содержание

| ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ |
|--|
| Гострий респіраторний дистрес-синдром: стандарти діагностики та інтенсивного лікування |
| В.І. Денисюк, О.В. Денисюк |
| Использование целекоксиба в ревматологии, кардиологии, неврологии и онкологии |
| А.Е. Каратеев |
| Внезапная кардиальная смерть |
| В.П. Шано, О.В. Демчук, И.В. Гордиенко, И.В. Гуменюк, С.В. Гладкая, Е.А. Кучер, Е.З. Губиева16 |
| Досвід використання препарату лактопротеїн-С у відділенні реанімації та інтенсивної терапії |
| Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» |
| В.М. Мельник, О.О. Бугай, В.Л. Головченко |
| АЛЛЕРГОЛОГИЯ |
| Аллергический ринит: диагностика и лечение |
| С.В. Зайков |
| ХИРУРГИЯ |
| Эффективность мелоксикама в периоперационном обезболивании при хирургическом лечении |
| паховых грыж под местной анестезией |
| O. Kurukahvecioglu, A. Karamercan, B. Ege, H. Koksal, Z. Anadol, E. Tezel, E. Ersoy32 |
| ИНФЕКТОЛОГИЯ |
| Особенности гриппа 2009–2010 годов |
| Е.Е. Гончар, Е.А. Духин, Т.В. Барановская |
| Меропенем в лечении инфекций у онкогематологических больных |
| Н.В. Дмитриева, Н.С. Багирова, Г.В. Варлан, З.В. Волкова, И.Н. Петухова |
| ВИЧ-инфекция в неврологической практике: актуальные вопросы. Обзор литературы |
| E.T. Соловьева, С.С. Дубовская |
| ПУЛЬМОНОЛОГИЯ |
| Взгляд на лечение обострений бронхиальной астмы с позиции ценности для пациента и общества |
| И.И. Вишнивецкий |
| Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей |
| М.Н. Зубков |
| . Идиопатические интерстициальные пневмонии: клиника, диагностика, лечение |
| В.И. Блажко |
| Современные подходы к лечению и мониторингу больных бронхиальной астмой |
| при тяжелом обострении и угрозе остановки дыхания |
| В.В. Ефимов, В.И. Блажко, В.И. Хрипко, В.П. Мартынюк |
| ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ |
| Печеночная энцефалопатия: современное состояние проблемы |
| И.А. Зайцев |
| ДАЙДЖЕСТ |
| Режимы дозирования меропенема при тяжелых инфекциях: результаты обсервационного |
| многоцентрового исследования |
| многоцентрового исследования 45 Атипичная пневмония |
| 7 11 1111 1114 111 UBNOTHA |

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

- кардиологам
- неврологам
- эндокринологам
- врачам общей практики



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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич

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

Викторов Алексей Павлович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

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

Березняков И.Г.

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

Боброва В.И.

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

Бутылин В.Ю.

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

Верткин А.М.

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

Вершигора А.В.

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

Глумчер Ф.С.

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

Денисюк В.И.

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

Дзяк Г.В.

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

Заболотный Д.И.

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

Иванов Д.Д.

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

Евтушенко С.К.

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

Калюжная Л.Д.

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

Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Маньковский Б.Н.

Д. м. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.

Д. м. н., профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.

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

Пархоменко А.Н.

Д. м. н., профессор, Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии AMH Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.

Д. м. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рощин Г.Г.

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

Снисарь В.И.

Д. м. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

Тронько Н.Д.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Цымбалюк В.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова АМН Украины. г. Киев

Шлапак И.П.

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

Шуба Н.М.

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

Шунько Е.Е.

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

Яворская В.А.

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

Учредитель Иванченко И.Д.

Генеральный директор

Татьяна Артюнина

Медицинский консультант

Валерий Килонь

Издатель ООО «ОИРА «Здоровье Украины»

Лиректор

Владимир Савченко savchenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Валентина Пригожая prigozhaya@id-zu.com

Медицинский редактор

Евгений Нагорный

Литературный редактор/корректор

Леся Трохимец

Дизайн/верстка

Вера Длужевская

Менеджер по рекламе

Галина Соломяная Solomyanaya@id-zu.com

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

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

Регистрационное свидетельство KB № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс 95403

Подписано в печать 30.04.2010 Печать — ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим». 03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

Тираж 12 000 экз.

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

Адрес редакции:

04123, г. Киев,

ул. Светлицкого, 35-А, этаж 2

Тел.: (044) 585-61-21, 585-61-25

В.І. Денисюк, О.В. Денисюк, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Гострий респіраторний дистрес-синдром: стандарти діагностики та інтенсивного лікування

острий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), описаний Есбахом у 1976 році, зумовлений вродженим дефіцитом сурфоктанта. Цей синдром зустрічається як у дітей, так і у дорослих. При ГРДС дефіцит сурфоктанта є вторинним. У літературі використовують такі визначення ГРДС: «шокова легеня», «некардіальний набряк легень» [2]. За даними Marini (1993), у США щорічно реєструють 150 тис випадків ГРДС, що становить 0,6 на 1000 населення. В Україні статистика щодо ГРДС відсутня. Летальність від ГРДС у 1980-ті роки перевищувала 60%, останнім часом знизилася до 40%.

Епідеміологія ГРДС мало вивчена. Вважають, що він складає близько половини тих станів, які називають післяопераційною пневмонією або септичною пневмонією [3].

Отже, ГРДС — це симптомокомплекс виникнення гострої дихальної недостатності на фоні ураження легень різної етіології, який характеризується некардіальним набряком легень, порушенням зовнішнього дихання та гіпоксією.

Етіологія

ГРДС може виникати при:

- пневмонії різної етіології;
- вдиханні подразнюючих і токсичних речовин (хлору, окислів азоту, фосгену, аміаку, чистого кисню, що спонукає розвиток кисневої інтоксикації);
- емболії легеневої артерії (жировій, повітряній, амніотичною рідиною);
- сепсисі, шоці (септичному, анафілактичному), гемотрансфузії, синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдромі);
- гострому геморагічному панкреатонекрозі з виділенням великої кількості ферменту лецитинази А, яка призводить до руйнування сурфактанта, розвитку ателектазів і пневмоній:
- травмі грудної клітки та синдромі тривалого стиснення;
- системному червоному вовчаку, синдромі Гудпасчера тощо;
 - аспірації блювотних мас, води (при утопленні);
- тяжких метаболічних порушеннях (діабетичний кетоацидоз, уремія);

- венозному перевантаженні рідиною (колоїдними та сольовими розчинами, плазмою, плазмозамінниками, жировими емульсіями);
 - застосуванні апарату штучного кровообігу;
 - гіповолемічному шоці, масивній гемотрансфузії.

Отож, причиною ГРДС може бути будь-яке захворювання, при якому у крові накопичується багато бактеріальних токсинів або ендогенних біологічно активних речовин (лейкотрієнів, фактора активації тромбоцитів, тромбоксану, ферментів), що провокують запальні реакції. Патоморфологічно ГРДС неможливо відрізнити від пневмонії. Єдиною морфологічною ознакою відмінності цього синдрому від пневмонії є відсутність у паренхимі легень збудників пневмонії.

Патогенез

Патогенез ГРДС вивчений недостатньо. Нижче наведені основні патогенетичні ланки його розвитку.

- 1. Під впливом різних факторів у легеневих капілярах та інтерстиціальній тканині легень накопичується велика кількість активованих лейкоцитів і тромбоцитів, які виділяють багато біологічно активних речовин (протеїназ, простагландинів, продуктів перекисного окислення ліпідів, лейкотрієнів тощо), які пошкоджують альвеолярний епітелій та епітелій судин, змінюють тонус і реактивність судин. Із циркулюючої крові в зону запального процесу в легенях надходять лейкоцити, що призводить до інфільтрації паренхіми легень.
- 2. Біологічно активні речовини різко підвищують судинну проникність, відбувається виражене проникнення плазми та еритроцитів в альвеоли та інтерстиціальну тканину з розвитком набряку легень та ателектазу.
- 3. Виникає гіповентиляція альвеол на фоні виникнення значного дефіциту сурфактанта. Знижується еластичність стінки альвеол, що призводить до дисковидних ателектазів, шунтування венозної крові в артеріальне русло, порушення взаємовідносин між вентиляцією та перфузією, порушення дифузії кисню та вуглекислого газу з розвитком гіпоксії, гіперкапнії.
- 4. Підвищення тиску в легеневій артерії є характерною ознакою захворювання за відсутності патології органів кровообігу.

Виділяють ГРДС первинний — у дітей в результаті первинного дефіциту сурфактанта і ГРДС вторинний -

интенсивная терапия

у дорослих, зумовлений вторинним дефіцитом сурфактанта при патології легень.

Класифікація

Класифікація ГРДС не розроблена.

Клініка та діагностика

Алгоритм 1. Стандарти критеріїв діагностики гострого респіраторного дистрес-синдрому на фоні основного захворювання [1]

Клінічні критерії:

- виражені задишка та дифузний ціаноз;
- кашель із виділенням пінистого харкотиння рожевого кольору (домішки еритроцитів);
- тахіпное, аритмії серця;
- аускультативно велика кількість вологих хрипів різного калібру в легенях, виражена крепітація, що ϵ ознаками набряку легень;
- ознаки зростаючої легеневої гіпертензії з синдромом гострого легеневого серця за відсутності патології органів кровообігу:
- поліорганна недостатність: нирок (олігоанурія, протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія, гіперкреатинемія); печінки (жовтяниця, збільшення активності аспартатамінотрансферази — АсАТ, аланінамінотрансферази — АлАТ, лактатдегідрогенази — $\Pi \Pi \Gamma$); головного мозку (головокружіння, загальмованість).

Електрокардіографічні критерії:

- відхилення електричної вісі серця вправо, гіпертрофія правого передсердя (P-pulmonale). Рентгенологічні критерії:
- вибухання конуса легеневої артерії, ознаки підвищення тиску в легеневій артерії більше 30/15 мм рт.ст., двосторонні інфільтрати в легенях, інколи визначається симптом «снігової бурі», виражене посилення бронхосудинного малюнка.

Лабораторно-біохімічні критерії:

- артеріальна гіпоксемія (РаО2 менше 50 мм рт.ст.) і гіперкапнія (РаСО₂ більше 45–50 мм рт.ст.);
- зниження рН до 7,2 і менше та інші ознаки респіраторного ацидозу;
- респіраторний індекс PaO₂/FiO₂ ≤ 200 мм рт.ст. (PaO₂ — парціальний тиск кисню в артеріальній крові, FiO₂ — концентрація кисню у видихуваному повітрі, виражена у десятих долях).

Діагностичні критерії ГРДС, запропоновані Fischer, Foex (1990):

- порушення дихання (виражена задишка);
- наростаюча ригідність грудної клітки;
- клінічна картина наростаючого набряку легень;
- типова рентгенологічна картина (посилення легеневого малюнка, інтерстиціальний набряк легень);
- артеріальна гіпоксемія (РаО₂ менше 50 мм рт.ст.) та гіперкапнія;
- гіпертензія у малому колі кровообігу (тиск у легеневій артерії більше 30/15 мм рт.ст.);
- нормальний тиск заклинення у легеневій артерії (< 15 мм рт.ст.), який при серцево-судинній патології значно підвищується;
 - рН артеріальної крові менше 7,3.

Алгоритм 2. Клінічна картина гострого респіраторного дистрес-синдрому залежно від ступеня та тяжкості перебігу [1]

I (скритий) період:

- триває близько 24 годин після дії етіологічного фактора;
- відбуваються патогенетичні та патофізіологічні зміни без клінічних і рентгенологічних проявів, окрім невеликого тахіпное (частота дихання — більше 20 за хвилину). II (початковий) період:
- виникає через 1-2 доби від початку дії етіологічного фактора:
- виникають виразні тахіпное, тахікардія, визначаються жорстке дихання та розсіяні сухі хрипи;
- рентгенологічні критерії: посилення судинного малюнка, переважно у периферичних відділах, що свідчить про появу інтерстиціального набряку легень;
- з боку повітряного складу крові визначається помірне зниження РаО2.

III період (період виражених клінічних проявів):

- характеризується гострою легеневою недостатністю (виражена задишка, дифузний ціаноз, тахікардія, падіння артеріального тиску — AT);
- перкуторно притуплення звуку у задньонижніх відділах, аускультативно — жорстке дихання, сухі хрипи; поява вологих хрипів і крепітація свідчать про альвеолярний набряк легень;
- рентгенологічно виражений інтерстиціальний набряк легень, двобічні інфільтративні дрібновогнищеві тіні неправильної хмароподібної форми;
- значне падіння РаО2 (менше 50 мм рт.ст., незважаючи на інгаляцію кисню).

IV (термінальний) період:

- характеризується вираженим прогресуванням дихальної недостатності з розвитком тяжкої артеріальної гіпоксемії та гіперкапнії, метаболічного ацидозу;
- формується гостре легеневе серце внаслідок наростання легеневої гіпертензії.

Лікування

Алгоритм 3. Стандарти інтенсивного лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому [1]

Крок 1. Лікування основного захворювання.

Оксигенотерапія є головним елементом інтенсивного лікування, але вона малоефективна, оскільки спостерігається високий рівень шунтування в легенях. При використанні високих концентрацій кисню, який окислює сурфактант, відбувається прогресивне зниження його вмісту, тому оксигенотерапію застосовують у вигляді не моно-, а комбінованої терапії.

Інгаляції окису азоту знижують тиск у легеневій артерії і покращують оксигенацію крові, але не в усіх хворих.

