresi P., Marchetti G., Legnani C. et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombophilia and is not increased in frequency in arterial disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 2418.
11. Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. et al. Prospective study of hemostatic factor and incidence of coronary heart disease // *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study* // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 1102–1108.
12. Ford E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: Findings from the Third National Health and Examination Survey // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1052–1056.
13. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. AHA/ASA Guideline // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 227–276.
14. Gussekloo J., Schaap M.C.L., Frolich M. et al. C-reactive protein is a strong but not specific risk factor for all stroke in elderly persons // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1047–1051.
15. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral direct thrombin inhibitor // *Circulation*. — 2011. — P. 1436–1450.
16. Hylek E.M., Evans-Molina C., Shea C. et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation // *Circulation*. — 2007. — P. 2689–2696.
17. Jang Y., Lincoff A.M., Plow E.F., Topol E.J. Cell adhesion molecules in coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1994. — Vol. 24. — P. 1591–1601.
18. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N. et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 753–764.
19. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the working group on aspirin resistance // *J. Thromb. Hemostasis*. — 2005. — Vol. 3. — P. 1309–1311.
20. Nieuwlaar R. et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 3018–3026.
21. Ogilvie I. M., Newton N., Welner S.A. et al. Under use of oral anti coagulants in atrial fibrillation: a systematic review // *Am. J. Med.* — 2010. — P. 638–645.
22. Peerschke E.I. Stabilization of platelet-fibrinogen interaction is an integral property of the glycoprotein IIb–IIIa complex // *J. Lab. Clin. Med.* — 1994. — Vol. 124. — P. 439–446.
23. Perez-Andreu V., Roldan V., Anton A.I. et al. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocoumarol therapy // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 4977–4979.
24. Savage B., Saldivar E., Ruggeri Z.M. Initiation of platelet adhesion by arrest on fibrinogen or translocation on von Willebrand factor // *Cell*. — 1996. — Vol. 84. — P. 289–297.
25. Smith F.B., Lee A.J., Fowkes FGR. et al. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 3321–3325.
26. Stehle S., Kirchheiner J., Lazar A. et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization // *Clin. Pharmacokinet.* — 2008. — Vol. 47. — P. 565–594.
27. Tybjaerg H.A., Agerholm L.B., Humphries S.E. et al. A common mutation (G-455A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 3034–3039.
28. Whittall D.S., Sadowski J.A., Suttie J.W. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition // *Biochemistry*. — 1978. — Vol. 17. — P. 1371–1377.
29. Wolf P.A., D'Agostino R.B., O'Neal M.A. et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study // *Stroke*. — 1992. — Vol. 23. — P. 1551–1555.
30. Wallentin L. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 975–983.
31. Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1139–1151.
32. Patel M.R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 883–891.
33. Granger C.B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 981–992.
34. Roden Jullig A., Britton M., Malmkvist K., Leijdt B. Aspirin in the prevention of progressing stroke: A randomized controlled study // *J. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 254. — P. 584–590.
35. Нетьяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Нетьяженко Н.В., Мішанич Г.І. Вплив антитромбоцитарного лікування на стан гемостазу у хворих із гострим коронарним синдромом // *Сімейна медицина*. — 2007. — №3. — С. 63–65.
36. Spiliopoulos S., Pastromas G., Diamantopoulos A., Katsanos K. Efficacy of clopidogrel treatment and platelet responsiveness in peripheral arterial procedures // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2014. — Vol. 15 (15). — P. 2205–2217.
37. Воскобой И.В. Взаимосвязь между уровнем фактора Виллебранда и антитромботической активностью стенок сосудов у больных нестабильной стенокардией // *Клиническая медицина*. — 2001. — №11. — С. 19–21.
38. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A. et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Thromb. Haemost.* — 1993. — Vol. 70 (3). — P. 380–385.
39. Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor // *Annu Rev. Biochem.* — 1998. — Vol. 67. — P. 395–424.
40. Lowe G.D.O., Rumley A., Whincup P.H., Danesh J. Hemostatic and rheological variables and risk of cardiovascular disease // *Semin. Vasc. Med.* — 2002. — Vol. 2. — P. 429–440.
41. Mauriello A., Sangiorgi G., Frattoni S. et al. Diffuse and Active Inflammation Occurs in Both Vulnerable and Stable Plaques of the Entire Coronary Tree: A Histopathologic Study of Patients Dying of Acute Myocardial Infarction // *JACC*. — 2005. — Vol. 45. — P. 1585–1593.
42. Woodward M., Lowe G.D., Campbell D.J. et al. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 2143–2147.
43. Ernst E., Resch K.L., Matrai A. et al. Impaired blood rheology: a risk factor after stroke? // *J. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 229. — P. 457–462.
44. Lowe G.D.O. The pharmacology of thrombolytic and fibrinogen-depleting agents in the treatment of acute ischaemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 1998. — Vol. 8 (Suppl. 1). — P. 36–42.



Д.А. Криштафор, И.А. Йовенко, А.А. Криштафор, В.Ю. Мынка,  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины,  
КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова»

# Антибиотикотерапия при огнестрельной боевой травме: ретроспективное обсервационное исследование

**Б**оевая травма — особая разновидность травмы, которую отличают от бытовой или производственной не только поражающий фактор, а и условия получения травмы, сроки оказания помощи пострадавшему, массовость поражений. Данные о лечении этой патологии мало освещены в литературе, к тому же, они быстро устаревают в связи с непрерывным совершенствованием видов вооружения, а также медицинских технологий. В настоящее время разработка и внедрение современных принципов лечения боевой травмы в Украине является актуальной задачей.

К боевой травме относят огнестрельные и неогнестрельные травмы, а также повреждения вследствие воздействия различных видов оружия массового поражения.

Огнестрельное ранение следует рассматривать как тяжелое нарушение жизненно важных функций организма, напрямую зависящее от характера полученных повреждений и общих расстройств регуляции. Обязательным компонентом огнестрельной раны является ее микробное загрязнение [3]. Поэтому при огнестрельных ранениях целесообразно говорить не об антибиотикопрофилактике, а об антибиотикотерапии заведомо существующей инфекции.

По данным Центра передового опыта в ликвидации последствий стихийных бедствий и гуманитарной помощи США летальность от отсроченных последствий травм, таких как инфекция, достигает 12% от общей летальности при боевой травме, уступая только тяжелым повреждениям центральной нервной системы (ЦНС) и несовместимым с жизнью торакальным травмам, смерть от которых наступает непосредственно на поле боя [4]. Это еще раз подчеркивает, что борьба с раневой инфекцией является одной из приоритетных задач при лечении огнестрельных ранений.

В Украине на данный момент существует два нормативных документа относительно лечения огнестрельных ранений мирного времени: приказ МЗ Украины

от 13.06.2008 г. №317 (позвоночно-спинномозговые ранения) и приказ МЗ Украины от 25.04.2006 г. №245 (ранения мягких тканей головы и черепно-мозговые ранения). Однако ни один из этих документов не дает рекомендаций по выбору антибактериальных препаратов, дозировкам и длительности терапии. Протоколы лечения других огнестрельных ранений в Украине отсутствуют.

Во многих руководствах, выпущенных в последние годы, карбапенемы рекомендуются в качестве препаратов выбора для лечения раневой инфекции при боевой травме; это обусловлено их ультрашироким спектром активности, который не требует дополнительного назначения антибиотиков, активных в отношении грамотрицательных аэробов и анаэробов [1, 6]. Общепризнана следующая тактика: огнестрельные и прочие ранения, полученные на поле боя, нуждаются в значительно более агрессивных лечебных мероприятиях, чем ранения, полученные в гражданских условиях [7].

Другие рекомендации изложены в американском руководстве четвертого пересмотра «Emergency War Surgery» 2013 года. Эмпирическая антибиотикотерапия при невозможности проведения бактериологического исследования должна продолжаться 7–10 дней. Карбапенемы (в частности, эртапенем в дозе 1 г в сутки) рекомендуются только при ранениях органов брюшной полости и исключительно как альтернатива цефалоспорином при невозможности их применения (или как основной препарат при задержке транспортировки в стационар). В качестве основного препарата в большинстве случаев рекомендуется цефазолин в дозе 2 г каждые 6–8 часов. При непроникающих ранениях глаз и ожогах системная антибактериальная терапия не рекомендуется. При значительном загрязнении раны или присоединении ранения органов брюшной полости в терапию добавляют антипротозойные препараты (метронидазол 1500 мг в сутки). Второе показание для назначения карбапенемов — сепсис (имипенем 500–1000 мг каждые 6 часов или меропенем 1000 мг каждые 8 часов) [5]. Таким



образом, по последним рекомендациям рутинное применение карбапенемов при огнестрельных ранениях не рекомендуется. Их использование рекомендуют обосновывать результатами микробиологического исследования [2].

**Целью** данного исследования было сравнение рекомендуемых в различных руководствах тактик эмпирической антибактериальной терапии при тяжелой боевой травме.

Для исследования эффективности эмпирической антибиотикотерапии авторами проанализировано 20 историй болезни пациентов с боевой травмой, находившихся на лечении в нашем стационаре. Все пациенты — лица мужского пола с ранениями различной локализации и тяжестью повреждения от 15 до 35 баллов по шкале ISS. Всем пациентам проводилась первичная хирургическая обработка, этапные некрэктомии.

Пациенты были распределены на две группы: первая группа (13 человек) получала в качестве стартовой эмпирической антибиотикотерапии карбапенемы (имипенем, меропенем), вторая (7 человек) — защищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам). Обе группы также получали метронидазол в течение 5–7 дней.

В обеих группах изучались критерии синдрома системного воспалительного ответа (ЧСС, температура тела, лейкоцитоз), SOFA, ISS, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), данные бактериологических исследований. Все параметры изучались в момент поступления, а также на 3-и, 7-е и 10-е сутки наблюдения. Исходные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные данные пациентов в исследовании

| Показатель           | Карбапенемы | Цефоперазон/<br>сульбактам |
|----------------------|-------------|----------------------------|
| Возраст, лет         | 31,9±5,9    | 30,9±6,3                   |
| ISS, баллы           | 25,7±5,5    | 23,1±4,9                   |
| SOFA, баллы          | 4,2±1,3     | 1,7±1,02                   |
| ШКГ, баллы           | 13,8±1,7    | 13,7±2,1                   |
| САД, мм рт.ст.       | 119,6±19,1  | 124,3±12,3                 |
| ЧСС, уд./мин         | 94,9±14,6   | 94,4±10,3                  |
| Температура тела, °C | 36,7±0,5    | 36,9±0,3                   |
| Лейкоцитоз, Г/л      | 16,0±4,5    | 12,2±3,0                   |
| ЛИИ, баллы           | 6,05±2,37   | 3,82±1,3                   |

Таблица 2. Динамика показателей ССВО у пациентов в исследовании

| Группа                  | ЧСС    | Лейкоцитоз | ЛИИ    | T, °C |
|-------------------------|--------|------------|--------|-------|
| <b>3-и сутки</b>        |        |            |        |       |
| Карбапенемы             | –5,2%  | –31,6%     | –18,1% | +1,9% |
| Цефоперазон/ сульбактам | –16,8% | –27,4%     | –30,7% | +0,9% |
| <b>7-е сутки</b>        |        |            |        |       |
| Карбапенемы             | –1,2%  | +8,6%      | –2,2%  | +0,8% |
| Цефоперазон/ сульбактам | +4,8%  | +29,9%     | –10,0% | –0,5% |
| <b>10-е сутки</b>       |        |            |        |       |
| Карбапенемы             | +2,9%  | +11,3%     | +1,3%  | –1,0% |
| Цефоперазон/ сульбактам | +0,8%  | –0,8%      | –3,5%  | –0,9% |

Исходно группы однородны, за исключением ЛИИ и баллов SOFA, которые в группе карбапенемов были достоверно выше ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно).

Бактериологические исследования раневого отделяемого или отделяемого трахеобронхиального дерева при торакальных ранениях и длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) производили на 3-и, 7-е и 10 сутки. В обеих группах на третьи сутки в культуре обнаруживали *E. coli*, *St. Haemolyticus*, *Pr. Mirabilis*. На 7-е сутки у некоторых больных результаты бактериологического исследования не выявили возбудителя, у большинства же выявляли *Ac. Baumannii*, *Ps. Aeruginosa*, *C. Xerosis*, в некоторых случаях — *S. Haemolyticus*. На 10-е сутки у подавляющего большинства больных в культуре выявляли *Ac. Baumannii* и *Ps. Aeruginosa*.

Таким образом, бактериологическая характеристика огнестрельных ран у наших пациентов соответствует литературным данным: в первые дни госпитализации в ране выявляется условно-патогенная микрофлора. Начиная с 7-х суток происходит контаминация госпитальной флорой на фоне успешной элиминации исходной флоры антибактериальными препаратами, к 10-м суткам ситуация усугубляется, несмотря на продолжающееся применение антибиотиков.

Авторами также было проанализировано 47 положительных результатов бактериологического исследования для выявления характера чувствительности возбудителей к исследуемым антибиотикам. 21,3% возбудителей были чувствительны к цефоперазону/сульбактаму, 19,1% — слабочувствительны, 59,6% — устойчивы. К карбапенемам были чувствительны лишь 10,6%, а 89,4% оказались устойчивы. *Ac. Baumannii* ни в одном случае не продемонстрировал чувствительности к карбапенемам, *Ps. Aeruginosa* — в 10% случаев. К цефоперазону/сульбактаму были чувствительны 41% и 70% соответственно. *St. Haemolyticus* оказался устойчив как к цефоперазону/сульбактаму, так и к карбапенемам. Таким образом, за исключением *St. Haemolyticus*, цефоперазон/сульбактам показал большую эффективность *in vitro* против нозокомиальной флоры, чем карбапенемы. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению чувствительности к карбапенемам по мере наблюдения, что объясняется отмечавшейся тенденцией к рутинному применению карбапенемов при боевой травме с первых дней лечения пострадавших. Динамика основных показателей в обеих группах представлена в таблице 2.



Как видно из данной таблицы, в обеих группах наблюдалась сходная динамика: на 3-и сутки отмечалось снижение признаков ССВО, а с 7-х суток — повторное их повышение. Единственным исключением является температура тела, которая на 3-и сутки в обеих группах повысилась по сравнению с исходной, однако это может быть обусловлено тем, что многие раненые при поступлении находились в состоянии шока с сопутствующей ему гипотермией. Следовательно, повышение средней температуры тела в обеих группах на третьи сутки может быть связано в большей степени с успешными противошоковыми мероприятиями, чем с развитием инфекционного процесса.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе цефоперазона/сульбактама на 3-и сутки снижение ЧСС и ЛИИ было более существенным. На 7-е сутки у пациентов этой группы в большей степени, чем в группе

карбапенемов, возрастал лейкоцитоз, однако тенденция к более существенному снижению ЛИИ сохранялась.

На 10-е сутки в группе карбапенемов продолжалась тенденция к возрастанию признаков ССВО с незначительным снижением средней температуры тела, в то время как в группе цефалоспоринов снова отмечалось снижение показателей воспаления, хотя и несущественное.

Эти данные коррелируют с данными бакпосевов (описанные выше). Очевидно, к 7-м суткам раненые инфицируются госпитальной флорой, что и вызывает новый подъем показателей воспалительного процесса после первоначального их снижения.

Более наглядно динамика отражена на рисунках 1–4.

Обращает внимание положительная динамика течения заболевания при оценке по шкале SOFA с 3-х по 10-е сутки в обеих группах, более выраженная в группе цефоперазона/сульбактама.

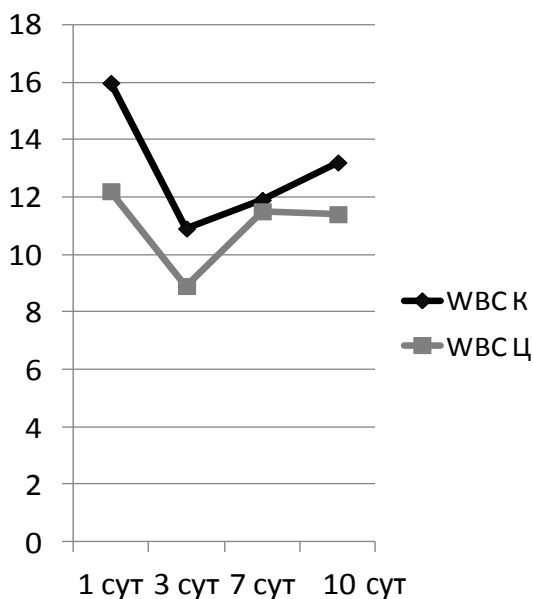


Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов

Примечание (рис. 1–4): К – группа карбапенемов, Ц – группа цефоперазона/сульбактама.

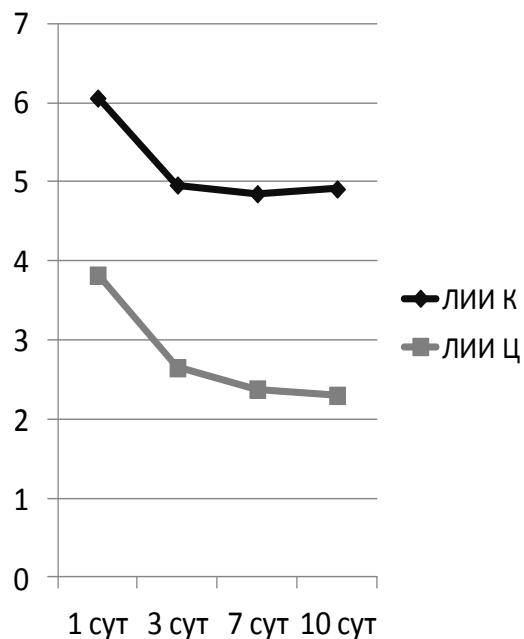


Рис. 2. Динамика ЛИИ

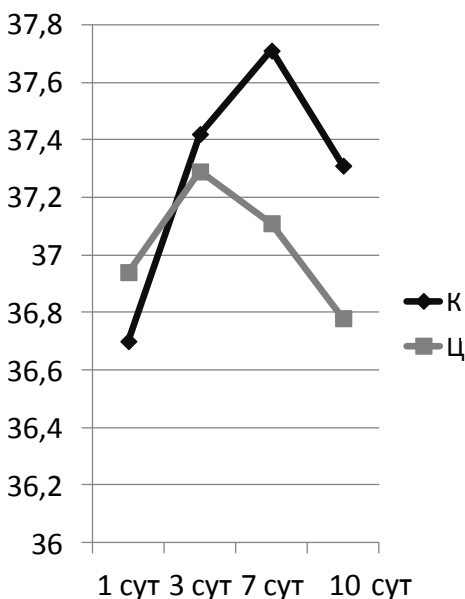


Рис. 3. Динамика температуры тела

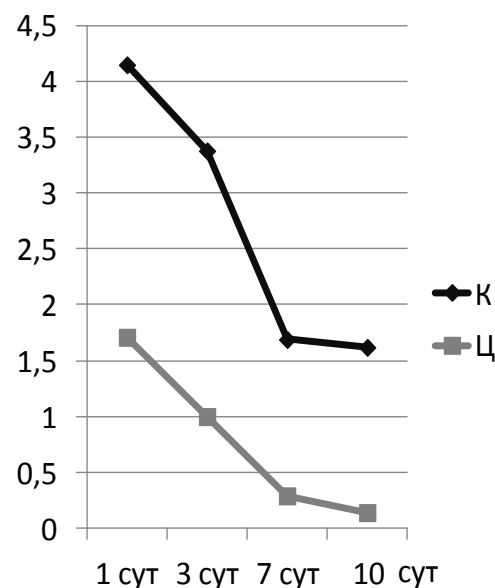


Рис. 4. Динамика SOFA



## Выводы

В первые 7 суток после получения боевой травмы в инфицировании раны принимает участие условно-патогенная флора, которую успешно элиминируют как карбапенемы, так и цефоперазон/сульбактам.

Рутинное применение карбапенемов для антибиотикотерапии раневой инфекции при боевой травме приводит к постепенному снижению чувствительности патогенов к этой группе антибиотиков.

Защищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам) эффективны для эмпирической антибиотикотерапии огнестрельных ран.

Присоединение с 7-х суток после получения боевой травмы нозокомиальной флоры, обуславливающей развитие тяжелых инфекционных осложнений вплоть до сепсиса, требует увеличения внимания к соблюдению принципов бактериального контроля в ОРИТ и ЛПУ в целом.