При частоті дихання більше 30 за хвилину та РаО нижче 70 мм рт.ст. проводять інтубацію трахеї, штучну вентиляцію легень і часткову емульсійну вентиляцію легень із перфтораном.

Хворий лежить на животі (прональна позиція), що покращує оксигенацію за рахунок розправлення ателек-

Проводять екстракорпоральну мембранну оксигенацію.



Крок 2. Пульс-терапія глюкокортикостероїдами з метою зменшення проникності альвеол і підтримання АТ на оптимальному рівні:

- метилпреднізолон по 1000 мг внутрішньовенно (в/в) протягом 3 діб, потім перорально;
- при неефективності призначають інтерферони (рибаверин).

Крок 3. Зменшення легеневої обструкції за допомогою β-адренолітиків:

- неселективних (орципреналін, іпрадол);
- селективних (фенотерол, сальбутамол).

Крок 4. При значному зниженні АТ проводять його корекцію:

- добутамін 15 мг/кг на добу в/в крапельно;
- інфузійна терапія (реополіглюкін, рефортан, альбумін). **Крок 5.** Профілактика приєднання бактеріальної пневмонії або її лікування:
- макроліди (кларитроміцин);
- фторхінолони (левофлоксацин).

Крок 6. Інша терапія захворювання:

- перфторан 1–2 мл/кг на добу в/в крапельно, за наявності жирової або амніотичної емболії — 5–8 мл/кг на добу;
- амброксол (лазолван, муколван) по 10–30 мл/кг на добу в/в або інгаляційно;
- гепарин, фраксипарин, клексан підшкірно в середніх терапевтичних дозах з метою профілактики тромбоутворень;
- ліпін-ліофілізований яєчний фосфатидилхолін інгаляційно 10–15 мг/кг 4 дози на добу впродовж 7–10 діб, одночасно в/в болюсно 10–15 мг/кг 3 рази на добу протягом 7–10 діб;
- нітрогліцерин, нітро, ізокет в/в крапельно в оптимальних дозах;
- штучна вентиляція легень, краще неінвазивна, що запобігає виникненню ускладнень;
- при декомпенсованому дихальному ацидозі вводять 4% розчин натрію в/в під контролем рН крові.

Наводимо протокол терапії тяжкого ГРДС, розроблений спеціалістами Palmela Youde Nethersole Eastern Hospital (Гонконг, 2003).

Антибактеріальна терапія:

- левофлоксацин по 500 мг 1 раз на добу внутрішньовенно (в/в) або перорально;
- кларитроміцин по 500 мл 2 рази на добу + амоксицилін/клавуланат по 375 мг 3 рази на добу (при підозрі на туберкульоз, а також дітям і вагітним).

Рибаверин і метилпреднізолон

Дану комбінацію приєднують до антибактеріальної терапії препаратів у таких випадках:

- рентгенологічні ознаки поширеної або двосторонньої пневмонічної інфільтрації;
 - відсутність позитивної рентгенологічної динаміки;
- лихоманка, яка зберігається більше 2 діб (3 дня від початку терапії);
- рентгенологічні, клінічні або лабораторні ознаки прогресування захворювання;
 - SaO₂ < 95% при диханні навколишнім повітрям.

Режим дозованої глюкокортикоїдної терапії (курс — 21 день):

• метилпреднізолон по 1 мг/кг 3 рази на добу в/в протягом 5 діб;

- протягом наступних 5 діб метилпреднізолон по 1 мг/кг 2 рази на добу в/в;
- протягом наступних 5 діб преднізолон по 0,5 мг/кг 2 рази на добу перорально;
- протягом наступних 3 діб преднізолон по 0,5 мг/кг на добу перорально;
- протягом наступних 3 діб по 0,25 мг/кг на добу перорально.

Режим дозування рибаварину (курс — 10—14 діб):

- по 400 мг 3 рази на добу в/в протягом 3 діб (або до стабілізації стану хворого);
 - потім по 1200 мг 2 рази на добу перорально.

Пульс-терапія метилпреднізолоном:

- проводять у випадку лімфоцитопенії або при поглибленні негативної рентгенологічної динаміки, зниженні SaO₂;
- пульс-теапія проводиться з використанням метилпреднізолону 1000 мг на добу в/в протягом 2 діб, а потім продовжують терапію глюкокортикоїдами у стандартному режимі.

Схема терапії, яка визнана однією з найбільш ефективних за даними результатів лікування хворих із тяжким ГРДС у центральних госпіталях провінції Гуандун (2003):

- левофлоксацин по 200 мг 2 рази на добу в/в + азитроміцин по 600 мг на добу в/в;
 - інтерферон а по 3 млн ОД на добу в/в;
- у разі відсутності динаміки і наростання вираженості клінічних і рентгенологічних симптомів призначають метилпреднізолон в/в по 160 мг при ураженні однієї долі та 320 мг або 720 мг при ураженні двох долей протягом 5—14 діб;
- при $SaO_2 < 96\%$ призначають інгаляції вологим киснем (3—5 л/хв);
- при неефективності допоміжної вентиляції вивчають можливість застосування штучної вентиляції легень та призначення пацієнту імуноглобулінів або імуномодуляторів.

Прогноз

Прогноз залежить від своєчастності діагностики ГРДС, проте в більшості випадків він несприятливий. При ранній діагностиці летальність можна знизити до 60%, при пізній — цей показник становить 90%.

Профілактика

Профілактика ГРДС — це попередження розвитку захворювань, які спричиняють його виникнення. Профілактичне застосування антиоксидантів (ацетилцистеїн) та інгібіторів 5-ліпоксинази і тромбоксансинтетази (кетоконазол) у групі ризику ГРДС (насамперед при сепсисі) надало обнадійливі результати, які необхідно підтвердити в ході більш великих досліджень [3].

Література

- 1. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниці, стандарти діагностики та лікування. Вінниця: ДП ДКФ, 2006. 704 с.
- 2. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. М.: Мед. литература, 2001. Т. 3. 464 с.
- 3. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. СПб: Элби-СПб, 2004. $800 \, \mathrm{c.}$

А.Е. Каратеев, ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва, РФ

Использование целекоксиба в ревматологии, кардиологии, неврологии и онкологии

Воспаление является неотъемлемой составляющей любого патологического процесса, развивающегося в организме человека. Патогенез важнейших заболеваний человека (прогрессирование атеросклероза, опухолевый рост, деструкция тканей сустава при хронической ревматологической патологии и др.) тесно связан с локальной и системной воспалительной реакцией, сопровождающейся выбросом биологически активных веществ, активацией иммунокомпетентных клеток и пролиферацией мезенхимальной ткани [1—5]. Поэтому подавление воспаления и тесно связанных с ним процессов клеточной пролиферации и неоангиогенеза может рассматриваться как важный элемент патогенетической терапии основных нозологических форм.

Наиболее доступным классом препаратов, обладающих системным противовоспалительным действием, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Основное фармакологическое действие всех НПВП связано с блокадой фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), активно синтезируемого в очагах повреждения клетками воспалительного ответа и ответственного за синтез простагландинов (ПГ), являющихся прямыми медиаторами воспаления и боли. НПВП нашли широкое применение в лечении болевого синдрома при самых различных заболеваниях и патологических состояниях. Важнейшее значение этот класс препаратов имеет для терапии ревматических заболеваний (РЗ), при которых болевой синдром, связанный с хроническим воспалением, занимает центральное место в клинической картине и определяет основные страдания пациентов [2, 6].

К сожалению, терапевтическое применение «традиционных» НПВП (неселективных ингибиторов ЦОГ-2) в качестве противовоспалительных средств, способных влиять на пролиферацию и неоангиогенез, ограничивается опасностью развития серьезных нежелательных эффектов. Основной проблемой, которая возникает при длительном использовании средних и высоких терапевтических доз любых неселективных НПВП (а именно при этом режиме можно достичь не только обезболивающего, но именно противовоспалительного эффекта) является риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

что связано с их специфическим негативным действием на защитный потенциал слизистой оболочки.

Единственной группой НПВП, которые могут использоваться для длительной противовоспалительной терапии по неревматологическим показаниям, по сути дела, являются лишь высокоселективные ЦОГ-2 ингибиторы (так называемые коксибы) — относительно новый класс препаратов, специально созданный для снижения риска серьезных осложнений со стороны ЖКТ.

В последнее время большое внимание медицинской общественности приковано к проблеме кардиоваскулярной безопасности НПВП. Толчком к широкому и весьма эмоциональному обсуждению этой проблемы в медицинской прессе (а также средствах массовой информации) дал печально известный «кризис коксибов», развившийся после изъятия с фармакологического рынка высокоселективного ЦОГ-2 ингибитора рофекоксиба из-за повышенного риска серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Это событие подтолкнуло определенную часть западных экспертов к поспешному пересмотру имеющихся эпидемиологических данных, касающихся частоты кардиоваскулярной патологии у больных, принимавших другие представители группы коксибов, а затем и всех НПВП как класса.

Рассмотрение данного вопроса выходит за рамки настоящего обзора. Принципиально важно отметить, что ведущие российские эксперты заняли в этой ситуации взвешенную и спокойную позицию, основываясь в своих выводах на результатах наиболее крупных рандомизированных клинических исследованмй (РКИ) и последних эпидемиологических исследований. Эта позиция четко отражена в клинических рекомендациях по применению НПВП, разработанных совместно Ассоциацией ревматологов России, Научным обществом гастроэнтерологов России и Обществом по изучению сердечной недостаточности [6]. Согласно проведенному анализу, значимый риск серьезных кардиоваскулярных осложнений отмечается лишь при длительном использовании высоких доз НПВП у больных, уже страдающих патологией сердечнососудистой системы. Использование высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов (единственным из которых



в России является целекоксиб), представляется по сравнению с традиционными НПВП значительно более безопасным у больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Адекватная терапия сердечнососудистых заболеваний (прежде всего, проведение активной антитромботической терапии) снижает риск развития кардиоваскулярных катастроф на фоне приема целекоксиба до минимального уровня и делает возможным длительное применение этого препарата даже у больных с факторами риска подобных осложнений.

Таким образом, с точки зрения и гастроинтестинальной, и кардиологической безопасности целекоксиб представляется весьма удачным кандидатом в качестве средства для системной противовоспалительной терапии в самых различных отраслях медицины.

Целекоксиб в ревматологии: не только обезболивающее средство

Удивительно, но именно в ревматологической практике НПВП рассматриваются практически всегда только как чисто симптоматическое средство для купирования боли. Исследований, в которых оценивалось бы противовоспалительное действие НПВП, чрезвычайно мало, хотя именно подавлением системного воспаления может объясняться факт существенно большей эффективности этих препаратов при РЗ по сравнению с высокими дозами парацетамола и «мягкими» опиоидами [9-11]. Кроме того, НПВП представляют собой эффективное средство, влияющее на развитие ангиогенеза — ЦОГ-2-зависимого процесса, играющего весьма существенную роль в хронизации суставного воспаления [12].

Имеются отдельные работы, показывающие «базисноподобное» влияние НПВП. В последние годы были опубликованы данные двух экспериментальных исследований, показывающих возможность благоприятного влияния целекоксиба на прогрессирование таких распространенных РЗ, как остеоартроз и анкилозирующий спондилоартрит.

Так, в оригинальной работе M. Alvarez-Soria и соавторов проводилась оценка противовоспалительного эффекта целекоксиба 200 мг и ацеклофенака 200 мг в сравнении с плацебо у 30 больных с тяжелым гонартрозом, ожидающих тотального эндопротезирования коленных суставов. После операции (а она проводилась через 3 месяца после начала приема исследуемых препаратов или плацебо) исследователи могли провести полный анализ состояния синовиальной жидкости и ткани удаленного сустава. Основное фармакологическое действие целекоксиба и напроксена было подтверждено — уровень простагландина E2 составил соответственно 95±12, 103±41 и 269 ± 115 нг/мл (p<0,05). Однако целекоксиб в отличие от препарата сравнения и плацебо также достоверно снижал синтез провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии хронического воспаления при остеоартрозе, — интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли (ФНО) (p<0,05) и достоверно влиял на экспрессию генов ЦОГ-2 и ФНО, что, несомненно, должно определять благоприятное влияние этого препарата на прогрессирование заболевания [13].

Торможение деструкции суставного хряща при остеоартрозе у больных, получавших лечение целекоксибом, изучали S. Mastbergen и соавторы (2006). Эта работа по своему плану близка исследованию M. Alvarez-Soria, однако доза целекоксиба была выше (400 мг), а длительность наблюдения составила 4 недели. В качестве препаратов сравнения были выбраны напроксен 750 мг и индометацин 100 мг в сутки. Предметом изучения была динамика концентрации протеогликанов суставного хряща. Оказалось, что их синтез на фоне приема целекоксиба был достоверно повышен (p<0,05), в то время как у пациентов, получавших индометацин и плацебо, их концентрация снижалась [14].

Весьма важен опыт применения целекоксиба при воспалительном заболевании позвоночника — анкилозирующем спондилите, при котором НПВП, по мнению ведущих экспертов, продолжают считаться препаратами первого ряда [15]. Именно при этом заболевании получены первые четкие доказательства, что целекоксиб может оказывать благоприятное действие, замедляя прогрессирование хронической патологии суставов и позвоночника. A. Wanders и соавторы (2005) провели исследование, результаты которого по праву могут считаться сенсационными. Согласно плану работы в течение 2 лет 215 больных получали или целекоксиб в дозе 200-400 мг ежедневно, или НПВП в режиме «по требованию». Целью исследования было изучение рентгенологического прогрессирования в шейном и поясничном отделах позвоночника. При этом все рентгенограммы оценивались по условной балльной шкале «вслепую» двумя независимыми рентгенологами. Результаты исследования показали, что постоянный прием целекоксиба опрелеленно замелляет развитие поражения позвоночника ведь какое-либо рентгенологическое ухудшение (т.е. более 0 условных баллов) отмечалось у 45% больных в контрольной группе и лишь у 22% больных, получавших исследуемый препарат. В отношении значительного прогрессирования (3 и более условных балла) сохранялась аналогичная пропорция — 22% в контрольной группе и в 2 раза реже (11%) у постоянно принимавших целекоксиб [16].

Целекоксиб в кардиологии: польза, а не вред

Когда речь идет о значении НПВП для кардиологии, обычно подразумевается лишь негативное влияние этих препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы — за исключением низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК).

В то же время, НПВП как эффективный противовоспалительный агент могут рассматриваться в качестве перспективного средства для влияния на развитие наиболее распространенного кардиологического заболевания атеросклероза [17, 18]. Согласно современной концепции патогенеза этого заболевания в его прогрессировании важнейшую роль играет сосудистое воспаление, сопровождающееся активацией макрофагов, выбросом провоспалительных медиаторов, пролиферацией гладкомышечных клеток и др. [17, 19, 20]. Недаром повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в настоящее время рассматривается как весьма чувствительный маркер быстрого прогрессирования атеросклероза и высокого риска развития кардиоваскулярных катастроф [18, 21]. Интересно, что эффективность статинов, широко используемых для лечения атеросклероза, многими исследователями связывается не только с гиполипидемическим действием, но и с их плейотропными свойствами (прежде всего — противовоспалительным эффектом) [22].

Очевидно, что если прогрессирование атеросклероза является проявлением иммунного воспалительного процесса, в развитии которого ключевую роль играет ЦОГ-2-зависимый механизм синтеза провоспалительных медиаторов,

интенсивная терапия

то применение НПВП при этом заболевании может быть вполне оправдано. И действительно, в настоящее время накоплен весомый теоретический и экспериментальный материал, подтверждающий это положение [17, 23, 24].

Однако теоретические посылки, свидетельствующие о возможном благоприятном влиянии противовоспалительной терапии на прогрессирование атеросклероза и состояние пораженных сосудов, должны быть подтверждены не только экспериментальными, но и клиническими данными. С этой целью был проведен ряд клинических исследований, в которых изучалось действие НПВП на маркеры воспаления и состояние сосудов у больных с коронарным атеросклерозом.

В 2003 г. R. Chenevard и соавторы в ходе двойного слепого РКИ провели изучение влияние кратковременного приема целекоксиба на функцию эндотелия у больных с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС). Исследуемую группу составили 14 мужчин со стабильной стенокардией, развившейся вследствие атеросклеротического поражения нескольких (в среднем 2,6) венечных сосудов, сопровождавшегося уменьшением просвета на 75% и более. Все больные получали антиагрегантные дозы АСК, а также статины. В соответствие с целью работы половине больных был назначен целекоксиб 400 мг в сутки. Через 2 недели терапии с помощью допплеровской ультрасонографии изучались эндотелийзависимая (потокзависимая) и эндотелийнезависимая (индуцированная нитропрепаратом) вазодилатация плечевой артерии. Эффект целекоксиба был подтвержден, поскольку у принимавших этот препарат пациентов, в отличие от группы плацебо, отмечалось четкое усиление эндотелийзависимой дилатации, при этом лостоверного возлействия на иной тип вазолилатации не определялось. Взаимосвязь полученного эффекта и противовоспалительного действия подтвердилась достоверной положительной динамикой концентрации высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) в лечебной группе, составившей 1,3 \pm 0,4 мг/л, по сравнению с 1,8 \pm 0,5 мг/л в группе плацебо (p=0,019) [25].

Подобное влияние ЦОГ-2 ингибиторов на уровень вч-СРБ у кардиологических пациентов был показан Р. Водату и соавторами (2004) для рофекоксиба. Исследуемую группу в этом 6-месячном РКИ составили 35 больных ИБС, получавших антиагрегантные дозы АСК, у которых в анамнезе отмечалось не менее 2 эпизодов острых коронарных нарушений. В конце периода наблюдения у больных, получавших 25 мг рофекоксиба, отмечалось значимое снижение уровня вч-СРБ (с 3,45 до 1,41 мг/л), в то время как в группе плацебо его уровень повысился (с 3,16 до 4.22 мг/л) [26].

Несомненно, работы R. Chenevard и P. Bogaty могут считаться достаточным обоснованием целесообразности использования целекоксиба в реальной кардиологической практике, и первая область приложения терапевтических возможностей этого препарата уже определена.

Среди широкого спектра медикаментозных и немедикаментозных способов терапии ИБС, используемых в современной кардиологии, особое место занимает эндоскопическая коронарная ангиопластика. Это радикальное вмешательство включает проведение баллонной дилатации суженного (вследствие атеросклеротического поражения) участка венечной артерии с последующей установкой стента, восстанавливающего проходимость сосуда. Техника данной операции хорошо отработана, а непосредственный клинический эффект и благоприятное

влияние на прогноз заболевания позволяют считать коронарную ангиопластику методом выбора при лечении ИБС.

К сожалению, у некоторой части больных проведение ангиопластики может осложниться развитием интраоперационного инфаркта миокарда. Это осложнение обычно возникает у пациентов с тяжелым и множественным поражением сосудов и связано с тромбозом в нестентированных участках венечных артерий. Развитие данной патологии определяется не только острой ишемией, но и выбросом провоспалительных медиаторов вследствие операционной травмы пораженной атеросклерозом стенки сосуда, что подтверждается значительным повышением уровня вч-СРБ [27].

С учетом большой роли сосудистого воспаления в патогенезе данного осложнения F. Pelliccia и соавторы (2006) высказали смелую идею, что в качестве эффективной профилактической меры будет целесообразно назначение курсовой противовоспалительной терапии незадолго до эндоваскулярного вмешательства. Дизайн двойного слепого контролируемого исследования, которое было проведено авторами для подтверждения своей гипотезы, предподагал назначение противовоспалительного агента (в роли которого выступил целекоксиб в дозе 400 мг) за 7 дней до коронарной ангиопластики. Исследуемую группу составили 50 больных со стабильной стенокардией напряжения. Полученные результаты вполне оправдали надежды исследователей. У больных в лечебной группе после эндоваскулярного вмешательства достоверно реже отмечалось значимое повышение маркеров повреждения миокарда (МФ-КФК, тропонин I, миоглобин) по сравнению с группой плацебо: 12% и 35%, 20% и 48%, 22% и 51% для каждого показателя соответственно (p<0,001). Пиковый уровень МФ-КФК составил $2,9\pm0,18$ и $7,5\pm0,18$ нг/мл. Самое важное, что выраженные лабораторные и клинические изменения, которые можно было трактовать как интра- или послеоперационный инфаркт миокарда, отмечались лишь у 5% больных, получавших целекоксиб, в то время как в группе плацебо — у 18% (p=0,025) [28].

Имеется другая проблема, связанная с проведением коронарной ангиопластики. Даже при использовании современных стентов с покрытием из антипролиферативных препаратов, у некоторой части больных в послеоперационный период возникает рестеноз стентированного сосуда. Патогенез этого тяжелого осложнения отличен от механизма формирования атеросклеротической бляшки и не связан с дислипидемическими и коагуляционными нарушениями, а определяется иммунным воспалением, развивающимся в интиме венечной артерии как ответ на операционную травму, с активной миграцией макрофагов, лимфоцитов и пролиферацией гладкомышечных клеток. Имеется корреляция между повышением уровня маркеров воспаления, таких как вч-СРБ, непосредственно после установки стента, и риском развития рестеноза [27]. К сожалению, стандартная терапия ИБС — длительное применение статинов, антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств не предотвращает полностью возможность развития данного осложнения. Возможно, более правильный и патогенетически обоснованный подход к профилактике коронарного рестеноза связан с подавлением неоинтимальной пролиферации путем назначения препаратов, обладающих системной противовоспалительной и антипролиферативной активностью. С этой целью предпринимались попытки использовать системное назначение



глюкокортикоидов [29]. Однако более рациональным в этой ситуации может быть использование селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Этот подход был реализован в сенсационном клиническом исследовании, проведенном в Корее (COREA-TAXUS). Исследуемую группу составили 274 больных (из них 66% — мужчины) в возрасте от 53 до 73 лет, которым было показано проведение коронарной ангиопластики в связи с наличием ИБС, сопровождающейся стабильной или нестабильной стенокардией. Больные имели серьезную сопутствующую патологию: более 30% пациентов страдали сахарным диабетом, более 60% — имели артериальную гипертензию и получали соответствующую антигипертензивную терапию. После ангиопластики и установки стента все больные получали комплексную антитромбоцитарную терапию (АСК 100 мг в сутки + клопидогрель 75 мг в сутки), около 70% — статины. В соответствии с целью исследования 136 больным непосредственно после ангиопластики был рандомизированно назначен целекоксиб 400 мг в сутки (основная группа). Больные, не получавшие целекоксиб (138 человек), составили соответствующую по основным демографическим и клиническим показателям контрольную группу. Основной «конечной точкой» исследования был ангиографический контроль просвета стентированного сосуда через 6 месяцев после проведения ангиопластики. Оказалось, что у больных основной группы среднее сужение просвета составило 0,49±0,47 мм, в то время как в контрольной группе — 0.75 ± 0.6 мм (p<0.001). Однако самое важное, что потребность в реваскуляризации (сужение просвета на 50% и более, с появлением клиники стенокардии или без нее) в основной группе возникла в 3 раза реже, чем в контрольной — у 7 и 21 больного соответственно. За период наблюдения у 1 больного, принимавшего целекоксиб, развился нефатальный инфаркт миокарда и 1 больной в контрольной группе умер (внезапная коронарная смерть). При этом, несмотря на высокую лозу и длительный прием целекоксиба, а также сопутствующее назначение АСК и клопидогреля, в основной группе отмечались лишь 3 эпизода осложнений со стороны ЖКТ (дискомфорт) и почек (транзиторное нарушение функции), купировавшиеся после кратковременной отмены препарата [30].

В свете публикации результатов хорошо организованного и длительного исследования COREA-TAXUS представляется важным обсудить весьма спорные выводы, полученные при изучении эффективности и безопасности другого высокоселективного ЦОГ-2 ингибитора — вальдекоксиба, назначаемого после «открытого» кардиохирургического вмешательства — аортокоронарного шунтирования (АКШ). Результаты этого масштабного двойного слепого РКИ, проведенного в США и Великобритании и включавшего 1671 больного, послужили причиной ограничения использования всего класса НПВП после кардиохирургических операций контролирующими органами США и Евросоюза.

Согласно плану исследования больные в течение 10 дней после АКШ получали вальдекоксиб по двум схемам: или внутривенно (парекоксиб 40 мг однократно и затем по 20 мг 2 раза в сутки) в течение 3 дней, а потом до 10 дней перорально по 20 мг 2 раза в сутки или перорально в течение 10 дней по 20 мг 2 раза в сутки. Контроль составили больные, получавшие плацебо. Хотя клинический эффект вальдекоксиба не вызывал сомнения (было достигнуто

достоверное снижение необходимого для послеоперапионного обезболивания количества опиоилных аналгетиков), отмечалось повышение частоты серьезных нежелательных эффектов, прежде всего - со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, число эпизодов инфаркта миокарда, остановки сердца и внезапной коронарной смерти, инсультов, эпизолов острой ишемии миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и тромбозов глубоких вен при использовании вальдекоксиба (суммарно обе схемы) составило 17 (1,6%), в группе плацебо – 4 (0,5%). Следует отметить, что статистически значимое повышение числа подобных осложнений по сравнению с плацебо (p=0,03) отмечалось лишь у больных, получавших парекоксиб + вальдекоксиб (2,0%), но не при пероральном приеме вальдекоксиба (1,1%) [31]. С нашей точки зрения, результаты этого исследования говорят не об опасности применения коксибов после кардиохирургических операций как терапевтического класса в целом, а о проблемах, связанных с использованием конкретной парентеральной формы определенного препарата непосредственно после объемного открытого хирургического вмешательства. Эти данные не могут служить поводом для прекращения дальнейшего изучения целесообразности применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 (в частности, целекоксиба) в кардиологической практике. Кстати, более позднее исследование эффективности и безопасности парекоксиба в комбинации с вальдекоксибом для послеоперационного обезболивания при некардиологических хирургических вмешательствах, проведенное в ходе масштабного РКИ (n=1061), не показало какого-либо повышения риска осложнений — как в целом, так и со стороны сердечно-сосудистой системы (по 1% в лечебной группе и среди лиц, получавших плацебо) [32].

Целекоксиб в неврологии: надежды пока не оправдались

Идея использования высоких доз целекоксиба для профилактики и лечения хронических нейродистрофических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз (БАС), имеет серьезное теоретическое обоснование. Перинейрональное воспаление с выбросом провоспалительных медиаторов, активацией и пролиферацией клеток микроглии, играющее важнейшую роль в патогенезе разрушения нервных волокон и самих нейронов (так же, как и формирование отложений амилоида при болезни Альцгеймера), относится к числу ЦОГ-2-зависимых патологических процессов [33–35]. Эта концепция подтверждается данными эпидемиологических исследований, таких как Cache County Study, показавших снижение риска развития болезни Альцгеймера у больных, длительно принимающих НПВП [36].