## Список литературы

1. Военно-полевая хирургия: учебник / Под ред. Е.К. Гуманенко. — 2-е изд., изм. и доп. 2008. — С. 121–123, 292–294.
2. ICU Antimicrobial Guidelines. — University College London, 2012.
3. Диагностика и лечение ранений / Под ред. Ю.Г. Шапошниковой. — М., 1984. — С. 14–16.
4. Battlefield Trauma : Lessons from Afghanistan / Jim Holliman. — Bethesda, Maryland, U.S.A., 2009. — Слайд 4.
5. Emergency War Surgery / Fourth United States Revision. — San-Antonio, 2013.
6. Новые подходы к антибиотикопрофилактике и терапии инфекционных осложнений при проникающих ранениях / Научно-информационный центр фармацевтической компании «АБОЛмед». — Новосибирск, 2011.
7. Hamouda H.M. et al. // Disaster Med. — 2007. — Vol. 22 (2). — P. 106–108.



# Известное о неизвестной IgG4-связанной холангиопатии

**И**нтерес к IgG4-связанной холангиопатии в медицинской среде появился не так давно. Стоит отметить лишь тот факт, что только в 2009 году организационный комитет первого международного симпозиума по IgG4-ассоциированным заболеваниям [6] предложил принять термин «IgG4-связанный склерозирующий холангит» (IgG4-CX) вместо «IgG4-ассоциированный холангит», который был рекомендован Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) [6]. Несмотря на сохраняющиеся дискуссионные аспекты патогенеза IgG4-склерозирующего холангита, впервые в 2012 году японскими учеными были предложены диагностические критерии этого заболевания [2]. Таким образом, в настоящее время под термином «IgG4-связанная холангиопатия» понимают особый вид холангитов неуточненной этиологии, который характеризуется повышением уровня IgG4 в сыворотке крови [1], массивной инфильтрацией IgG4-положительными плазмócитами с извилистым фиброзом и/или облитерирующим флебитом в утолщенных стенках желчных протоков, а также дающие хороший ответ на терапию стероидами [1–3].

Часто у пациентов с IgG4-холангиопатией выявляют аутоиммунный панкреатит (АИП) [2, 3]. Концепция, которая первоначально была предложена Yoshida и соавторами [4], а позже Намапо и коллегами, включала в себя повышение сывороточных уровней IgG4 у пациентов с АИП [1]. Сегодня это рассматривается как билиарная манифестация IgG4-ассоциированных заболеваний, связанных с (IgG4-RD) [2–6]. В клинике важно дифференцировать IgG4-холангиопатию со злокачественными новообразованиями, такими как холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [2].

## Современная концепция и диагностика IgG4-склерозирующего холангита

### Классификация склерозирующего холангита

Согласно существующей классификации склерозирующего холангита (СХ) выделяют: первичный СХ неясной этиологии, а именно ПСХ и IgG4-CX, и вторичный — с хорошо изученным патогенезом (например, камень в общем желчном протоке — ОЖП), холангиокарцинома, повреждение желчных путей после оперативных вмешательств, врожденные аномалии желчных протоков, ишемический стеноз желчного протока, СПИД-обусловленный холангит, травмы желчных протоков в результате внутриартериальной химиотерапии) (табл. 1).

### Распространенность IgG4-CX

Распространенность IgG4-CX по-прежнему остается неясной. Считается, что около 80% больных АИП имеют осложнения в виде стеноза дистальной части ОЖП и утолщения его стенки [2, 3, 5]. Это сужение может быть связано с утолщением желчного протока в результате воспаления и/или отека поджелудочной железы без утолщения стенки ОЖП. Основываясь на этих предположениях, недавно в национальном исследовании в Японии были проанализированы 197 ПСХ и 43 IgG4-CX у пациентов без АИ [7]. Соотношение мужчин/женщин было 106:91 (1,16:1) при ПСХ и 33:10 (3,3:1) при IgG4-CX, средний возраст (мин–макс) составлял 48,1 года (4,0–86,3) для ПСХ и 69,3 года (47,6–87,4) — у больных с IgG4-CX [7]. По результатам холангиографии и с учетом классификация IgG4-CX (рис. 1) в соответствии с клиническими диагностическими критериями IgG4-CX 2012 года [2] было показано, что наиболее



Таблица 1. Классификация склерозирующего холангита

|                                                  |                                                          |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Склерозирующий холангит неясной этиологии</b> | Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)                  |
|                                                  | IgG4-связанный склерозирующий холангит (IgG4-CX)         |
| <b>Вторичный склерозирующий холангит</b>         | Поражение желчевыводящих путей у больных СПИДом          |
|                                                  | Холангиокарцинома                                        |
|                                                  | Камень в общем желчном протоке                           |
|                                                  | Повреждение желчных путей после оперативных вмешательств |
|                                                  | Врожденные аномалии желчных протоков                     |
|                                                  | Химические агенты/лекарственно обусловленные холангиты   |
|                                                  | Ишемический стеноз желчного протока                      |
|                                                  | Другие                                                   |

распространенным у больных с IgG4-CX без АИП был 4-й тип, для которого характерно наличие стриктур желчных протоков в воротах печени схожих с холангиокарциномой [7].

### Визуализация желчного протока при IgG4-CX

#### Холангиография

Результаты холангиографии позволили выделить 4 типа IgG4-CX с учетом локализации стриктур (рис. 1) [2]. Для IgG4-CX 1-го типа характерно наличие стеноза только в дистальной части ОЖП, который часто наблюдается при раке поджелудочной железы. При IgG4-CX 2-го типа стенозы выявляются диффузно по всем внутрипеченочным/проксимальным желчным протокам, что следует дифференцировать с ПСХ. Тип 3 и Тип 4 IgG4-CX — демонстрируют наличие стенозов в прикорневых печеночных желчных протоках, схожих с холангиокарциномой ворот печени.

### Циркулярное/симметричное утолщение желчного протока

Проведение абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндоскопической ультрасонографии (ЭУЗИ) и внутрипротокового УЗИ (ВУЗИ) позволило выделить патогномоничные признаки IgG4-CX: циркулярное и симметричное утолщение стенки желчных протоков с гладким внешним и внутренним краем [2]. Такие характерные изменения наблюдаются не только в стенотически измененных областях, но иногда и в желчном пузыре, зонах без стеноза, которые при холангиографии имеют интактный вид [2].

### Гематологические изменения

Более 80% пациентов с IgG4-CX имеют повышение сывороточных гепатобилиарных энзимов, повышение уровня общего билирубина в случаях обструктивной желтухи, а также повышение уровня сывороточного IgG4 (выше, чем верхний предел нормальных значений 135 мг/дл) [1, 2]. Тем не менее, повышение уровня сывороточного IgG4 не обязательно специфично для IgG4-CX. Повышение его концентрации может наблюдаться при атопическом дерматите, пузырчатке, бронхиальной астме, некоторых злокачественных заболеваниях панкреато-билиарной зоны [2–6]. Превышение уровня сывороточного IgG4 выше двух норм может быть дополнительным положительным маркером, свидетельствующим в пользу IgG4-CX при проведении дифференциального диагноза с ПСХ или холангиокарциномой [2, 7].

### Поражения других органов

В большинстве случаев IgG4-CX (80–90%) ассоциирован с АИП. В настоящее время существуют некоторые сложности в диагностике IgG4-CX без АИП [3, 5]. Иногда IgG4-CX связан с другими системными IgG4-зависимыми заболеваниями, такими как IgG4, связанный симметричный дакриoadенит/сиалоаденит и IgG4,

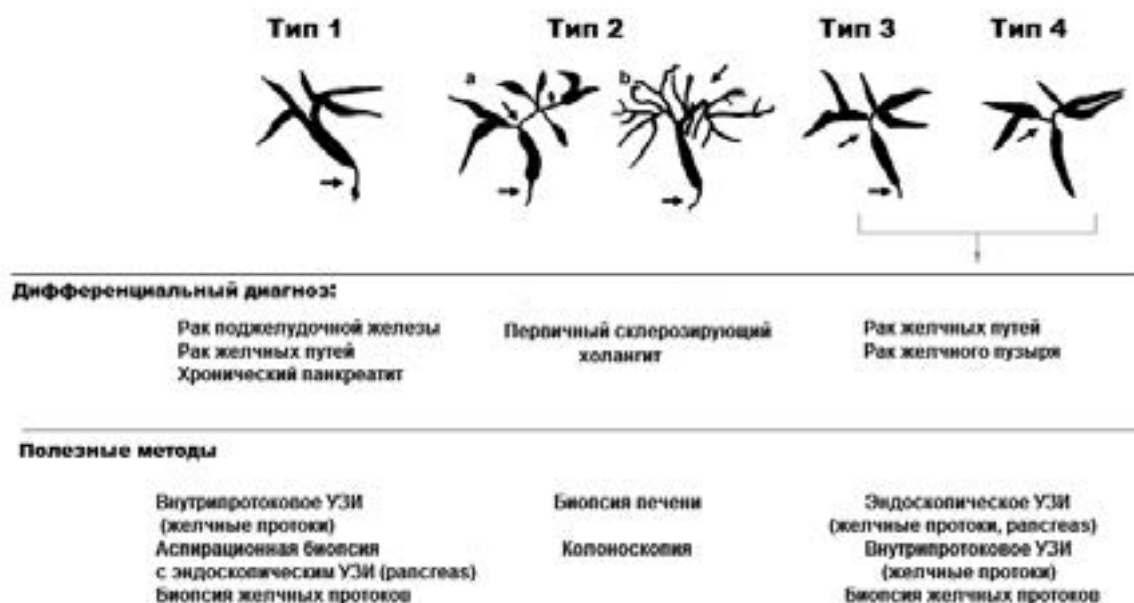


Рис. 1. Холангиографическая классификация IgG4-зависимого склерозирующего холангита



связанный забрюшинный фиброз [5, 6]. В отличие от ПСХ, у пациентов с IgG4-CX воспалительные заболевания кишечника наблюдается крайне редко [2, 6].

### Гистопатология желчных протоков

При гистологическом исследовании у больных с IgG4-CX выявляют лимфоплазматический склерозирующий холангит, для которого характерна массивная инфильтрация IgG4-положительными плазмócитами, извилистый фиброз и/или облитерирующий флебит в утолщенных стенках желчных протоков [2, 6]. Фиброзные и воспалительные процессы протекают в основном в подслизистом слое стенки желчного протока, в то время как эпителий желчных протоков остается интактным [8]. Эндоскопическая транспапиллярная биопсия желчных протоков с последующим цитологическим исследованием полученных биоптатов очень важна при дифференциации холангиокарциномы. Следует отметить, что проведение данного исследования сопряжено со сложностью получения достаточного количества материала, необходимого для проведения исследования [2]. Проведение биопсии печени бывает информативным при диагностике IgG4-CX в случаях поражения внутрипеченочных желчных протоков [2].