Исходя из этого, применение селективных ЦОГ-2 ингибиторов при этих заболеваниях представлялось весьма перспективным [37, 38]. К сожалению, результаты клинических исследований обернулись серьезным разочарованием.

С целью изучения эффективности целекоксиба для предотвращения болезни Альцгеймера в США было проведено масштабное двойное слепое РКИ ADAPT, в котором участвовали 6 клиник, занимающихся проблемой старческой деменции. Исследуемую группу составляли 2158 добровольцев в возрасте 70 лет и старше, имевших семейный анамнез по этому заболеванию, у которых на момент рандомизации не отмечалось явных клинических

интенсивная терапия

признаков нарушения когнитивных функций. В течение 3 лет участники исследования получали целекоксиб 400 мг в сутки, напроксен 440 мг в сутки или плацебо. К сожалению, результаты исследования не показали эффективности исследуемых препаратов — более того, частота развития леменции оказалась несколько меньше у больных, получавших плацебо (ОР 1.99 [0.8-4.97] для целекоксиба и 2,35 [0,95-5,77] для напроксена, различие статистически незначимо). В то же время, сами исследователи указывают, что не слишком удачный дизайн исследования мог оказать существенное влияние на его результаты. Так, из-за недостатков в формировании критериев включения среди исследуемых лиц оказалось 7 больных с клинически выраженной формой болезни Альцгеймера и 46 больных с умеренно выраженными когнитивными нарушениями, что было выявлено в первые 6 месяцев от начала работы [39].

Однако почти одновременно с публикацией данных ADAPT медицинской общественности были представлены данные европейского исследования (Н. Soininen, 2006), посвященного оценке влияния целекоксиба на прогрессирование уже развившейся болезни Альцгеймера. Они были однозначны: в сравнении с плацебо целекоксиб в дозе 400 мг в сутки в течение 52 недель наблюдения не оказал значимого влияния на основные клинические проявления этого заболевания (правда, превосходно переносился и не вызвал повышения частоты серьезных нежелательных эффектов) [40].

Безуспешным оказалось применение целекоксиба и у больных с БАС. В ходе 12-месячного двойного слепого РКИ, проведенного в США, 300 больных с этим заболеванием получали целекоксиб 800 мг в сутки (n=200) или плацебо (n=100). Оценка результатов исследования не показала значимого различия между основной и контрольной группами по таким показателям, как замедление снижения мышечной силы, уменьшение спастического напряжения мышц и повышение физической активности. В то же время, между двумя группами не было различий по частоте развития побочных эффектов [41].

Несмотря на эти неудачи, целекоксиб продолжает рассматриваться как перспективное средство для лечения неврологической патологии, связанной с развитием хронического нейронального воспаления. В частности, получены интересные лабораторные данные, касающиеся благоприятного влияния этого препарата при аутоиммунном неврите [42]. Однако, вероятно, наибольший интерес представляет такая область приложения противовоспалительного действия целекоксиба, как профилактика и лечение диабетической полинейропатии. Так, в работе A. Kellogg изучалось состояние ряда показателей, характеризующих патологию нервных волокон, моторную активность, сенсорную чувствительность, плотность эпидермальных нервных волокон и др., при экспериментальном сахарном диабете в линии мышей, дефектных по гену ЦОГ-2 (ЦОГ-2[-/-]). Контроль составляли обычные «дикие» мыши (ЦОГ-2[+/+]). Оказалось, что признаки диабетической нейропатии у мышей ЦОГ-2(-/-) в отличие от обычных мышей не развивались, что четко ассоциировалось с отсутствием значимого повышения медиаторов воспаления (прежде всего, ПГ). Самое интересное, что при введении «диким» мышам (ЦОГ-2[+/+]) целекоксиба нейрональная патология не развилась (словно у мышей не было ЦОГ-2!) [43]. Эти данные убедительно доказывают, что развитие

диабетической полинейропатии относится к числу ЦОГ-2-зависимых патологических процессов, и поэтому терапевтическое использование целекоксиба у больных с этой патологией представляется вполне целесообразным и требующим дальнейшего изучения в ходе соответствующих клинических исслелований.

Целекоксиб в онкологии: несомненный успех

В настоящее время не вызывает сомнения теоретическое обоснование применения ЦОГ-2 ингибиторов для профилактики развития и прогрессирования онкологических заболеваний. Опухолевые клетки активно экспрессируют ЦОГ-2, а синтезируемые благодаря этому ферменту ПГ играют важнейшую роль на всех этапах онкогенеза. Именно местная воспалительная реакция, сопровождающаяся гиперпродукцией ПГ, во многом ответственна за торможение клеточного апоптоза, усиление выработки факторов роста и локальное подавление активности иммунокомпетентных клеток — процессы, с которыми связаны первые этапы развития опухолевой ткани, от ранних диспластических изменений и до формирования рака *in situ*. Неоангиогенез, без которого невозможна бурная пролиферация опухолевой ткани и ее инвазивный рост, также является ЦОГ-2-зависимым механизмом. С гиперэкспрессией ЦОГ-2 связан активный синтез клетками новообразования тромбоксана А2, играющего важную роль в процессе метастазирования и фиксации опухолевых тромбов в здоровых тканях [4, 44-47].

Первые данные о снижении риска развития злокачественных опухолей у больных, длительно принимающих НПВП, были получены в ходе эпидемиологических и масштабных когортных наблюдательных исследований [48, 49].

Примером такого исследования является Health Professional Follow-up study. Среди 47 тыс мужчин в возрасте от 40 до 75 лет у регулярно принимавших АСК более чем 2 раза в неделю на протяжении не менее 2 лет частота развития рака толстой кишки оказалась ниже примерно на 1/3 (OP 0,68) по сравнению с лицами, не принимавшими АСК [49, 50].

Весьма интересные результаты были получены в ходе масштабного эпидемиологического исследования здоровья американских женщин (Nurses Health Study, $n=82\ 911$). Среди женщин, принимавших АСК в дозе не менее 4 раз в неделю, частота рака толстой кишки оказалась ниже в два раза (расчетный риск 0,56), а среди получавших иные НПВП в дозе не менее 2 таблеток в неделю — более чем на 25% (OP 0,71) [49, 50].

Прием НПВП тормозит не только развитие рака толстой кишки. В 2002 г. были опубликованы данные R. Roberts и соавторов, которые в ходе проспективного когортного исследования изучали влияние приема НПВП на развитие рака предстательной железы. Исследуемую группу составили мужчины от 40 до 79 лет, имевшие высокий риск развития этого заболевания (семейный анамнез по раку предстательной железы, страдающие доброкачественной гиперплазией простаты, хроническим простатитом, хроническими инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей и др.), наблюдавшиеся в течении 10 лет. По результатам мета-анализа частота развития рака предстательной железы составила 4% для 569 пациентов, принимавших НПВП (в основном, низкие дозы АСК), а в контрольной группе (763 больных, не получавших

РАНСЕЛЕКС

Ефективна терапія запальних захворювань з найкращим профілем безпеки



рішення!

интенсивная терапия

 $H\Pi B\Pi$) — 9% (p=0,001). Таким образом, прием $H\Pi B\Pi$ снижал риск этого заболевания более чем в 2 раза [51].

Мы можем также привести данные собственного небольшого исследования, показавшего, что среди пациентов с ревматическими заболеваниями, длительно (более 1 года) принимающих НПВП, злокачественные опухоли верхних отделов ЖКТ встречаются существенно реже, чем у больных, не получавших НПВП. Так, из 1271 больного РЗ, длительно (более 1 года) принимавшего НПВП и прошедшего эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в 1997—1998 гг., подтвержденный рак желудка был выявлен лишь у 2 (0,2%). В то же время, в контрольной группе среди 654 больных, соответствующих по возрасту, но не принимавших НПВП и не имевших ревматологического диагноза, прошедших ЭГДС в одной из поликлиник г. Москвы, рак желудка и пищевода был выявлен у 10 (1,5%) пациентов (р<0,05) [52].

Тем не менее, профилактика рака толстой кишки рассматривается как самая важная «мишень» для профилактического использования НПВП, поскольку именно в этой области накоплено наибольшее число доказательств их эффективности. Проведенный американскими авторами анализ медицинской литературы (А. Rostom и соавт., 2007), позволил выделить 3 больших когортных исследования (суммарно 371 тыс наблюдаемых лиц) и 8 исследований случай-контроль (суммарно 35 тыс лиц), в которых оценивался риск развития рака толстой кишки на фоне длительного приема НПВП. Суммарно снижение риска развития новообразований у получавших эти препараты более года составило около 30% (ОР 0,61 [0,48–0,77] для когортных исследований и 0,7 [0,63–0,78] для исследований случай-контроль) [49].

Опираясь на теоретические данные и результаты эпидемиологических исследований, вполне естественно было опробовать НПВП как средство для профилактики развития злокачественных новообразований в реальной клинической практике.

Однако использование с этой целью традиционных (неселективных) НПВП невозможно. Ведь помимо положительного влияния на развитие онкологических заболеваний эпидемиологические исследования четко демонстрируют существенные ограничения, связанные с назначением этих препаратов на длительный срок, которые определяются риском развития опасных лекарственных осложнений со стороны ЖКТ. Так, L. Lipworth и соавторы (2004) провели анализ причин смерти 113 538 жителей Дании, которым за 5-летний период наблюдения не менее чем 1 раз в 6 месяцев выписывался ибупрофен. Число смертей от желудочно-кишечных кровотечений среди этих лиц оказалось в 3 раза выше, чем в популяции (!) [53].

Поэтому очевидным выбором препаратов для профилактики злокачественных новообразований являются селективные ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы), и наиболее интересен из них целекоксиб, обладающий наиболее высоким уровнем гастроинтестинальной безопасности.

Важно отметить, что для целекоксиба помимо хорошо доказанного ЦОГ-2-зависимого механизма антипролиферативного действия *in vitro* показан также и ЦОГ-2-независимый механизм подавления роста опухолевых клеток, связанный с блокадой клеточного цикла и подавлением синтеза ДНК. Интересно, что ряд фармакологических эффектов, определяющих антипролиферативное и проапоптозное действие целекоксиба (такие как блокада Ca²⁺

АТФ-азы эндоплазматического ретикулума, протеинкиназы 1, циклинзависимой киназы и карбоангидразы), может считаться специфическим для этого препарата (в отличие от других коксибов) [46, 54].

Первый опыт клинического использования целекоксиба для профилактики развития опухолей толстой кишки был связан с лечением семейного полипоза. Это тяжелое наследственное (аутосомно-доминантное) заболевание проявляется быстрым развитием множества аденоматозных полипов толстой кишки и является облигатно предраковым — аденокарцинома неизбежно развивается у всех пациентов с этой патологий, не получающих адекватного лечения. В ходе 6-месячного РКИ 77 больных с семейным полипозом получали целекоксиб 800 мг в сутки, 200 мг в сутки или плацебо. Через 6 месяцев наблюдения среднее число полипов толстой кишки по данным колоноскопии уменьшилось на 28%, 12% и 5% соответственно [55]. Таким образом, использование высоких доз целекоксиба было в 5 раз, а низких доз — болем чем в 2 раза эффективнее, чем плацебо. Эти данные позволили рекомендовать целекоксиб в качестве эффективного компонента для комплексной химиотерапии семейного аденоматозного полипоза. На сегодняшний день целекоксиб может рассматриваться как удачная альтернатива применению существенно более токсичного НПВП – сулиндака, давно используемого для лечения этого заболевания [56].

Однако наибольший интерес представляет использование целекоксиба для профилактики рецидивов спорадической аденомы толстого кишечника. Основным доказательством эффективности этого препарата стали сенсационные данные двух масштабных международных исследований — PreSAP и APC. В ходе двойного слепого РКИ preSAP — Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (в его выполнении были задействованы 107 медицинских центров в 32 странах) определялось число решиливов полипов толстой кишки после проведенной полипэктомии у 933 больных, получавших целекоксиб 400 мг в сутки, и 628 больных, получавших плацебо. Контрольное эндоскопическое исследование (колоноскопия с прицельной биопсией) проводилось через 1 и 3 года после начала программы. К 3-му году от начала исследования колоноскопию прошли 79,2% больных. Оказалось, что число больных хотя бы с одним аденоматозным полипом составило в основной группе 36%, а в контрольной — 49% (p<0,001). Еще более явным было различие в частоте прогрессирующих аденом — они были выявлены у 5,3% и 10,4% больных соответственно (p<0,001) [57].

РКИ АРС проводилось по идентичной схеме, однако помимо групп больных, получавших плацебо (n=679) и целекоксиб 400 мг в сутки (n=685), имелась группа пациентов, получавших максимальную дозу этого препарата — 800 мг в сутки (n=671). Контрольная колоноскопия через 3 года от начала исследования была проведена 75,7% больных. Общее число больных, у которых была выявлена хотя бы одна аденома толстой кишки, составило 60,7%, 43,2% и 37,5% (в отношении обеих лечебных групп различие высокодостоверно, p<0,001) [58].

Блестящие результаты этих исследований были несколько омрачены повышением риска кардиоваскулярных осложнений. Если в PreSAP различие в их частоте оказалось недостоверным (ОР 1,3 [0,65–2,62]), то в АРС прием целекоксиба ассоциировался с повышением частоты



кардиоваскулярных осложнений — OP 2,6 [1,1–6,1] для 400 мг в сутки и OP 3,4 [1,5–7,9] для 800 мг в сутки. Это серьезная проблема. Однако поскольку речь идет о небольшом числе осложнений, развившихся в течение очень длительного периода наблюдения, требуется тщательный анализ каждого случая для уточнения причинноследственной связи между приемом целекоксиба и развитием инфаркта миокарда или инсульта.