### Диагностика IgG4-CX

Во многих случаях диагноз IgG4-CX может быть установлен на основании сочетания характерных изменений желчных путей по результатам визуализирующих исследований (МРТ, ЭРХПГ и эндоскопическое УЗИ), наличия повышенных сывороточных уровней IgG4, вовлечения в патологический процесс других органов, а также наличия характерных гистологических изменений. Учитывая сложность проведения дифференциального диагноза ПСХ с холангиокарциномой, раком поджелудочной железы, японская научно-исследовательская группа предложила клинические диагностические критерии для IgG4-CX [2] (табл. 2). Эффективность терапии стероидами является необязательным диагностическим критерием для точного диагноза IgG4-CX и может быть использована только после исключения онкологического генеза заболевания [2].

### Эффективность терапии стероидами

Наиболее характерной особенностью IgG4-CX, в отличие от ПСХ или холангиокарциномы, является ответ на назначение стероидов. Следует учесть, что перед стартом кортикостероидной терапии необходимо исключить наличие злокачественных новообразований и провести гистологическое исследование достаточного количества образцов. Терапевтический протокол при IgG4-CX в отношении кортикостероидов схож с протоколом при АИП и предусматривает использование преднизолона в начальной дозе 0,5–0,6 мг/кг массы тела в сутки [9]. В случае отсутствия положительного ответа на терапию стероидами необходимо повторное исследование, направленное на исключение неопластического происхождения заболевания. В том случае, если развивается резистентность к пероральным формам стероидов, возможно применение кортикостероидной минипульс-терапии [10], назначение иммуномодуляторов [11], а также ритуксимаба [12].

### Последние достижения

#### в области изучения патогенеза IgG4-CX

Несмотря на то, что в механизмах патогенеза данного заболевания остается много неясных вопросов, предполагается, что развитие IgG4-холангиопатии сопряжено с генетической предрасположенностью, дефектами врожденного и приобретенного иммунитета, снижением количества регуляторных Т-клеток, а также нарушением иммунного ответа В-клетками [3, 5]. У пациентов с АИП был выявлен II класс антигена гаплотипа главного человеческого комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1/0405-DQB1/0401), полиморфизм нуклеарного фактора- $\gamma$ B и экспрессия Fc-рецептор-like (FCRL) 3 гена в В-клетках [3] (рис. 2).

В центре толерантности «непремированные» и регуляторные Т-клетки, полученные из тимуса, способные подавить аутореактивные CD4 и/или CD8 в условиях отсутствия патологии. При ассоциированных с IgG4

Таблица 2. Клинические диагностические критерии IgG4-зависимого склерозирующего холангита (2012)

| Диагностические критерии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Диффузное или сегментарное сужение внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков по результатам визуализирующих исследований, ассоциированное с утолщением стенки желчных протоков                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2. Гематологический анализ показывает повышенный уровень IgG4 ( $\geq 135$ мг/дл)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3. Сочетание с другими IgG4-зависимыми заболеваниями, такими как аутоиммунный панкреатит, IgG4-связанный симметричный дакриoadенит/сиалоаденит и IgG4-связанный забрюшинный фиброз                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4. При гистологическом исследовании выявляют:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| a) отмечается инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками и фиброз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| b) инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками: $>10$ IgG4-позитивными плазматическими клетками/HPF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| c) извитой фиброз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| d) облитерирующий флебит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Вариант: эффективность терапии стероидами<br>При условии нахождения в специализированном лечебном учреждении, с возможностью проведения эндоскопической биопсии желчных путей и аспирационной тонкоигльной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ для исключения рака поджелудочной железы или желчного пузыря                                                                                                                |
| Диагноз                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Для постановки окончательного диагноза:<br>1 + 3<br>1 + 2 + 4 a, b<br>4 a, b, c<br>4 a, b, d                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Вероятный диагноз:<br>1 + 2 + вариант                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Возможный диагноз:<br>1 + 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Необходимо исключить ПСХ, злокачественные заболевания, такие как рак поджелудочной железы или желчных путей, а также вторичные склерозирующие холангиты, вызванные заболеваниями с явным патогенезом. В случаях сложности дифференциальной диагностики со злокачественными заболеваниями пациент не должен получать терапию кортикостероидами. Такие пациенты подлежат госпитализации в специализированное медицинское учреждение |

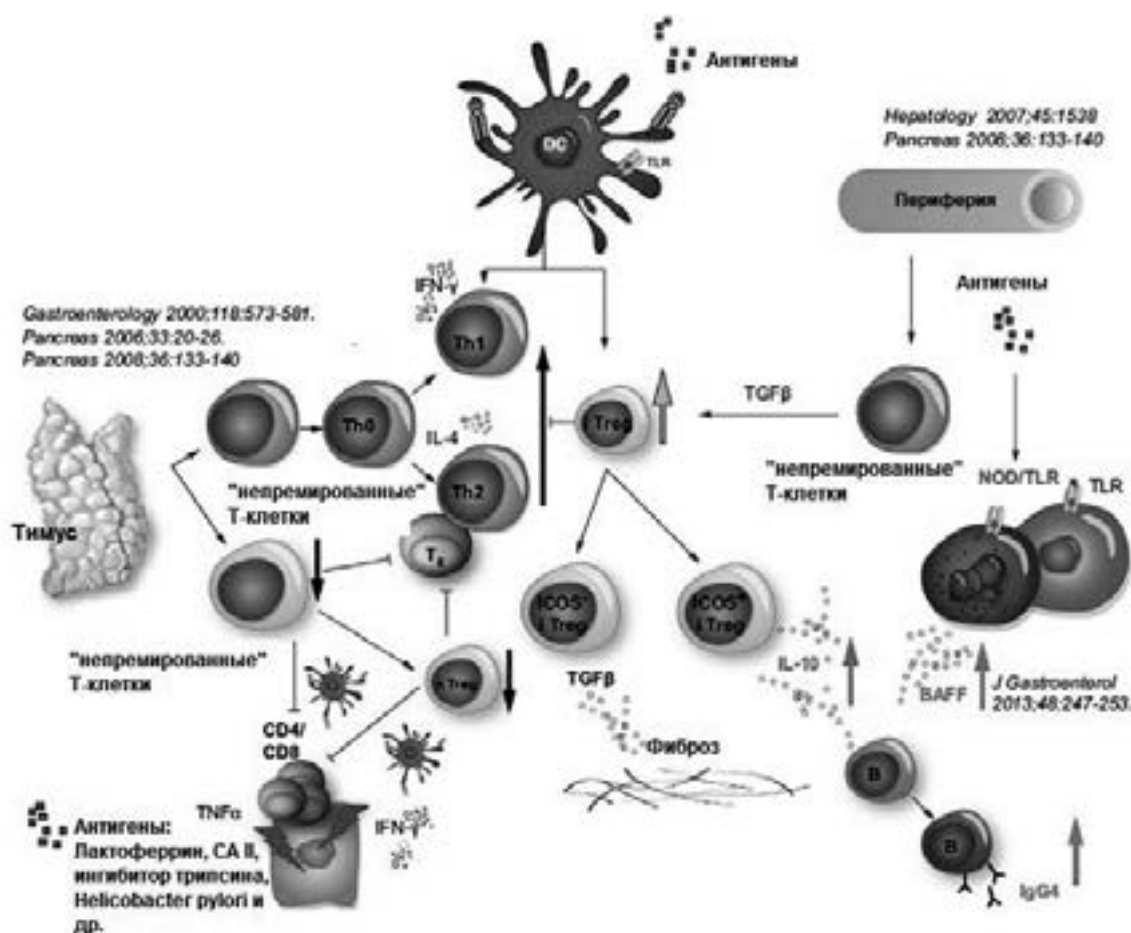


Рис. 2. Гипотеза патогенеза АИП и IgG4-зависимых заболеваний

заболеваниях основной является концепция двухфазного механизма «индукции» и «прогрессии». Первичный ответ на антигены (лактоферрин, СА-II, СА-IV, ингибитор трипсина, альфа-амилаза, *H. pylori* и т.д.) может быть вызван снижением «непримированных» Т-клеток. Th2 тип иммунного ответа следует после Th1 типа иммунного ответа с высвобождением провоспалительных цитокинов (интерферон-С — IFN- $\gamma$ , интерлейкин 1, 2 — IL-1 $\beta$ , IL-2, фактор некроза опухоли — TNF- $\alpha$ ). В «прогрессии» может играть ведущую роль Th2 тип иммунного ответа с синтезом IgG, IgG4 и аутоантител. IgG4 и фиброз регулируется усилением экспрессии IL-10 и трансформирующего ростового фактора бета (TGF- $\beta$ ), выделяемой из индуцибельных Т-клеток памяти. С другой стороны, активация NOD рецептора или TLRs моноцитами или базофилами приводит к повышению активности IgG4 через стимуляцию В-клеточного фактора активации (BAFF) и IL-13 [5].

### Врожденный иммунитет

В последнее время были выявлены дефекты во врожденном иммунитете у пациентов с IgG4-зависимыми заболеваниями. Активация NOD-2 и TLR-лигандов на моноцитах или базофилах у пациентов с IgG4, связанная с АИП, усиливает IgG4-опосредованный ответ через BAFF и IL-13, хотя специфические патогены еще остаются неясными [13]. В моделях на животных активация TLR3 (полиинозиновая-полицитидиловая кислота) или TLR4 (LPS) может индуцировать развитие

иммуноопосредованного холангита, панкреатита и сиалоаденита, схожих с человеческими IgG4-зависимыми заболеваниями [14].