С другой стороны, значительное снижение вероятности развития рака толстой кишки — заболевания, потенциально смертельного и связанного с очень высокими материальными затратами, может оправдывать определенное повышение риска кардиоваскулярных осложнений. Ведь эта патология, в отличие от развития новообразований, является предотвращаемой. Избежать развития кардиоваскулярных осложнений можно благодаря тщательному мониторингу состояния сердечно-сосудистой системы у больных с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений (прежде всего с ИБС) и проведению профилактической терапии антиагрегантами и/или антикоагулянтами. Кроме того, все иные препараты, используемые для химиотерапии новообразований, существенно более токсичны, чем НПВП.

Помимо профилактики важной областью применения НПВП в онкологии может стать их использование как компонента химиотерапии после раликального лечения опухоли, для предотвращения ее рецидива или метастазирования. Так, R. Pruthi и соавторами (2004) было проведено небольшое поисковое исследование, в котором оценивалось влияние целекоксиба в дозе 400 мг в сутки на развитие рецидива рака предстательной железы после радикального лечения. Эффективность терапии оценивали по динамике биохимического маркера роста рака предстательной железы — простат-специфического антигена (ПСА). Исследуемую группу составили 12 больных с раком предстательной железы, перенесших простатэктомию или радиотерапию, у которых после лечения отмечалось существенное повышение уровня ПСА, свидетельствующее о развитии рецидива. На фоне приема целекоксиба в течение 12 месяцев у 8 больных отмечалось или снижение уровня ПСА, или его стабилизация, что свидетельствовало о подавлении роста опухолевой ткани [59].

Другая область приложения НПВП — лечение тяжелых неоперабельных пациентов. И здесь идет речь не о вполне естественном назначении этих препаратов онкологическим больным в качестве аналгетика. Одним из наиболее тягостных проявлений неконтролируемого опухолевого роста является раковая кахексия. Развитие этого страдания определяется не только снижением аппетита, но прежде всего — системной воспалительной реакцией и выбросом пирогенных медиаторов воспаления, таких как провоспалительные простагландины (ЦОГ-2-зависимый процесс). К. Lundholm и соавторы (2004) провели анализ состояния энергетического обмена у пациентов, страдающих от опухолевой интоксикации, на фоне длительного приема НПВП. Исходно у 123 онкологических больных энергетические затраты в покое составили $23,3\pm0,1$ ккал/кг в сутки, в то время как у 702 лиц без онкологической патологии (контроль) — 20.9 ± 0.3 (p<0,001). После назначения НПВП (индометацин) уровень энергетических затрат практически нормализовался, при этом отмечалось достоверное снижение уровня СРБ и скорости оседания эритроцитов. Любопытно, что на

фоне длительного приема индометацина у онкологических больных отмечалось значимое снижение частоты сокращений сердца, хотя систолическое давление у них достоверно повысилось [60].

Проспективное изучение эффективности целекоксиба у больных с раковой интоксикацией было проведено V. Lai и соавторами (2007). Перед началом традиционной химиотерапии целекоксиб в дозе 400 мг в сутки был назначен на 3 недели 11 кахексичным больным с неоперабельными опухолями головы и шеи, а также ЖКТ. По сравнению с исходным уровнем в конце периода наблюдения исследователи отмечали у больных четкое повышение индекса массы тела и уровня качества жизни [61].

Выводы

Итак, на сегодняшний день целекоксиб представляется чрезвычайно интересным и перспективным препаратом с многоплановым механизмом терапевтического влияния и возможной точкой приложения в самых различных областях современной медицины. Несомненно, будущие клинические исследования помогут более точно определить место целекоксиба среди лекарственных средств, используемых для лечения наиболее распространенных и опасных заболеваний человека.

К сожалению, мы не можем рекомендовать российским врачам назначать целекоксиб для профилактики развития и рецидивов опухолей толстого кишечника (хотя его эффективность может считаться доказанной), поскольку данное показание для этого препарата в Российской Федерации пока не зарегистрировано.

Единственным приложением для использования целекоксиба в качестве противовоспалительного средства по «не ревматологической» причине, вероятно, может стать комплексное лечение тяжелых онкологических больных, если есть прямое показание — наличие болевого синдрома. При этом лечащий врач может надеяться не только на аналгетическое действие этого препарата, но и на подавление катаболических процессов, купирование лихорадки и замедление развития раковой кахексии.

Однако представленные в нашем обзоре данные служат дополнительным аргументом для широкого использования целекоксиба в качестве противоревматического средства, прежде всего — у больных остеоартрозом и пожилых пациентов с дорсопатиями. Ведь именно пожилые больные с хронической ревматической патологией зачастую имеют сочетание различных заболеваний, и главное — высокий риск сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Поэтому назначение этим пациентам целекоксиба на длительный срок в стандартных противовоспалительных дозах будет не только обеспечивать стабильное улучшение качества жизни за счет купирования боли без существенного риска развития столь типичных для иных НПВП лекарственных осложнений, но и иметь профилактическое значение в отношении прогрессирования суставной деструкции, атеросклероза и развития злокачественных новообразований.

Список литературы находится в редакции.

Впервые статья была опубликована в Русском медицинском журнале, 2007, т.15, №22, печатается в сокращении.

интенсивная терапия

В.П. Шано, О.В. Демчук, И.В. Гордиенко, И.В. Гуменюк, С.В. Гладкая, Е.А. Кучер, Е.З. Губиева, ГУ Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака АМН Украины, г. Донецк

Внезапная кардиальная смерть

Случай из практики

В незапная кардиальная смерть — это внезапное прекращение сердечной деятельности вследствие кардиальной патологии в течение одного часа от манифестации симптомов [19]. Чаще регистрируется у людей в возрасте 45—75 лет, причем у мужчин — в 3 раза чаще, чем у женщин [12]. Оказание неотложной помощи при внезапной сердечной смерти является одной из важнейших нерешенных проблем во всем мире. По официальной статистике Американской ассоциации сердца (Атегісан Heart Association — АНА) ее часть среди всех причин смерти составляет около 10% [10].

В 85—90% случаев внезапная сердечная смерть как тяжелый, молниеносно протекающий вариант ишемической болезни сердца (ИБС) сопровождается фибрилляцией желудочков сердца, острым инфарктом миокарда, аритмиями, сердечной недостаточностью [2]. Точное распознавание механизма остановки кровообращения имеет чрезвычайно большое значение при оказании экстренной реанимационной помощи [13].

Главным фактором, определяющим выживаемость при внезапной сердечной смерти, является организация неотложных реанимационных мероприятий. Шансы выжить при задержке их проведения на каждую минуту снижаются на 5–10% [14]. При кардиальной патологии в реанимации нуждаются от 5 до 119 человек на 100 тысяч населения, а выживаемость составляет от 0,3 до 9,7 случая на 100 тысяч [15].

Проблемами предотвращения внезапной кардиальной смерти и проведения адекватных реанимационных мероприятий совместно занимаются Всемирная организация здравоохранения, кардиологические общества всего мира, Международный согласительный комитет по реанимации, Европейский совет по реанимации [10].

Основополагающие принципы проведения сердечнолегочно-церебральной реанимации, принципы ведения постреанимационного периода в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) базируются на рекомендациях Европейского совета по реанимации (ERC) 2005 года [11].

В медицине критических состояний существует новая концепция, получившая название «Формула спасения», которая исходит из необходимости совершенствования принципов сердечно-легочной реанимации за счет новых технологий [12]. Согласно данной концепции благоприятный исход при острой остановке кровообращения является производным исследовательской деятельности, обучения

и практического применения полученных знаний. Научная часть «Формулы спасения» описана в документе CoSTR — Согласительном мнении по доказательной медицине в сердечно-легочной реанимации и лечебных рекомендациях. Главным и неотъемлемым условием успешного исхода реанимационных мероприятий является лечение того заболевания, которое стало причиной внезапной сердечной смерти. В связи с этим актуальной становится необходимость хирургической коррекции патологии: аортокоронарного шунтирования, стентирования венечных артерий, пластики клапанов сердца, радиочастотной аблации, имплантации кардиовертера-дефибриллятора, устранения аневризмы аорты [10].

Состояние пациентов со внезапной кардиальной смертью прогнозируется по Шкале Thompson и McCullough [12] (таблица).

У пациентов с 3 баллами по указанной шкале в 89% случаев прогнозируют восстановление функций центральной нервной системы (ЦНС), в 82% случаев внезапная сердечная смерть повторно не возникает. У пациентов с меньшим числом баллов шансы на выживание низкие, даже несмотря на проводимое хирургическое лечение. У пациентов с числом баллов 0—2 и выраженной аноксической энцефалопатией прогноз неблагоприятный, инвазивные методы терапии не применяются.

Роль своевременного использования активной хирургической тактики при внезапной кардиальной смерти мы демонстрируем с помощью наблюдения из практики.

Мужчина, 56 лет, водитель, доставлен коллегами в санпропускник (10 ч 40 мин) в состоянии клинической смерти.

Таблица. Прогноз состояния пациентов со внезапной кардиальной смертью по шкале Thompson и McCullough

| Клиническая характеристика | Показатели шкалы Thompson и McCullough |
|--|---|
| Систолическое АД > 90 мм рт.ст. | 1 |
| Систолическое АД < 90 мм рт.ст. | - |
| Время от потери сознания до появления спонтанных движений < 25 мин | 1 |
| Время от потери сознания до появления спонтанных движений > 25 мин | - |
| Наличие сухожильных рефлексов | 1 |
| Коматозное состояние | - |

Примечание: АД — артериальное давление.



Со слов очевидцев, около 1 часа назад он почувствовал ухудшение состояния, 15 минут тому назад потерял сознание, перестал дышать, появился цианоз лица.

Сознание отсутствует, зрачки равномерно расширены, D=S. Кожа цианотична. Самостоятельное дыхание отсутствует. Артериальное давление, пульсация на магистральных сосудах не определяются. Начаты реанимационные мероприятия: интубация, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с помощью мешка Амбу через эндотрахеальную интубационную трубку с частотой 10 вдохов в минуту, непрямой массаж сердца с частотой компрессий 100 в минуту [9]. Больной транспортирован в ОИТ (11 ч 00 мин).

В отделении начат мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) и АД: на ЭКГ-мониторе — асистолия, АД не определяется. Продолжена ИВЛ с применением дыхательного аппарата Savina Drager в режиме «полной» вентиляции IPPV, дыхательный объем — 600 мл (из расчета 8 мл/кг), ${\rm FiO_2} = 100\%$, ${\rm SpO_2} = 36\%$. Продолжен непрямой массаж сердца с частотой 100 компрессий грудной клетки в минуту.

Катетеризирована правая подключичная вена, периферическая вена, установлен назогастральный зонд и уретральный катетер.

Фармакологическое обеспечение реанимационных мероприятий (внутривенное введение):

- адреналина гидрохлорид 0,1%: по 1 мг в центральную вену через каждые 3 минуты трижды, и эндотрахеально однократно 3 мг;
- атропина сульфат 0.1% 3 мг однократно в центральную вену;
 - эуфиллин 2,4% 360 мг;
 - сода-буфер 4,2% 200 мл;
 - кальция хлорид 10% 10 мл.

Выполнена электрическая дефибрилляция: два последовательных разряда энергией по 360 Дж с интервалом времени в 2 минуты, в течение которого продолжалось проведение всего комплекса сердечно-легочной реанимации с оценкой сердечного ритма, внутривенное введение 300 мг амиодарона 5% струйно, затем 600 мг внутривенно капельно.

Сердечная деятельность восстановлена через 15 минут после поступления больного в ОИТ. На ЭКГ-мониторе — трепетание предсердий с частотой сокращений желудочков 133-150 в минуту. Начата инфузия допмина 10 мкг/кг в минуту. АД = 90/48 мм рт.ст., определилось на 17-й минуте пребывания больного в отделении реанимации.

ЭКГ: острое нарушение коронарного кровообращения в отведениях, характеризующих потенциалы задней стенки левого желудочка, подъем сегмента ST во II, III, aVF отведениях — до 4 мм, депрессия ST в грудных отведениях до 10 мм, трепетание предсердий с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 133 в минуту.

Общий анализ крови от 21.12.09: Hb - 157 г/л, эр. - 4,91×10¹²/л, СОЭ - 8 мм/ч, л. - 8,4×10⁹/л, гематокрит (Ht) - 50%, э. -1%, п. - 4%, с. - 44%, лимф. - 45%, мон. - 6%, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) - 0,5, тр. - 148×10⁹/л, время свертывания - 9-10 минут.

Биохимический анализ крови от 21.12.09: общий белок — 84 г/л, калий — 3,64 ммоль/л, натрий — 142,2 ммоль/л, кальций — 0,945 ммоль/л, мочевина — 8,3 ммоль/л, креатинин — 0,071 ммоль/л, билирубин общий — 19,44 мкмоль/л, прямой — 4,86 мкмоль/л, непрямой — 14,58, AcAT — 1,5; AлAT — 1,75, амилаза — 33,2.

Кислотно-щелочное состояние (КЩС) венозной крови: $pH-7,399;\ pCO_2=59,1\$ мм рт.ст.; $BE=+8,8\$ ммоль/л;

SB = 31,5 ммоль/л; pO_2 =43,5 мм рт.ст.; насыщение O_2 = 75,6%; калий — 2,4 ммоль/л; натрий — 149,2 ммоль/л; кальций — 0,417 ммоль/л; осмолярность — 296,0 ммоль/л.

Через 20 минут после поступления в отделение больного консультировали кардиолог, невролог.

Сознание отсутствует. На осмотр, болевые раздражители пациент не реагирует. При пальпации супраорбитальных, тригеминальных, окципитальных точек ответная реакция отсутствует. Ригидности мышц затылка нет. Симптом Кернига отрицательный. Глазные щели D=S. Фотореакция не вызывается, выполнена медикаментозная седация в целях охранительного торможения головного мозга. Сухожильные рефлексы с рук S>D, коленные, ахилловы не вызываются. Патологических стопных знаков нет.

Для поддержания интрацеребрального гомеостаза в постреанимационный период проведена гипотермия до 34° С (холод на крупные сосуды шеи, голову), охранительное торможение головного мозга (натрия оксибутират 70-100 мг/кг, реланиум 0.5%-2.0). С целью терапии отека-набухания головного мозга: L-лизина эсцинат 10 мл дважды; маннитол 30 г (15%-200 мл).

Диагноз: ИБС. Острый Q-инфаркт миокарда заднебоковой стенки левого желудочка (21.12.09; 11.00). Клиническая смерть. Успешная реанимация. Постреанимационная болезнь.

Осложнение: Острая кардиогенная энцефалопатия, менингоцеребральный отек с вовлечением стволовых структур. Диагноз верифицирован по данным ЭКГ (рис. 1).

Через 2,5 часа после госпитализации в ургентном порядке пациент переведен в операционную рентгенэндоваскулярного хирургического отделения для проведения коронарографии (13 ч 30 мин).

Данные коронарографии (контрастирование — везипак-320): тромбоз огибающей ветви левой венечной артерии, субокклюзия 2-й порции правой венечной артерии (рис. 2).

Учитывая полученные результаты, было решено произвести реканализацию огибающей ветви левой венечной артерии. При катетеризации левой венечной артерии проводник удалось провести через участок тромбоза в дистальный отдел ветви тупого края (ВТК). При контрольной ангиографии обнаружено бифуркационное поражение ветви тупого края. Просвет ее восстановлен. На уровне тромбоза установлен стент.

В правой венечной артерии: стент установлен на уровне субокклюзии.

Операция: экстренное стентирование правой венечной артерии (система «стент на баллоне» Sonic BX фирмы Cordis, размером $2,75\times18$ мм), стентирование BTK левой венечной артерии (система «стент на баллоне» Sonic BX фирмы Cordis, размером $3,5\times18$ мм). Время операции 13.50-14.30.

После выполнения операции и восстановления просвета пораженных артерий отмечена положительная динамика на ЭКГ (рис. 3), результат подтвержден данными контрольной коронарографии (рис. 4).

Клинический диагноз: ИБС. Острый Q-инфаркт миокарда задне-боковой стенки левого желудочка (21.12.09; 11.00). Клиническая смерть. Успешная реанимация. Экстренное стентирование правой венечной артерии, стентирование ветви тупого края левой венечной артерии. Постреанимационная болезнь.

Осложнение: Острая кардиогенная энцефалопатия с менингоцеребральным отеком с вовлечением стволовых структур. Синдром децеребрационной ригидности.

интенсивная терапия



Рис. 1. Данные ЭКГ до проведения стентирования

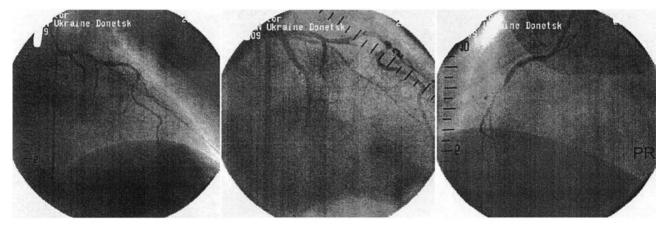


Рис. 2. Данные коронарографии: тромбоз огибающей ветви левой венечной артерии, субокклюзия 2-й порции правой венечной артерии

Больной переведен в отделение кардиохирургической реанимации. Проводится ИВЛ в режиме «полной» вентиляции. $SpO_2 = 98\%$, $FiO_2 = 35\%$. Центральное венозное давление (ЦВД) = 90 мм вод.ст. Гемодинамика поддерживается инфузией допмина в дозировке 8 мкг/кг в минуту. AД = 90/60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) = 75 в минуту.

 ${\rm ЭКГ}$: Ритм синусовый, правильный, ЧСС — 85 в минуту, патологический зубец Q, во II, III, aVF отведениях ST на изолинии, зубец T сглажен. Депрессия ST в отведениях $V_2{\rm -}V_4$ до 1 мм.

КЩС венозной крови: pH — 7,473; pCO $_2$ = 44,1 мм рт.ст.; BE = +7,0 ммоль/л; SB = 30,1 ммоль/л; pO $_2$ = 29,3 мм рт.ст.; насыщение O $_2$ = 53,5%; калий — 3,5 ммоль/л; натрий —

142,0 ммоль/л; кальций — 0,863 ммоль/л; осмолярность — 282,5 ммоль/л.

Вторые сутки

Состояние больного остается крайне тяжелым. На осмотр не реагирует. Отмечается появление корнеальных и конъюнктивальных рефлексов. Глаза открыты, открывает глаза спонтанно, зрачки D=S, анизокории нет, появились зрачковые реакции. Высокий тонус в конечностях, сухожильные рефлексы высокие с рук D>S, с ног D<S, ахилловы — снижены. Двусторонний симптом Бабинского. Сохранена реакция на санацию трахеобронхиального дерева (кашлевой рефлекс). Продолжается ИВЛ в режиме полной вентиляции. Гемодинамика поддерживается инфузией малых доз допмина



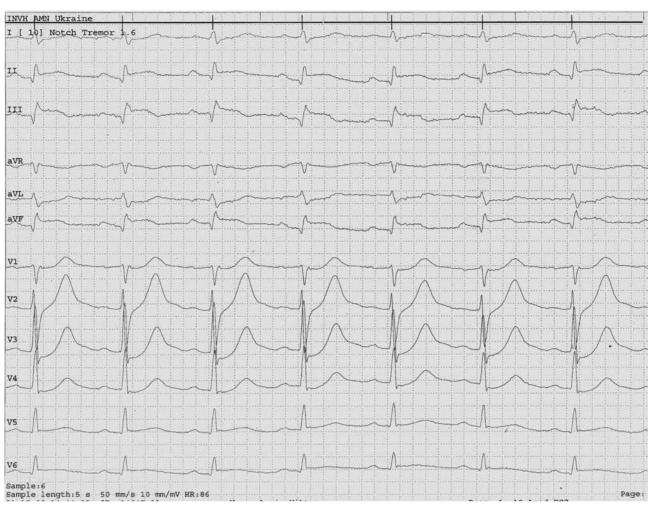


Рис. 3. Данные ЭКГ после экстренного стентирования венечных артерий

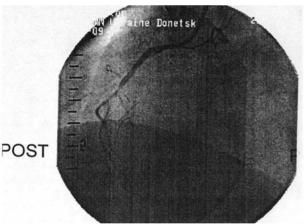


Рис. 4. Данные контрольной коронарографии после экстренного стентирования венечных артерий

5 мкг/кг в минуту. АД = 130/85 мм рт.ст., ЧСС = 90 в минуту, ритм синусовый. Диурез за сутки — 2500 мл.

ЭКГ: ритм синусовый, регулярный, ЧСС — 65 в минуту, элевация ST в отведениях V_5 — V_6 до 0,5 мм с переходом в отрицательный зубец T. Во II, III, aVF отведениях ST на изолинии, зубец T — слабоотрицательный, патологический зубец Q.

Общий анализ крови: Hb - 165 г/л, эр. - 4,95×10¹²/л, COЭ - 2 мм/час, л. - 15,2×10⁹/л, Ht - 50%, п. - 4%, с. - 77%, лимф. - 15, мон. - 4, ЛИИ - 4,5, тр. - 243 Г/л, время свертывания - 7-8 минут.

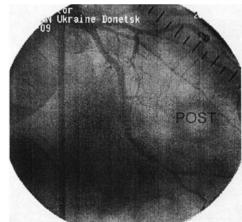
КЩС: pH - 7,443; pCO $_2$ = 36,5 мм рт.ст.; BE = +0.8 ммоль/л; SB = 24,9 ммоль/л; pO $_2$ = 47,1 мм рт.ст.; насыщение O $_2$ = 80,3%; калий - 3,57 ммоль/л; натрий -

135,6 ммоль/л; кальций — 0,440 ммоль/л; осмолярность — 270,8 ммоль/л.

Третьи сутки

Неврологический статус прежний, при пробуждении — психомоторное возбуждение, движения в конечностях. ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции (SIMV), ${\rm SpO}_2=97\%$, ${\rm FiO}_2=21\%$. Поддержки симпатомиметиками нет: АД — 130/85 мм рт.ст., ЧСС — 98 в минуту. Диурез за сутки — 1600 мл. Начато зондовое энтеральное питание (смесь «Берламин Модуляр»).

 $ЭК\Gamma$: синусовый ритм, ЧСС-80 в минуту. Графика QRST по сравнению с предыдущими $ЭК\Gamma$ без отрицательной динамики.



интенсивная терапия

Четвертые сутки

Появилась реакция на болевые раздражители, реакция на осмотр в виде некоординированной двигательной реакции. Энтеральное питание усваивает.

Общий анализ крови: Hb - 161 г/л, эр. - 4,86×10¹²/л, л. — $15,4\times10^9$ /л, Ht — 49%, время свертывания 13-14 минут.

Биохимический анализ крови: общий белок — 87 г/л, калий — 5,67 ммоль/л, натрий — 143,3 ммоль/л, кальций — 1,106 ммоль/л, мочевина — 9,32 ммоль/л, креатинин — 0,123 ммоль/л, билирубин общий — 14,58 мкмоль/л, прямой — 4,86 мкмоль/л, непрямой — 9,72, AcAT — 0,75; АлАТ — 1,25, амилаза — 15,9. ПТИ — 79%, фибриноген — $5.0 \, \Gamma/\pi$.

Общий анализ мочи: относительная удельная плотность — 1021, реакция — щелочная, белок — 0,067 г/л, сахар — нет, лейкоциты — 3—5 в поле зрения, эритроциты свежие — до 50 в поле зрения, эпителий плоский -0-1 в поле зрения.

Седьмые сутки

При пробуждении больной начал фиксировать взгляд на окружающих. Продолжается вспомогательная ИВЛ (SIMV). Ритм сердца синусовый, ЧСС = 78 в минуту, АД — 125/80 мм рт.ст., периодически единичные желудочковые экстрасистолы. Диурез за сутки — 1900 мл. Пациент получает энтеральное питание из расчета 30 ккал/кг в сутки.

Общий анализ крови: Hb - 161 г/л, эр. - 4,83×10¹²/л, л. — 14.7×10^9 /л, Ht — 44%, п. — 2%, с. — 72%, лимф. — 23%, мон. — 4%, ЛИИ — 2.9, тр. — 203×10^9 /л, время свертывания — 8-9 минут.

Биохимический анализ крови: общий белок — 75 г/л, калий -3,39 ммоль/л, натрий -156,7 ммоль/л, кальций — 0,989 ммоль/л, хлориды — 114,2 ммоль/л, мочевина -8,3 ммоль/л, креатинин -0,089 ммоль/л, билирубин общий — 36,45 мкмоль/л, прямой — 9,72 мкмоль/л, непрямой — 26,73 мкмоль/л, AcAT - 0, 5; AлAT - 0,75, амилаза -21,0.

КЩС: pH - 7.5; $pCO_2 = 35.0$ мм pt.ct.; BE =+3,8 ммоль/л; SB = 27,6 ммоль/л; pO₂ = 40,7 мм рт.ст.; насыщение $O_2 = 68,3\%$.

Девятые сутки

Ритм сердца синусовый, ЧСС = 72 в минуту, АД — 120/75 мм рт.ст., периодически — пароксизмы наджелудочковой тахикардии, экстрасистолы.

Неврологический статус: степень угнетения сознания — кома II, продолжается медикаментозная седация. При осмотре — гиперкинезы в виде поворотов головы то в одну, то в другую сторону.

Выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга.

Заключение: объемной патологии в головном мозге на момент исследования не выявлено. КТ-признаки агенезии мозолистого тела и прозрачной перегородки. Умеренное расширение желудочков головного мозга, цистерн. Левосторонний сфеноидит, гайморит. Двусторонний этмоидит.

Тринадцатые сутки

Больному проводится вспомогательная ИВЛ, переведен в режим СРАР, $SpO_2 = 94\%$, $FiO_2 = 21\%$. Диурез за сут- κ и — $1300 \, \text{мл}$.

Пятнадцатые сутки

Больной экстубирован после санации трахеобронхиального дерева. Дыхание спонтанное с частотой дыхательных движений (ЧДД) = 26 в минуту, $SpO_2 = 94\%$. Гемодинамика стабильная.

Общий анализ крови: Hb - 153 г/л, эр. $-4,62 \times 10^{12}$ /л, л. — 15.3×10^9 /л, Ht — 47%, п. — 4%, с. — 51%, лимф. — 36%, мон. — 9%, ЛИИ — 1,3, тр. — 247×10^9 /л, время свертывания — 17-18 минут.

Биохимический анализ крови: общий белок — 88 г/л, калий — 4,71 ммоль/л, натрий —153,2 ммоль/л, кальций — 1,019 ммоль/л, мочевина — 13,3 ммоль/л, креатинин — 0,159 ммоль/л, билирубин общий — 17,01 мкмоль/л, прямой -4,86 мкмоль/л, непрямой -12,15 мкмоль/л, AcAT - 0,25; AлAT - 2,0, амилаза -35,4.