### Гуморальный иммунитет

#### Роль IgG4 в развитии IgG4-CX

Хотя ассоциация IgE-опосредованной аллергии и IgG4 антител хорошо известна, характеристики IgG4-реакций по-прежнему неоднозначны. Известно, что IgG4 принимает участие в иммунных реакциях, в том числе в так называемом процессе обмена «Fab-фрагментами», что обычно приводит к формированию асимметричных антител с двумя различными антиген-связывающими участками [3]. В то время как эти модифицированные антитела гетеро-бивалентны, они ведут себя как моновалентные антитела. IgG4 способен имитировать IgG ревматоидный фактор (РФ), активизируясь при взаимодействии с IgG [3]. IgG4 может быть ассоциирован с рядом патогенетических реакций в некоторых ситуациях. При пузырчатке распознавание каждого аутоантигена IgG4 является пусковым механизмом патологического процесса [3]. С другой стороны, увеличение индуцибельной памяти регуляторных Т-клеток на периферии и в ткани печени положительно коррелируют с уровнем в сыворотке крови IgG4 [15]. В дополнение к вышесказанному хочется отметить, что инфильтрация регуляторными Т-клетками у пациентов с IgG4-CX активизируется в печени под действием IL-10



[16]. Эти данные свидетельствуют о том, что гиперсекреция IgG4 регуляторными Т-клетками может быть вторичным явлением при развитии IgG4-CX, а гиперпродукция IgG4 по системе BAFF в результате дефектов врожденного иммунитета, связанного с клетками, такими как моноциты или базофилы, может быть вовлечена в развитие IgG4-CX. Все это диктует необходимость уточнения роли IgG4 в патогенезе IgG4-связанных заболеваний.

#### **Система комплемента**

Пациенты в активной стадии АИП иногда демонстрируют снижение комплемента (C3, C4) с повышением количества циркулирующих иммунных комплексов, а также сывороточных уровней IgG4 и IgG4 подкласса иммунных комплексов. Тем не менее, недавнее исследование показало, что классический путь активации системы комплемента через IgG1 может быть вовлечен чаще, чем маннозо-связывающий лектин или альтернативный путь через IgG4 [17].

#### **Аутоантитела**

У некоторых пациентов с IgG4-связанными заболеваниями выявляются неспецифические антитела, такие как антиядерные антитела (ANA). С учетом функций IgG4 остается вопросом, возможно ли IgG4-связанные заболевания рассматривать с точки зрения аутоиммунных или аллергических процессов. Тем не менее, иногда сочетание поражения нескольких органов приводит к мысли о возможности существования общего антигена-мишени в пораженных органах, в частности, в поджелудочной железе — из-за высокой частоты ее поражения. Среди кандидатов антигенов, о которых сообщалось ранее [18], — лактоферрин (LF), карбоангидразы (CA) -II, CA-IV и ингибитор трипсина (PSTI), которые представлены в поджелудочной железе, слюнных железах, желчном протоке, легких и почечных канальцах. Иммунизация CA-II или лактоферрином индуцируют системные поражения, такие как панкреатит, сиалоаденит, холангит и интерстициальный нефрит в животных моделях, похожие на человеческие IgG4-зависимые заболевания [18].

#### **Роль В-клеток**

В дополнение к стероидам и иммуномодуляторам, истощение В-клеток ритуксимабом оказывает положительный терапевтический эффект в лечении в IgG4-зависимых заболеваний. Интересным является тот факт, что ритуксимаб снижает только сывороточные уровни подкласса IgG4, не влияя на уровни других подклассов иммуноглобулинов из IgG1, IgG2 или IgG3 [19]. Недавнее исследование показало увеличение количества клонов IgG4 рецептора В-клеток в крови и тканях пациентов с активной IgG4-холангиопатией и исчезновение их на фоне терапии кортикостероидами. Эти результаты демонстрируют, что специфические реакции В-клеток могут иметь ключевую роль в патогенезе из IgG4-CX [20].

#### **Иммунный баланс: Т-хелперы 1-го и 2-го типа**

Наименее изученными при IgG4-связанных заболеваниях являются эффекторные клетки. CD4<sup>+</sup>

дифференцируются из «непремированных» Т-клеток (Th0) в Th1, Th2, Th17 и Т-супрессоры [3]. В печени пациентов с IgG4-CX иммунная реакция Th2 типа [16] индуцируется в дополнение к Th1 ответу [18]. Т-хелперы 2-го типа могут быть вовлечены в прогрессирование патологического процесса, особенно в матuration и пролиферацию локальных В- и плазматических клеток.

#### **Регуляторные Т-клетки**

Foxp3 является членом семейства Forkhead транскрипционных факторов и выступает как главный регулятор в развитии и функции CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток (Tregs), классифицируемых как естественные CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Tregs (nTregs), происходящих из тимуса и адаптивных регуляторных Т-клеток (aTregs), которые индуцируются на периферии различными антигенами [15]. При IgG4-зависимых заболеваниях количество циркулирующих «непремированных» Т-клеток (CD45RA<sup>+</sup>) значительно уменьшается в периферической крови, в то время как количество Т-клеток памяти (CD45RA<sup>-</sup>) — значительно увеличивается [15]. Принимая во внимание факт развития инфильтрации печени Т-клетками с усилением активности IL-10 у пациентов с IgG4-CX [21], существуют основания предположить, что увеличение количества Т-клеток памяти на периферии и локально в тканях может рассматриваться как ингибирующий иммунный ответ в противовес воспалению, несмотря на снижение количества «непремированных» Т-клеток. Проведение неонатальной тимэктомии у (nTx) — BALB/с мышей с последующим проведением иммунизации CA-II или лактоферрином в модели WBN/Ков показали истощение «непремированных» Т-клеток и развитие полиорганного воспаления схожих с человеческими IgG4-зависимыми заболеваниями [5]. Эти животные модели дали основания предполагать, что в дополнение к истощению «непремированных» Т-клеток активация макрофагов и иммунный ответ, опосредованный через CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клетки, играют важную роль в начале развития поражения органов.

#### **Гипотеза патогенеза IgG4-CX**

Приведенные выше данные стали основанием для рассмотрения гипотезы патогенеза развития IgG4-CX Kazuichi Okazaki и соавторов (рис. 2). Основная концепция заболевания — это двухфазный механизм «индукции» и «прогрессии». Исходное снижение количества «непремированных» Т-клеток может индуцировать Th1 иммунный ответ с высвобождением провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и TNF- $\alpha$ ), антител к неизвестным антигенам, к собственным антигенам (лактоферрин, CA-II, CA-IV, ингибитор трипсина и альфа-амилаза) или микроорганизмам (*Helicobacter pylori*, синантропным бактериям и вирусам). Впоследствии Th2-тип иммунных реакций может быть вовлечен в прогрессирование заболевания. Синтез IgG4 регулируется с помощью BAFF из моноцитов и базофилов и ИЛ-10 — из индуцибельных Т-клеток памяти. TNF- $\beta$ , высвобождаемая из индуцибельных Т-клеток памяти, проникает в вовлеченные в патологический процесс органы и может способствовать формированию фиброза.



## Выводы

В заключение следует отметить, что результаты недавних исследований подтверждают концепцию IgG4-CX как уникального клинического состояния с поражением желчевыводящих путей в рамках IgG4-обусловленных заболеваний. Несмотря на то, что механизмы патогенеза заболевания остаются не до конца изученными и понятными, гипотеза патогенеза IgG4-CX, предложенная Kazuichi Okazaki и соавторами, позволяет объяснить закономерности формирования клинических проявлений и диагностическую ценность существующих маркеров заболевания. Остается надеяться, что проведенные в ближайшем будущем исследования, направленные на раннюю диагностику IgG4-CX посредством изучения генетических маркеров, а также поиск специфических маркеров заболевания с детальным изучением звеньев его патогенеза, позволят в рутинной клинической практике выявлять эту категорию пациентов и своевременно рекомендовать патогенетическую терапию, что будет способствовать улучшению их качества жизни.

## Список литературы

1. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis / H. Hamano, S. Kawa, A. Horiuchi et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 732–738.
2. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 / H. Ohara, K. Okazaki, H. Tsubouchi et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2012. — Vol. 19. — P. 536–542.
3. Recent concepts of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease / K. Okazaki, K. Uchida, H. Miyoshiet al. // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 41. — P. 126–138.
4. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida, F. Toki, T. Takeuchi et al. // *Dig Dis Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
5. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease / K. Okazaki, K. Uchida, M. Koyabuet al. // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 277–288.
6. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations / J. H. Stone, A. Khosroshahi, V. Deshpande et al. // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64. — P. 3061–3067.
7. A nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan / A. Tanaka, S. Tazuma, K. Okazaki et al. // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2014. — Vol. 21. — P. 43–50.
8. Nakanuma Y. Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the latest addition to the sclerosing cholangitis family / Y. Nakanuma, Y. Zen // *Hepatol. Res.* — 2007. — Vol. 37. — P. 478–486.
9. Research committee for intractable pancreatic disease and Japan pancreas society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis III. Treatment and prognosis of AIP / T. Kamisawa, K. Okazaki, S. Kawa et al. // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 471–477.
10. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis / T. Tomiyama, K. Uchida, M. Matsushita et al. // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 696–704.
11. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy / A. Ghazale, S. T. Chari, L. Zhang et al. // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 706–715.
12. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis / M. Topazian, T. E. Witzig, T. C. Smyrket al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 364–366.
13. Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4 related disease / T. Watanabe, K. Yamashita, T. Sakurai et al. // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48. — P. 247–253.
14. Comparative study on experimental autoimmune pancreatitis and its extrapancreatic involvement in mice / M. Yamashina, A. Nishio, S. Nakayama et al. // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1255–1262.
15. Circulating naive and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis / H. Miyoshi, K. Uchida, T. Taniguchi et al. // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36. — P. 133–140.
16. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis / Y. Zen, T. Fujii, K. Harada et al. // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 45. — P. 1538–1546.
17. Autoimmune pancreatitis and complement activation system / T. Muraki, H. Hamano, Y. Ochi et al. // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 32. — P. 16–21.
18. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response / K. Okazaki, K. Uchida, M. Ohana et al. // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 573–581.
19. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients / A. Khosroshahi, M. N. Carruthers, V. Deshpande et al. // *Medicine (Baltimore).* — 2012. — Vol. 91. — P. 57–66.
20. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis / L. J. Maillette de Buy Wenniger, M. E. Doorenspleet, P. L. Klarenbeek et al. // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 57. — P. 2390–2398.
21. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases / M. Koyabu, K. Uchida, H. Miyoshi et al. // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 732–741.



# Приапизм

**П**риапизм (*priapismus*) [МКБ-10:N48.3] — острое состояние, которое характеризуется продолжительной патологической болезненной эрекцией, не связанной с эротической стимуляцией, продолжающейся несколько часов и не проходящей после оргазма и эякуляции. Заболевание — ургентное, требующее экстренной медицинской помощи, поскольку без нее наступает ишемия и некроз тканей полового члена либо развитие вторичной эректильной дисфункции с существенным снижением качества жизни. Только своевременное обращение пациента к медикам и правильный диагностично-терапевтический алгоритм могут обеспечить наступление детумесценции и сохранение дальнейшей нормальной копулятивной функции [2, 4].