КЩС: pH - 7,411; $pCO_2 = 41,4$ мм pт.ст.; BE =+0.9 ммоль/л; SB = 25.0 ммоль/л; pO₂ = 46.9 мм рт.ст.; насыщение $O_2 = 77,5\%$; калий — 3,13 ммоль/л; натрий — 153,3 ммоль/л; кальций — 0,705 ммоль/л; осмолярность — 303,6 ммоль/л.

Шестнадцатые сутки

Уровень сознания — глубокий сопор. Больной контакту недоступен, обращенную к нему речь не воспринимает. Спонтанно открывает глаза, зрачки D=S. Продолжается зондовое энтеральное питание.

Семнадцатые сутки

Пациент пытается следить взглядом за окружающими, пытается фиксировать взгляд, реагирует на манипуляции двигательным возбуждением. Дыхание спонтанное, $\rm ЧДД - 22-24$ в минуту, $\rm SpO_2 = 98\%$. Переведен на самостоятельное питание.

Девятнадцатые сутки

Больной начал реагировать на обращенную к нему речь, выполнять простейшие инструкции (показывает язык).

Общий анализ крови: Hb — 157 г/л, эр. — $4,64 \times 10^{12}$ /л, $CO\Theta - 43$ мм/ч, л. $-11,5 \times 10^9$ /л, Ht - 50%, п. -5%, с. -65%, лимф. - 21%, мон. - 8%, ЛИИ - 1,3, тр. - 174×10^{12} /л, время свертывания — 7—8 минут.

Биохимический анализ крови: общий белок — 80 г/л, калий — 4,52 ммоль/л, натрий — 141,1 ммоль/л, кальций — 1,133 ммоль/л, мочевина — 11,6 ммоль/л, креатинин — 0,159 ммоль/л, билирубин общий — 1944 мкмоль/л, прямой — 4,86 мкмоль/л, непрямой — 14,58 мкмоль/л, AcAT - 0,25; AлAT - 1,0, амилаза - 32,7.

Двадцать первые сутки

Переведен в отделение общей реанимации, находится в сознании, но речевому контакту не доступен. Инструкции не выполняет.

Двадцать пятые сутки

Больной начал частично выполнять инструкции (открывать рот, показывать язык по просьбе), переворачивается с боку на спину. Зрачки одинаковы. Стробизма нет. Активные движения в конечностях. Рефлексы с рук невысокие, коленные — высокие, D=S. Менингеальных знаков нет.

Тридцатые — сорок первые сутки

Положительная динамика в неврологическом и соматическом статусе. Пациент в сознании, доступен речевому





Рис. 5. Больной перед выпиской из ОИТ

контакту. Ориентирован в личности, месте. Дыхание самостоятельное, ЧДД — 16 в минуту, при аускультации дыхание везикулярное с обеих сторон. Деятельность сердца ритмичная: A I = 100/60 мм рт.ст., YCC = 60 в минуту. Диурез — до 2 л за сутки.

Общий анализ крови: Hb - 133 г/л, эр. - 4,06×10¹²/л, $CO\Theta - 6 \text{ MM/H}, \pi. - 7.3 \times 10^9 / \pi, \text{ Ht} - 39\%, 9. - 1\%, \pi. - 4\%,$ с. — 49%, лимф. — 40%, мон. — 6%, ЛИИ — 0,6, тр. — 246×10^9 /л, время свертывания — 11–12 минут.

Биохимический анализ крови: общий белок — 75 г/л, калий — 4,59 ммоль/л, натрий — 135,6 ммоль/л, кальций — 1,062 ммоль/л, осмолярность — 270,6, мочевина — 5,4 ммоль/л, креатинин — 0,053 ммоль/л, билирубин общий — 12,15 мкмоль/л, прямой — 4,86 мкмоль/л, непрямой — 7, 29 мкмоль/л, AcAT = 0.5; AлAT = 1.0, амилаза – 24,4. Коагулограмма: ПТИ — 75%, фибриноген — 5,0 г/л.

Общий анализ мочи: относительная удельная плотность — 1020, реакция — щелочная, белок — 0,488 г/л, сахар — нет, лейкоциты — 1-2 в поле зрения, эритроциты свежие — 1/4 в поле зрения, эпителий плоский 0-1 в поле зрения.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 60 в минуту, PQ = 0.18с, зубец Q в отведениях II, III, aVF, отрицательный зубец Т в отведениях II, III, aVF, $V_5 - V_6$.

Сорок вторые сутки

Пациент выписан из отделения общей реанимации в неврологическое отделение в целях дальнейшей реабилитации (рис. 5).

Диагноз при выписке: ИБС: атеросклеротический и постинфарктный (острый Q-инфаркт миокарда заднебоковой стенки левого желудочка 21.12.09; 11.00) кардиосклероз.

Осложнения: Клиническая смерть. Эффективная реанимация. Постреанимационная болезнь. Постгипоксическая энцефалопатия.

Проведено хирургическое лечение: ургентная коронаровентрикулография, стентирование правой венечной артерии, стентирование ветви тупого края левой венечной артерии (21.12.09; 13.50-14.30).

И в заключение отметим, что современные возможности реаниматологии, анестезиологии, интенсивной терапии, инвазивной кардиохирургии при внезапной кардиальной смерти позволяют в состав реанимационных мероприятий включать не только стандартный комплекс

сердечно-легочно-церебральной реанимации, но и хирургические методы этиотропного лечения кардиальной патологии, прогрессирование которой и привело к развитию внезапной кардиальной смерти. В будущем можно надеяться на существенное повышение выживаемости таких пациентов.

Литература

- 1. Раптова серцева смерть: детермінанти розвитку механізми формування та можливості профілактики / В.А. Бобров, О.І.Білоножко, А.П. Степаненко, О.В.Бобров // 2003. — №5 (37), IX/X. - C. 37-40.
- 2. Раптова серцева смерть, визначення, фактори ризику, предиктори і механізми розвитку, алгоритм реанімації / В.О. Бобров, А.І. Тріщинський, І.П. Шлапак та ін. // Біль, знеболення й інтенсивна терапія. — 1999. — № 1 (6). — С. 64—79.
- 3. Дзяк Г.В. Доказательная медицина в кардиологии: от клинических исследований к внедрению в практику // Здоров'я України. — 2008. — №3 (184), лютий. — С. 20–21.
- 4. Дзяк Г.В. Медицина XXI века: новые подходы кдиагностике и лечению // Здоров'я України. — 2008. — №3 (184), лютий. -C. 20-21.
- 5. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // Архив патологии. — 2005. — №3. — С. 8—11.
- 6. Нозологический профиль и клинико-морфологические сопоставления при внезапной сердечной смерти / В.Л. Коваленко, И.Л. Старикова. — http://csc.ac.ru.
- 7. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. — Днепропетровск, 2008.
- 8. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация: Новые рекомендации Европейского Совета по реанимации 2005 г. и нерешенные проблемы реаниматологии на Украине // Медицина неотложных состояний. -2006. — №4. — C. 17-22.
- 9. Усенко Л.В., Царев А.В. Сердечно-легочная и церебральная реанимация. — Днепропетровск, 2008.
- 10. American Heart Association in collaboration with the International Liason Committee on Resuscitation (ILCOR). International Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care - A Consensus on Science // Resuscitation. — 2000. — Vol. 46. — P. 103—252.
- 11. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // Circulation. 2005. — Vol. 112, 24 Supplement. — P. 13.
- 12. Sudden cardiac death: prevalence, mechanisms, and approaches to diagnosis and management/ M. Akhtar, R.J. Myerburg, J.N. Ruskin. — USA: Williams & Wilkins, 1994.
- 13. Lesh M.D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death / H.V. Barron // J. Am. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27 (5). — P. 1053—1060.
- 14. Blackwell T.H., Kaufman J.S. Response time effectiveness: comparison of response time and survival in an urban emergency medical services system // Acad. Emerg. Med. — 2002. — Vol. 9. — P. 288—295.
- 15. Braunwald J. Heart disease 5th edition, 2 volumes with edition. -2004. -P. 578.
- 16. European Resuscitation Council guidelines 2005 // Resuscitation. -2005. - Vol. 67. - S1-189.
- 17. International Liaison Committee on Resuscitation. Consensus on Science and Treatment Recommendations // Resuscitation. 2005. — Vol. 67. — P. 1–341.
- 18. Kaplan R.C. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction R.C. Kaplan, S.R. Heckbert, C.D. Furberg, B.M. Pstay // J.Clin.Epidemol. — 2002. — Vol. 55 (7). — P. 654–664.
- 19. Laurent S. On behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // Eur. Heart J. -2006. - Vol. 27. -P. 2588-2605.
- 20. Roppolo L.P., Pepe P.E., Cimon N. et al. Modifiedcardiopulmonary resuscitation (CPR) instruction protocols for emergency medical dispatchers: rationale and recommendations // Resuscitation. -2005. - Vol. 65. - P. 203-210.

В.М. Мельник, О.О. Бугай, В.Л. Головченко, Головний військово-медичний клінічний центр «КГВКГ», м. Київ

Досвід використання препарату лактопротеїн-С у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ»

найомлячись із сучасною доступною літературою, лікарі Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» звернули увагу на новий колоїднокристалоїдний препарат виробництва компанії ВАТ «Біофарма». Останнім часом з'являються нові лікарські форми, що поєднують в собі декілька напрямів корекції патологічних процесів, які відбуваються в організмі при критичних станах (шоці), травмі, оперативному втручанні та проведенні хіміотерапії онкологічним хворим. Одним із таких лікарських препаратів, що нас особливо зацікавив, є білково-сольовий інфузійний розчин лактопротеїн-С. Лактопротеїн-С виявляє протишокову і дезінтоксикаційну дію, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу, при повторних вливаннях зумовлює нормалізацію білкового обміну. Основними фармакологічно активними речовинами препарату ϵ альбумін, сорбітол і натрію лактат.

Альбумін — плазмозамінний засіб, який поповнює дефіцит білкового обміну і підвищує його резерви. Він має високу онкотичну активність і підтримує онкотичний тиск крові, швидко підвищує рівень артеріального тиску, що визначає його гемодинамічні властивості, сприяє утриманню рідини у кровоносному руслі.

Сорбітол — це шестиатомний спирт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається у загальний метаболізм: значна його частина утилізується в печінці і накопичується у вигляді глікогену. У печінці сорбітол спочатку перетворюється на фруктозу, яка у подальшому перетворюється на глікоген. Частина сорбітолу використовується організмом для термінових енергетичних потреб, інша — депонується у вигляді глікогену. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегатну дію і таким чином покращує мікроциркуляцію та перфузію тканин.

Натрію лактат відноситься до лужних засобів уповільненої дії. При введенні в судинне русло із натрію лактату вивільняються натрій, вуглекислота і вода, які утворюють бікарбонат натрію і тим самим збільшують лужний резерв крові. Корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату відбувається повільно (по мірі включення натрію лактату в обмін речовин), тому не виникає різких коливань рН.

Метою нашого дослідження було визначити ефективність і переносимість лактопротеїну-С при використанні його в якості компоненту інфузійної терапії у хворих, що потрапляли у відділення в критичних станах та після оперативних втручань на органах черевної порожнини і грудної клітки, а також пацієнтів, які отримували цитостатичне лікування за програмою, затвердженою МОЗ України. Для пацієнтів у ранній післяопераційний період були характерні виражені зміни гомеостазу катаболічного характеру: гіпопротеїнемія, гіперкоагуляція, зменшення об'єму циркулюючої крові, зсув рН, частіше у бік субкомпенсованого ацидозу, зменшення добового діурезу, зміни біохімічних показників (підвищення рівнів загального білірубіну, креатиніну), дихальна та серцево-судинна недостатність різного ступеня.

Відбір пацієнтів для лікування лактопротеїном-С здійснювали випадково, у дослідження включали хворих, як після ургентних операцій, так і після планових хірургічних втручаннь. Спеціальних критеріїв відбору не було, препарат призначали всім пацієнтам із показаннями до застосування його компонентів. Враховували результати обстеження і динамічні показники функцій життєво важливих органів і систем — серцево-судинної, дихальної, сечовидільної, функціонального стану печінки та нирок. Лактопротеїн-С вводили внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 50-70 крапель за хвилину по 200-400 мл (3,5-7,0 мл/кг маси тіла) щоденно протягом 5-7 днів з першого дня проведення інфузійної терапії. У деяких пацієнтів, що перенесли операції з видалення пухлин та яким була призначена післяопераційна хіміотерапія, з огляду на ефективність проведення лікування та нормалізацію динамічних показників і загального стану організму введення лактопротеїну-С подовжували до 10 днів.

Під час лікування з використанням лактопротеїну-С призначалася супутня терапія (інфузія глюкозо-сольових розчинів, антибіотикотерапія, антикоагулянтна терапія тощо), спрямована на лікування основного захворювання та його ускладнень, а також супутніх захворювань.

3 метою виявлення можливих видоспецифічних ефектів та оцінки загального впливу препарату на організм пацієнта виконували клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові в динаміці. Забір матеріалів для контролю лабораторних показників здійснювався відповідно до регламенту, встановленого протоколами операцій та післяопераційного періоду, а також у разі наявності особливих на це показань. У кожного хворого оцінювали загальний аналіз крові, біохімічні показники функціонального стану печінки, рівень глюкози у крові, загальний аналіз сечі. Враховували також об'єктивний стан хворих, їх скарги та самопочуття.