Термин «приапизм» происходит от имени сына Афродиты и Диониса — Приапа, древнегреческого бога плодородия, у которого половой член был огромных размеров и всегда в состоянии эрекции (рисунок). Само заболевание описано впервые в медицинской литературе *Petraeus* в 1616 году [7]. Характерная особенность приапизма — болезненная продолжительная эрекция пениса, которая не в состоянии пройти после эякуляции. Развивается в любом возрасте, но основной возрастной пик болезни — 20–40 лет. Его частота среди урологических пациентов колеблется от 0,11% до 0,4% [1–3, 6].

Общепринятой является патогенетическая классификация, которая выделяет три вида приапизма:

- ишемический — не связанная с сексуальной активностью продолжительная эрекция, которая характеризуется минимальным кровотоком в кавернозных телах или его полным отсутствием и развитием гипоксии, гипоксемии и ацидоза. Является неотложным состоянием и требует оказания неотложной медицинской помощи;
- неишемический — не связанная с сексуальной активностью продолжительная эрекция, обусловленная



Рисунок. Фреска в Доме Веттиев (Помпеи), изображающая Приапа, взвешивающего свой эрегированный половой член, положив на вторую чашу весов мешок золота

повышенным кровотоком артериальной крови в кавернозные тела. Не сопровождается ишемией и ацидозом. Наиболее частой причиной является травма. Обычно экстренного лечения не требуется;

- интермиттирующий — разновидность ишемического приапизма, при котором эпизоды нежелательной болезненной эрекции перемежаются короткими периодами детумесценции [2, 3, 5, 6].

Чаще всего встречается ишемический приапизм. Приблизительно в половине случаев болезни выявить причину не удастся. Принято считать, что заболевание является частым проявлением болезней крови, особенно серповидно-клеточной анемии. Иногда наблюдается



Таблица. Дифференциальный диагноз ишемического и неишемического приапизма

| Признак   | Ишемический приапизм           | Неишемический приапизм          |
|-----------|--------------------------------|---------------------------------|
| Эрекция   | Полная                         | Неполная                        |
| Боль      | Выраженная                     | Отсутствует                     |
| Причина   | Комбинация нескольких факторов | Травма (гениталий, промежности) |
| Допплер   | Кровотока нет                  | Кровоток выявляется             |
| Аспирация | Темная (венозная) кровь        | Алая (артериальная) кровь       |

при опухолевых процессах органов малого таза. При некоторых заболеваниях нервной системы (рассеянный склероз, травмы) наблюдается дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим контролем, вследствие которого тоже развивается приапизм. Травма промежности или половых органов также может быть пусковым механизмом [3, 9].

Ацидоз и ишемия тканей пениса, которые развиваются при приапизме, являются причиной болезненной продолжительной эрекции. В течение 12 часов развивается интерстициальный отек кавернозной ткани, через 12–24 часа — адгезия тромбоцитов к эндотелию, а через 48 часов — некроз клеток пещеристых тел и пролиферация фибробластов. В конечном результате формируется фиброз пещеристых структур полового члена с развитием эректильной дисфункции [3, 7].

Для практической ургентной медицины очень важно отличать ишемический приапизм от неишемического (таблица).

Патогномоническая клиническая особенность приапизма — ригидность кавернозных тел при интактных спонгиозного тела и головки пениса, так как в них кровоотток не нарушается. Именно поэтому мочеиспускание при приапизме остается нормальным. Визуально половой член дугообразно изгибается к животу, его наружный покров гиперемирован и слегка отечен, спонтанно и пальпаторно — болезнен, отмечается повышение местной температуры. Крайняя плоть отодвигается свободно и головка легко обнажается. При попытке самостоятельно решить проблему путем многократных половых сношений или мастурбаций не возникает ни оргазма, ни эякуляции, эрекция не исчезает, а боль усиливается [3, 6].

Терапевтическое вмешательство при приапизме должно быть максимально быстрым и адекватным, чтобы сохранить копулятивную функцию пациента и не допустить последующее развитие эректильной дисфункции [8].

Консервативная терапия при сохраненном кровообращении включает следующие мероприятия: локальное применение льда; назначение седативных средств (транквилизаторы, бромиды, валерианы); спазмолитических препаратов (но-шпа, папаверин); обезболиваю-

щих (трамадол); форсированный массаж полового члена; массаж простаты [2, 3, 6, 8].

Лечение ишемического приапизма следующее:

- аналгезия и аспирация крови из кавернозных тканей пениса;

- при отсутствии результата — хирургическое лечение (перкутотное дистальное шунтирование Winter, Ebbehøj), открытое дистальное (Al-Chorab) либо проксимальное шунтирование (Quackels), анастомоз с подкожной веной бедра [2, 3, 6, 8].

Несмотря на многовековую историю изучения приапизма в медицине, он до сих пор остается серьезной, ургентной и в то же время редкой и недостаточно исследованной андрологической патологией. Медики, работающие в сфере ургентной и неотложной медицинской помощи, должны уметь диагностировать приапизм, знать его клинические характеристики и срочно транспортировать таких пациентов в высокоспециализированные медицинские учреждения для оказания своевременной адекватной врачебной помощи, которая является единственной гарантией будущей сохранности копулятивной функции пациента.

## Список литературы

1. Белый Л.Е. Приапизм: современный взгляд на проблему // Урология. — 2010. — №3. — С. 70–74.
2. Белый Л.Е. Неотложная андрология. — М.: МИА, 2014. — 242 с.
3. Бойко М.І. Клінічна андрологія. — К.: Бібліотека «Здоров'я України», 2013. — С. 166–170.
4. Вошула В.И., Васюкевич А.Н., Гапоненко А.Д., Дорошевич Р.В. Приапизм как неотложное состояние в урологии // Экстренная медицина. — 2012. — №1. — С. 114–125.
5. Пушкарь Д.Ю., Шеплев П.А., Епифанова Е.А. Диагностика и лечение различных видов приапизма // Урология. — 2004. — №3. — С. 45–49.
6. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. — М.: МИА, 2010. — С. 353–361.
7. Шеплев П.А., Гвасалия Б.Р., Ипатенков В.В. Травма полового члена как причина артериальной формы приапизма. Клиническое наблюдение // Андрология и генитальная хирургия. — 2014. — №1. — С. 76–79.
8. Levey H.R., Segal R.L., Bivalacqua T.J. Management of priapism: an update for clinicians // Ther. Adv. Urol. — 2014. — Vol. 6. — P. 230–244.
9. Song P.H., Moon K.H. Priapism: current updates in clinical management // Kor. J. Urol. — 2013. — Vol. 54. — P. 816–823.

## Шановні колеги!

### Запрошуємо вас до участі

## у Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю

## «ПОМИЛКИ ТА НЕБЕЗПЕКИ В ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ»

### 22–23 травня 2015 р., Одеса

#### ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Загальні принципи безпеки лапароскопічних операцій.
- Сучасні можливості навчання лапароскопічній хірургії.
- Помилки та небезпеки лапароскопічної біліарної хірургії.
- Ускладнення та незадовільні результати лапароскопічної хірургії стравохідно-шлункового з'єднання.
- Помилки та небезпеки лапароскопічних резекцій товстої кишки.
- Технічні помилки в лапароскопічній герніології.

**Місце проведення** — готельний комплекс «Одеса», Гагаринське плато, 5; [www.ok-odessa.com](http://www.ok-odessa.com).

Планується участь провідних фахівців з лапароскопічної хірургії з Європи, України та країн СНД.

Конференція затверджена в реєстрі з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України на 2015 рік, тому є основою для офіційного відрядження.

#### ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ

##### Для всіх учасників необхідна попередня он-лайн реєстрація!

Заповнення форми є обов'язковим для всіх учасників, в тому числі для запрошених лекторів і головуючих у секціях. При он-лайн реєстрації учасник вносить дані щодо проживання (див. далі). Реєстрація на місті без попереднього заповнення он-лайн форми можлива лише у виключних випадках. При цьому оргкомітет не гарантує розміщення у готелі та отримання портфеля учасника. Також при он-лайн реєстрації учасник заявляє свої доповіді, назва яких має бути аналогічною назвам відповідних статей, що будуть надіслані до матеріалів конференції (див. далі). При складанні програми конференції перевага буде надаватися доповідям за тематикою конференції, тобто питанням безпеки лапароскопічних втручань та навчанню лапароскопічній хірургії. Оргкомітет забезпечить допомогою у заповненні он-лайн форми, якщо це буде необхідним.

**Посилання на реєстраційну форму:** <http://goo.gl/forms/uIC6Vw7Wmz>.

**Кінцевий термін заповнення реєстраційної форми — 15 січня 2015 р.**

Он-лайн форма дозволяє редагувати її після першого заповнення. Це важливо, якщо учасник, наприклад, не може одразу зазначити дату, особливо — час прибуття, або інформацію щодо розміщення у готелі. Отже редагування бажано робити тільки стосовно цих питань. Це можливо до **20 квітня 2015 р.** Далі посилання на он-лайн форму буде недійсним. Решта точної інформації, особливо щодо доповідей, потрібна раніше — до **15 січня 2015 р.** Для можливості редагування, коли в кінці з'явиться повідомлення «Ваши регистрационные данные приняты!», другою кнопкою миші натисніть на надпис «Изменить ответ» цього повідомлення та оберіть «Копировать адрес ссылки» або аналогічний розділ контекстного меню вказано від вашого браузера. Збережіть посилання та знову заходьте за ним у разі потреби.

**Кінцевий термін редагування анкети — 20 квітня 2015 р.**

**При відміні участі треба відразу повідомити оргкомітет у письмовій формі за адресою [uamelt@gmail.com](mailto:uamelt@gmail.com), але не пізніше 1 травня 2015 р.**

#### ПУБЛІКАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ

**Матеріали конференції будуть надруковані у Одеському медичному журналі**, який входить до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт. Статті будуть опубліковані в окремому номері журналу, присвяченому конференції (екземпляр буде включений у портфель учасника). Отже, кількість статей, що увійдуть до цього номеру, — обмежена. Тому перевага буде надаватися роботам за тематикою конференції, тобто питанням безпеки лапароскопічних втручань та навчанню лапароскопічній хірургії. Статті, що не будуть включені в окремий номер, можуть бути опубліковані в наступних номерах журналу у рубриці матеріалів цієї конференції.

#### ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

**Публікуються тільки статті обсягом до 6 сторінок** (включаючи резюме та список літератури), оформлені за такими основними вимогами: українською мовою — для вітчизняних авторів, російською і англійською мовами — для авторів з інших країн, шрифт Times New Roman, розмір 14, інтервал 1,5, поля 2 см (праве — 1 см), 30 рядків на 1 сторінку, 2 резюме — російською та англійською мовами, список літератури

згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 з перекладом і транслітерацією вітчизняних джерел за міжнародним стандартом. Статті, оформлені з порушенням вимог, не публікуються. **Оплата за публікацію (30 грн за 1 сторінку) виконується тільки після рецензування та схвалення статті редакцією журналу.** Наголошуємо на ретельному вивченні інформації щодо оформлення статей і супровідних документів, яка доступна за посиланням:

[http://journal.odmu.edu.ua/?page\\_id=70](http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=70). Реквізити для оплати за публікацію розміщені на цій самій веб-сторінці.

#### ПОРЯДОК ВІДПРАВЛЕННЯ СТАТЕЙ

Електронний варіант статті та відскановані супровідні документи (направлення, експертний висновок для вітчизняних авторів, інформація про авторів мовою оригіналу та англійською мовою) необхідно надіслати за адресою: [uamelt@gmail.com](mailto:uamelt@gmail.com) з поміткою «До матеріалів конференції, місто, прізвище першого автора». Оригінали статті в двох примірниках, підписаних усіма авторами, та супровідні документи необхідно надіслати за поштовою адресою: *Малиновському Андрію Володимировичу, вул. Ак. Заболотного, буд. 58, кв. 358, Одеса, 65123.* Відправляти статті до редакції журналу не потрібно. Після схвалення публікації треба надіслати відскановану копію квитанції про оплату за адресою: [uamelt@gmail.com](mailto:uamelt@gmail.com) з поміткою «Оплата за публікацію, місто, прізвище першого автора». Паперовий варіант копії квитанції треба надіслати за вказаною вище поштовою адресою.

**Кінцевий термін прийому статей — 15 січня 2015 р.**

#### РОЗМІЩЕННЯ УЧАСНИКІВ

**Проживання учасників пропонується у готельному комплексі «Одеса»** (вул. Гагаринське плато, 5) за пільговими цінами, що на 15–20% нижче за ціни, вказані на сайті готелю [www.ok-odessa.com](http://www.ok-odessa.com). Рекомендуємо уважно вивчити інформацію щодо варіантів розміщення на сайті готельного комплексу перед тим, як заповнити он-лайн форму. Ціна вказана за номер, тобто при двомісному розміщенні один учасник може платити вдвічі менше. Кількість номерів за пільговими умовами обмежена. У вартість номера входить сніданок, але можливе виключення сніданку, що знизить вартість. Сутки рахуються з 14:00 до 12:00. Проте можливе раннє заселення (з 6:00 до 14:00) та пізній виїзд (з 12:00 до 20:00), з оплатою за половину сутки. Після заповнення он-лайн форми оргкомітет здійснює бронювання номерів і повідомить про це учасника за його електронною адресою наприкінці січня або на початку лютого 2015 р. Отже, самостійне бронювання готелю не потрібно для виключення подвійного бронювання. Також для виключення подвійного бронювання, якщо розміщенням учасника у готельному комплексі «Одеса» займається фірма-спонсор, ця фірма сама здійснює бронювання, обов'язково про це повідомляє оргкомітет за адресою [uamelt@gmail.com](mailto:uamelt@gmail.com), а учасник при заповненні анкети це вказує. При цьому відповідальність за розміщення учасника бере на себе фірма-спонсор. Розміщенням у інших готелях оргкомітет не займається.

#### РЕЄСТРАЦІЯ ТА РЕЄСТРАЦІЙНИЙ ВНЕСОК

Реєстраційний внесок — 300 грн — оплачується на місті. В нього входить: відвідування засідань, кофе-брейк, портфель учасника, програма, журнал з матеріалами конференції, сертифікат учасника, рекламні матеріали спонсорів. Додаткові витрати: обіди, дружня вечеря в перший день, морська прогулянка та екскурсії в другий день конференції. **Реєстрація буде проходити на І поверсі готельного комплексу «Одеса» 21 травня з 16:00 до 18:00, 22 травня з 8:00 до 11:00.**

#### КОНТАКТИ

Віце-президент Української асоціації лікарів з малоінвазивних, ендоскопічних і лазерних технологій — професор Грубнік Володимир Володимирович, тел. +38(050)391-21-96, +38(094)947-28-29.

Секретар Української асоціації лікарів з малоінвазивних, ендоскопічних і лазерних технологій — к. мед. н. Малиновський Андрій Володимирович, тел. +38(066)326-90-40, e-mail: [uamelt@gmail.com](mailto:uamelt@gmail.com).

Інформація також доступна на сайті: [www.laparoscopv.od.ua](http://www.laparoscopv.od.ua).

*Обіцяємо цікаву наукову і розважальну програму на початку курортного сезону в Одесі!*

Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація анестезіологів України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»  
Запорізький державний медичний університет  
Асоціація анестезіологів Запорізької області

Науково-практична конференція  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ»  
07–08 травня 2015 року  
м. Запоріжжя  
ПЕРШЕ ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

Шановні колеги!

Маємо честь повідомити вам, що **07–08 травня 2015 року** у м. Запоріжжя проходитиме науково-практична конференція та Пленум правління Асоціації анестезіологів України «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії».

Програма конференції включає всі актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії!

Якщо Ви або Ваші колеги бажаєте взяти участь у роботі конференції, просимо до **01 березня 2015 року** надіслати **назву усної доповіді** та контактні дані авторів.

На науково-практичну конференцію приймаються також матеріали для **постерних доповідей до 01 березня 2015 року**.

Роботи рецензуватимуться, оргкомітет залишає за собою право відбору матеріалів для усних постерних доповідей.

**Матеріали приймаються на e-mail: [poster.aay@gmail.com](mailto:poster.aay@gmail.com).**

Вимоги до матеріалів на постерну доповідь: об'єм до 1 сторінки, шрифт 14 Times New Roman, інтервал 1,5.

Структура матеріалу: назва роботи, ПІБ авторів, контактна інформація авторів; актуальність проблеми; мета роботи; матеріали та методи; результати; висновки; література (3–5 джерел).

**Контактна інформація оргкомітету:**

Асоціація анестезіологів України  
пров. Лабораторний, 14–20, Київ 01133  
проф. Глумчер Фелікс Семенович  
проф. Дубров Сергій Олександрович  
тел. (044)528-54-95; (044)529-24-72  
e-mail: [aaaukr@ukr.net](mailto:aaaukr@ukr.net)  
сайт ААУ: [www.aay.org.ua](http://www.aay.org.ua).

**Контактна інформація місцевого оргкомітету:**

проф. Гриценко Сергій Миколайович  
Михайлов Богдан Володимирович  
тел. (061)766-35-89; (050)341-85-92  
e-mail: [mybog@mail.ru](mailto:mybog@mail.ru)

Институт сердца МЗ Украины приглашает Вас принять участие в работе  
научно-практической конференции с международным участием  
«Реконструктивная хирургия сердца»,  
которая состоится 22–23 октября 2015 года в г. Киеве

Программа конференции будет состоять из лекций и докладов приглашенных нами известных украинских и зарубежных (Германия, Швейцария, Румыния, Польша, Молдова, Беларусь, Литва и др.) специалистов по диагностике, хирургических и малоинвазивных реконструктивных методов лечения различных врожденных и приобретенных патологий сердца и магистральных сосудов.

Будем благодарны, если Вы примите участие в формировании программы конференции и предложите на рассмотрение оргкомитета конференции темы докладов, которые можете представить лично Вы, а также сотрудники Вашего заведения.

Ваше согласие на участие в работе конференции и названия докладов для публикации просим прислать до 15 апреля 2015 г. в организационный комитет конференции по адресу:

Украина, 02660, Киев, ул. Братиславская, 5А,  
ГУ «Институт сердца МЗ Украины».

Телефоны для справок:  
+380(44)291-61-62, +380(44)291-61-91  
(Виталий Богданович Демьянчук)  
факс: +380 (44) 291-61-03  
e-mail: [hrrs\\_info@heart.kiev.ua](mailto:hrrs_info@heart.kiev.ua)



### III наукова сесія Інституту гастроентерології «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

18–19 червня 2015 р. у м. Дніпропетровськ відбудеться III наукова сесія Інституту гастроентерології під назвою «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», яку проводить ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які відбудуться в 2015 році, реєстраційний номер 140.

До проведення III наукової сесії Інституту гастроентерології НАМН України приурочено видання збірника наукових праць «Гастроентерологія» №2 (56). Термін подачі статей — до 1 квітня 2015 р. Роботи в збірнику публікуються безкоштовно. Правила оформлення статей дивіться на сайті інституту [gastro.org.ua](http://gastro.org.ua) в розділі — Збірник «Гастроентерологія».

Під час роботи конференції буде проведено конкурси: молодих вчених, а також кращих наукових робіт, опублікованих у збірнику «Гастроентерологія» №3 і №4 2014 р. та №1 і №2 2015 р.

Більш детальна інформація про конференцію буде розміщена на сайті Інституту: [gastro.org.ua](http://gastro.org.ua).

Наукова програма заходу охоплює такі питання:

- епідеміологія захворювань органів травлення;
- етіологія та патогенез (зокрема експериментальні дослідження);
- профілактика, діагностика та лікування (в тому числі хірургічне) захворювань органів травлення;
- дитяча гастроентерологія;
- міждисциплінарний підхід до вирішення проблеми.

Проблеми, які виносяться на обговорення в рамках конференції:

- кислотозалежні захворювання: причини виникнення, особливості обігу, нові підходи до консервативного і хірургічного лікування патологій;
- захворювання підшлункової залози: невирішені питання і перспективи розробки нових методів у діагностиці та лікуванні.

В роботі конференції планують взяти участь провідні вчені України та інших країн.

В дні роботи конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.

#### До уваги авторів!

Редакція приймає до друку оригінальні статті (6–10 сторінок), лекції (до 12 с.), огляди (доказова медицина, до 10 с.), повідомлень про спостереження з практики (2–4 с.).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до наведених нижче вимог.

На першій сторінці в лівому верхньому куті наводяться шифр УДК, далі — прізвища й ініціали авторів повністю на 3 мовах, нижче — назва статті й найменування установи, у якій виконана робота. Потім пишуться ключові слова (не більше 5).

Текст статті має бути побудований таким чином: актуальність проблеми, мета, задачі, матеріал і методи, результати дослідження, їх обговорення і висновки.

Статті друкують на папері формату А4 українською, російською або англійською мовами в редакторі Word 97/2000/2003/2007 шрифтом Times New Roman (розмір шрифту — 12 pt) через 1,5 інтервал.

Відступи зверху і знизу — 20 мм, відступи справа — 10 мм і зліва — 30 мм. У статті повинні бути присутні кольоровими ілюстрації (фотографії, діаграми, графіка).

Загальноприйняті терміни, що часто зустрічаються, слід давати у вигляді аббревіатури (перший раз розшифровка їх обов'язкова). Одиниці вимірювання слід відривати від цифр.

У назві статей не допускається включення товарних найменувань препаратів.

Позначення заходів, одиниці фізичних величин, результати клінічних, експериментальних та лабораторних досліджень мають відповідати Міжнародній системі (СІ). Терміни повинні бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної і Міжнародної гістологічної номенклатури, а назва захворювань — з урахуванням Міжнародної класифікації захворювань 10-го перегляду; лікувальні засоби — з урахуванням Державної фармакопеї (ХІ); назви фірм і апаратури — в оригінальній транскрипції. При описі експериментальних досліджень зазначають вид (відповідно до Міжнародної біологічної номенклатури), стаття та кількість тварин, спосіб знищення або взяття матеріалу для лабораторних досліджень відповідно до Конвенції щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами.

Посилання на джерела літератури в тексті статті подаються цифрами в квадратних дужках по мірі посилань. Через один рядок після тексту статті шрифтом Times New Roman набирають список джерел літератури відповідно до вимог ВАК, кількість джерел в оригінальних статтях — не більше 15 за останні 5–7 років, а в передових статтях та оглядах літератури — не більше 40 джерел.

Після списку джерел літератури через 1 рядок набирають резюме. Резюме пишеться англійською, українською та російською мовами, переклад повинен бути якісним і точним, обов'язково включати в зміст назву статті, прізвища і ініціали авторів, назву установи, місто. Текст резюме — не більше 0,5 сторінки. Після кожного резюме пишуться ключові слова, розділені символом «;» (не більше 5).

На окремій сторінці розміщують: 1) власноручні підписи всіх авторів; 2) печатка та підпис відповідальної особи установи, від якої подається матеріал; 3) прізвище, ім'я і по батькові, посада і звання, поштова адреса (з індексом) і e-mail, номери телефонів (службовий та мобільний) кожного автора. Листування з авторами — по e-mail. Статті мають бути ретельно відредаговані. За зміст статті, письмовість викладу тексту, можливість публікації у відкритому друці відповідають автори і керівник установи, з якої виходить робота. Статті з пакетом документів, які оформлені без дотримання вимог, до розгляду прийматися не будуть.

Статті, відслані авторам для виправлення, повинні бути повернуті до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після отримання.

Окремим документом надається реферат роботи англійською мовою, об'ємом 2 сторінки, структурований так само, як і стаття. Матеріали англійською мовою розміщуються на web-сайті журналу.

Матеріали (стаття підписана всіма авторами і завізована керівником установи; клопотання установи; висновок експертної комісії (в експертний акт необхідно внести фразу: «Автори не заперечують проти розміщення матеріалів в Інтернеті»), а також фото авторів та форму авторської довідки та заяви (див. на сайті Інституту [gastro.org.ua](http://gastro.org.ua)) — надсилати на адресу редколегії або в електронному вигляді на e-mail: [gastro\\_luda@mail.ru](mailto:gastro_luda@mail.ru).

Адреса редколегії:

49074, м. Дніпропетровськ, проспект імені газети «Правда», 96, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», редколегія збірника «Гастроентерологія»  
тел. 725-47-71, факс (0562)27-79-47  
e-mail: [gastro\\_luda@mail.ru](mailto:gastro_luda@mail.ru)

# ІНФУЛГАН<sup>®</sup>

paracetamol

АНАЛЬГЕТИК, ЩО НАЙБІЛЬШЕ  
ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ В ЄВРОПІ:

- Призначається **78%** післяопераційних хворих<sup>1</sup>



- **СИЛЬНИЙ НЕОПІОЇДНИЙ АНАЛЬГЕТИК<sup>2</sup>**
- **БАЗИСНИЙ КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ<sup>2,3</sup>**
- **ІНГІБІТОР ЦОГ-3<sup>4,5</sup>**

**ЮРІЯ·ФАРМ**  
[www.uf.ua](http://www.uf.ua)

Україна, 03680, м. Київ,  
вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: +38 (044) 275-92-42  
e-mail: mtk@uf.ua



Лідер ринку  
інфузійних препаратів  
України



1. PharmaSavvy market research 2009; 2. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2010; 3. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice (ESRA); 4. Timothy D Warner et al, Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? PNAS October 15, 2002. Vol 99, No. 21: 13371–13373; 5. Chandrasekaran .N.V et al, COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS. Oct 15, 2002, Vol 99, No. 21, 13926–13931

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України № UA/11955/01/01 від 03.01.12 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці. Склад: діюча речовина: парацетамол; 1 мл розчину містить парацетамолу 10 мг.

\*\*\*

Спосіб застосування та дози для дорослих та дітей з масою тіла 50 кг та більше. Максимальна разова доза становить 1000 мг парацетамолу. Максимальна добова доза — 4 г. Інтервал між введенням препарату повинен становити не менше 4 годин. Можливі побічні реакції. Нездужання, реакції гіперчутливості, анафілактичний шок, артеріальна гіпотензія, зростання рівня печінкових трансамінз, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, просте або уртикарне висипання на шкірі. Застосування в період вагітності або годування груддю. Даних стосовно негативного впливу парацетамолу для внутрішньовенного застосування на розвиток плода або фетотоксичні ефекти немає, однак перед застосуванням препарату слід уважно оцінити співвідношення користь/ризик та протягом застосування препарату за вагітною жінкою потрібно встановити ретельне спостереження. Діти. Застосовують дітям віком від 1 року з масою тіла більше 10 кг тільки для симптоматичного лікування болю та гіпертермії у післяопераційних хворих. Категорія відпуску. За рецептом.

# Цефтрактам

Захищений цефтріаксон

Для ще більш надійної боротьби з інфекцією

ЦЕФТРИАКСОН  
СУЛЬБАКТМ<sup>+</sup>



РП, № UA/13736/01/01, № UA/13736/01/02 від 10.07.2014.



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.  
**ЦЕФТРАКТАМ (цефтріаксон, сульбактам)**, Код АТХ J01D D04.

**Склад:** 1 флакон містить цефтріаксон 500 мг або 1000 мг та сульбактаму 250 мг або 500 мг відповідно.

**Фармакологічні властивості.** Цефтрактам є комбінацією цефтріаксону та сульбактаму натрію. Цефтріаксон – напівсинтетичний антибіотик групи бета-лактамі, цефалоспоринові III покоління. Сульбактам є необоротним інгібитором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамічних антибіотиків.

**Показання до застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції нижніх відділів дихальних шляхів; інфекції ЛОР-органів; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції нирок та сечовивідних шляхів; інфекції кісток і суглобів; септицемія; інфекції органів черевної порожнини; бактеріальний менингіт; гонорея; профілактика інфекцій при хірургічних втручаннях.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, до пеніциліну та інших бета-лактамічних антибіотиків. Неспецифічний виразковий коліт; ентерит або коліт, що пов'язані із застосуванням антибактеріальних препаратів.

**Побічні реакції.** Травний тракт: рідкі випорожнення/діарея, дисбіоз, диспепсія, нудота, блювання. **Гепатобіліарна система:** преципітація кальцієвих солей цефтріаксону у жовчному міхурі у дітей/зворотний холестаз у дітей з відповідною симптоматикою. **Система кровотворення:** еозинфілія, лейкопенія, лейкоцитоз, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, базофілія, анемія. **Нервова система:** головний біль, запаморочення.

**Сечовидільна система:** підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, циліндрія, глюкозурія, гематурія. **Шкіра та підшкірна клітковина:** шкірні висипання, алергичний дерматит. **Імунна система:** анафілактичні реакції. Інші.

**Упаковка:** по 1 флакону в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"  
03680, м. Київ 134, вул. Миру, 17  
(044) 205-41-23 (консультації),  
(044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  bcpp  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)

# Цефопектам

Захищений цефоперазон

Успішна антибактеріальна терапія,  
включаючи резистентні бактерії

ЦЕФОПЕРАЗОН  
СУЛЬБАКТМ<sup>+</sup>



РП, № UA/13412/01/01, № UA/13412/01/02 від 20.01.14.



Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.  
**ЦЕФОПЕКАМ (цефоперазон, сульбактам)**, Код АТХ J01D D62.

**Склад:** 1 флакон містить цефоперазону – 500 мг або 1 г та сульбактаму – 500 мг або 1 г відповідно.

**Фармакологічні властивості.** Цефопектам є комбінацією сульбактаму натрію та цефоперазону натрію. Антибактеріальним компонентом сульбактаму/цефоперазону є цефоперазон натрію – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик третього покоління широкого спектра дії. Сульбактам є необоротним інгібитором найважливіших бета-лактамаз, що продукуються мікроорганізмами, резистентними до бета-лактамічних антибіотиків.

**Показання для застосування.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів; інфекції сечовивідних шляхів; перитоніт, холангіт та інші інфекції черевної порожнини; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; менингіт; септицемія; запальні захворювання органів малого таза, ендометрит, гонорея та інші.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду, пеніциліну, сульбактаму, цефоперазону та інших бета-лактамічних антибіотиків.

**Побічні реакції.** **Система крові та лімфатична система:** еозинфілія, гіпопротромбемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотечі. **Імунна система:** анафілактичні реакції. **Шкіра та підшкірні тканини:** свербіж, кропив'янка. **Нервова система:** головний біль, запаморочення. **Серцево-судинна система:** васкуліт, артеріальна гіпотензія, припливи. **Травний тракт:** діарея, нудота, блювання, псевдомембранозний ентероколіт. **Гепатобіліарна система:** транзиторне підвищення рівнів АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази. **Сечовидільна система:** гематурія. Інші.

**Упаковка:** по 1 флакону в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"  
03680, м. Київ 134, вул. Миру, 17  
(044) 205-41-23 (консультації),  
(044) 406-03-08 (аптека)

БХФЗ  bcpp  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)