Під спостереженням перебували 52 пацієнта. Середній їх вік становив 57,2±11,3 року. Серед них 44 хворих мали супутню патологію: захворювання серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба), печінки та жовчовивідних шляхів (гепатит, гепатоз, цироз, жовчнокам'яна хвороба), нирок (хронічна ниркова недостатність І—ІІІ ст.). Об'єктивний стан пацієнтів оцінювали за показниками аксилярної температури, частоти скорочень серця, артеріального тиску, за станом шкіри та слизових оболонок, за даними аускультації серця та легень. Враховувалися результати лабораторних досліджень — визначали рівень білірубіну у крові, протромбіновий індекс, кількість тромбоцитів, рівні у крові креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), натрію, калію, білків, а також показники газів у крові.

Ефективність лактопротеїну-С оцінювали на підставі динаміки показників функціонального стану печінки, позитивної динаміки результатів інших лабораторних досліджень, зменшення суб'єктивних скарг хворих. Нормалізацію показників гемодинаміки визначали з урахуванням ступеня розвитку периферичних набряків, що могли виникати при проведенні інфузійної терапії в результаті так званого еспандерного ефекту.

Переносимість лактопротеїну-С оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів та відчуттів пацієнта у процесі лікування. Враховували також можливість розвитку місцевих алергічних реакцій і непереносимості пацієнтом одного з компонентів препарату.

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити, що фізичні дані — артеріальний тиск, частота скорочень серця, колір та стан шкіри та слизових оболонок, показники аускультативного обстеження легень та серця — протягом інфузійної терапії із застосуванням лактопротеїну-С змінювалися відповідно до змін, характерних при швидкій нормалізації функцій організму. Негативних впливів на основне захворювання під час проведення інфузійної терапії препаратом лактопротеїн-С не відмічалося. Спостерігалися позитивна динаміка змін гемодинамічних показників, підвищення артеріального тиску та нормалізація білкового обміну. Слід відмітити також відсутність розвитку периферичних набряків.

Аналіз лабораторних досліджень показав, що рівні загального білірубіну, АсАТ, АлАТ, альбуміну та креатиніну після лікування лактопротеїном із сорбітолом нормалізувалися швидше, ніж у пацієнтів, які не отримували лактопротеїн-С. У динаміці інших лабораторних показників суттєвих відмінностей виявлено не було, що свідчить про селективну дію компонентів препарату.

У двох пацієнтів, яким проводили лікування лактопротеїном-С, спостерігалася гіпертермічна реакція, яка легко купувалася за допомогою введення антипіретиків та припинення подальшої інфузії препарату.

Під час лікування ми встановили оптимальний режим використання лактопротеїну-С у хірургії, онкохірургії, інтенсивній терапії: внутрішньовенне введення 200—400 мл з першої доби перебування у відділенні. Застосування лактопротеїну-С можна у разі необхідності подовжити до 10 діб перебування хворого у стаціонарі. Тривалість призначення залежить від патології та від очікуваного результату. При проведенні дезінтоксикаційної та інфузійної терапії онкологічних хворих, що перенесли хіміотерапію, тривалість застосування препарату — найдовша (до 10 діб).

Отже, введення розчину лактопротеїну-С дозволяє на патогенетичному рівні коректно впливати на перебіг післяопераційного періоду, а також нейтралізувати негативні впливи цитостатичної терапії, тим самим — покращити якість життя пацієнтів, що в результаті зумовлює суттєве зменшення тривалості перебування їх у стаціонарі. Введення лактопротеїну-С коригує гемодинамічні показники, виводить пацієнтів із шокового стану і дозволяє провести адекватну малооб'ємну інфузійну терапію без перевантаження гемодинамічного русла.

Список літератури знаходиться в редакції.

ВСІ ПЕРЕВАГИ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ В ОДНОМУ ПРЕПАРАТІ

КОМБІНОВАНИЙ КОЛОЇДНО-КРИСТАЛОЇДНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ:

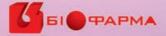
- **Б**ІЛКОВОГО
- **Б** КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО
- ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНІВ
 БЕЗ ОБ'ЄМНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕНЬ

ЛАКТОПРОТЕЇН-С

(розчин для інфузій)

- ШВИДКО ПІДВИЩУЄ ОНКОТИЧНИЙ ТИСК
- покращує мікроциркуляцію та перфузію
- здійснює дезінтоксикаційну дію
- попереджує розвиток поліорганної недостатності
- володіє вираженим осмодіуретичним ефектом
- не викликає різких змін рН





Україна, 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9 тел. 529-21-93; www.biofarma.kiev.ua

P.c. Nº464/09-300200000 or 13.01.09

С.В. Зайков.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Аллергический ринит: диагностика и лечение

роблема диагностики и лечения аллергического ринита (AP) до сих пор остается актуальной в аллергологии и ринологии. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении этого заболевания, отмечается дальнейшее увеличение его распространенности (от 10–20% до 30–40% в различных странах мира), утяжеление клинического течения, последующее развитие бронхиальной астмы (у 50% пациентов), поражения ЛОРорганов, глаз, кожи, существенное снижение качества жизни пациентов, в том числе показателей работоспособности, способности к обучению и отдыху.

Определение и классификация

В настоящее время АР определяют как интермиттирующее или постоянное воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, обусловленное действием аллергенов, которое характеризуется заложенностью, зудом в носу, наличием выделений, чиханьем и нередко аносмией (может быть только нескольких симптомов). АР классифицируется в зависимости от характера течения (интермиттирующий или персистирующий) и тяжести его симптомов. В отечественном Протоколе оказания медицинской помощи больным АР интермиттирующий АР предлагается также именовать сезонным (при поллинозе), а персистирующий — круглогодичным. Сезонный АР (САР) может быть пыльцевой или грибковой этиологии, а круглогодичный АР (КАР) — бытовой, эпидермальной, пищевой, профессиональной природы. Основной упор при разграничении интермиттирующего и персистирующего АР делается на частоту симптомов (<4 дней в неделю или <4 недель в году и >4 дней в неделю или >4 недель в году соответственно).

По степени тяжести выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое, а также неосложненное и осложненное течение заболевания. Легкое течение AP характеризуется отсутствием явного влияния на общее состояние, трудоспособность или отдых больных. Прием лекарственных средств в этом случае носит эпизодический характер. AP среднетяжелого течения отличается тем, что симптомы заболевания исчезают или минимизируются, качество жизни нормализуется при использовании соответствующих лекарственных средств, однако симптомы ринита

уже препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента. При тяжелом течении AP использование лекарственных средств не устраняет клинические проявления (или влияет на них в незначительной мере) и существенно не улучшает качество жизни больных, возможно также присоединение осложнений (полисенсибилизация, неспецифическая гиперреактивность, бронхиальная астма, риносинусит, полипоз носа, конъюнктивит, средний отит, экзема). На тяжесть симптомов AP могут оказывать влияние и циркадные (суточные) ритмы: большинство пациентов с AP отмечают усиление симптомов в утренние часы, что, возможно, связано с увеличением в организме уровня гистамина и других провоспалительных медиаторов.

Этиология и патогенез

Развитие КАР связано с гиперчувствительностью к аллергенам домашней и библиотечной пыли, клещам домашней пыли, эпидермису и экскрементам животных или птиц, аэроаллергенам насекомых (тараканы, комары, муравьи, моль, мотыль и пр.), аллергенам плесневых и дрожжевых грибов, реже — к профессиональным (в том числе химическим) аллергенам, пищевым продуктам, лекарственным средствам. САР является клиническим проявлением сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, а также аллергенам плесневых и дрожжевых грибов.

Как известно, АР относится к группе атопических заболеваний. В их основе лежит IgE-зависимый (немедленный) тип аллергической реакции. При контакте с аллергеном у предрасположенных к развитию аллергических заболеваний пациентов развивается сенсибилизация, сопровождающаяся гиперпродукцией В-лимфоцитами специфических IgE-антител (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов. Такой ответ иммунной системы на аллерген является генетически обусловленным. При повторном контакте с аллергеном в организме происходит его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах тучных клеток и базофилов. Последующий за этим запуск активирующих сигналов приводит к деградации клеток-мишеней, высвобождению гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбоцитактивирующего фактора и развитию аллергического



воспаления, что сопровождается гиперсекрецией слизи и отеком слизистой оболочки полости носа. К особенностям патогенеза АР помимо эозинофильного воспаления в слизистой оболочке носа, повышенной экспрессии эндотелиальных и эпителиальных молекул адгезии, пролукции соответствующих цитокинов и хемокинов следует отнести избирательную активацию и повышенную продолжительность жизни эозинофилов, обусловленную дополнительной выработкой этими клетками крови таких цитокинов, как IL-5, GM-CSE. Это, в свою очередь, ведет к усиленному инфильтрированию слизистой оболочки тучными клетками, базофилами, эозинофилами. Ранняя фаза аллергической реакции развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена, однако через 4-6 часов у 1/2 больных наблюдается поздняя фаза аллергического воспаления. Именно Т-лимфопиты (преимущественно Th2-типа) принимают участие в поздней фазе патогенеза АР. На этом измененном фоне последующее поступление аллергена в организм вызывает все более выраженные клинические явления. Такое воспаление после однократного воздействия аллергена может продолжаться несколько дней. При АР выявляются гипер- и метаплазия эпителия, утолщение базальной мембраны, инфильтрация лимфоцитами, эозинофилами, моноцитами, гистиоцитами, фибробластами, повышенное количество тучных клеток. При прогрессировании АР может развиться полипоз носа.

Клиника

Клинические проявления AP характеризуются 4 основными симптомами, которые могут наблюдаться в любом сочетании:

- зуд в полости носа;
- приступообразное чиханье;
- обильные водянистые выделения из носа (ринорея);
- заложенность носа.

Симптомы АР могут либо появляться эпизодически лишь в условиях тесного контакта с причинно-значимыми аллергенами, в определенный сезон года, либо сохраняться в течение всего года с периодическим ухудшением состояния пациента при воздействии большой концентрации аллергена, различных пусковых (триггерных) факторов, обострении респираторных заболеваний. Несмотря на преимущественно круглогодичный характер симптомов, пациенты с КАР могут указывать на ухудшение состояния в определенный сезон, что связано с активизацией размножения клешей домашней пыли, спорообразованием грибов или наличием сопутствующей пыльцевой сенсибилизации. У пациентов с САР обострение заболевания носит четко выраженный сезонный характер и отмечается в весенне-летние и летне-осенние месяцы года.

При длительном течении AP у пациентов могут появляться и другие симптомы: снижение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, головная боль, проявления конъюнктивита, ощущение распирания и боль в придаточных пазухах носа, ухе, снижение слуха, изменение голоса, явления дерматита в области крыльев носа, частые фаринголарингиты, снижение внимания и работоспособности, слабость, раздражительность, бессонница.

Классические симптомы AP, которые могут быть выявлены при осмотре, включают: затрудненное носовое дыхание, приоткрытый рот, отечность в области лица,

«темные круги» вокруг глаз (возникшие из-за стаза в периорбитальных венах в результате постоянно нарушенного носового дыхания), чиханье, дерматит в области крыльев носа, ринорею. В случае присоединения вторичной инфекции насморк может приобретать слизисто-гнойный характер, больные могут потирать ладонью кончик носа, что получило название «аллергический салют». При АР с сопутствующим конъюнктивитом отмечаются признаки «аллергических очков», отечность и гиперемия конъюнктив, слезотечение, гиперемия кожи вокруг глаз, а при более тяжелом течении заболевания — отек век, лица, темные круги под глазами.

Существуют определенные особенности клинического течения АР у детей. Так, у детей дошкольного возраста риносинусит обычно протекает стерто, без приступов чихания и обильных вылелений из носа, но может отмечаться щекотание в носу, затруднение носового дыхания из-за отека носовых раковин. У детей школьного возраста хронический аллергический синусит протекает так же, как и у взрослых. Присоединение вторичной инфекции меняет классические симптомы аллергического риносинусита, затрудняет установление диагноза. У детей он часто сочетается с аденоидами, которые нарушают вентиляцию околоносовых пазух, отток секрета из носовой полости, что способствует вторичному инфицированию синусов. Аллергические проявления в области гортани встречаются у 10-20% детей с АР. Такие симптомы могут затрагивать все отделы гортани, но наиболее уязвимыми становятся ткани подскладочного пространства под голосовыми связками. Такой подскладочный ларингит у детей раннего возраста проявляется значительным отеком, что может привести к стенозу гортани и развитию крупа.

Диагностика

Схема обследования пациента с AP включает сбор аллергологического анамнеза, физическое обследование пациента, проведение специфических кожных, провокационных и лабораторных тестов с аллергенами, а также другие лабораторные и инструментальные методы исследования. В таблице 1 приведен перечень обязательных и дополнительных методов диагностики AP, рекомендованных в нашей стране.

Правильно собранный аллергологический анамнез позволяет не только выявить АР, но и достаточно точно

Таблица 1. Методы диагностики аллергического ринита, рекомендованные в Украине

| рекомендованные в Украине | | | |
|--|--|--|--|
| Обязательные методы | Дополнительные методы | | |
| Уточнение жалоб и сбор анамнеза (сезонность, ухудшение состояния в сухую погоду, вне помещения, круглогодичность симптомов, ухудшение состояния в помещении, отягощенная наследственность по аллергии и пр.) | Цитологическое исследование мазка-отпечатка слизистой оболочки носа (выявление гиперэозинофилии) | | |
| Осмотр аллерголога (исключение случаев неаллергических ринитов) | Углубленное кожное тестирование (прик-тест с «виновными» моноаллергенами), а при невозможности его проведения — определение специфического IgE | | |
| Кожное тестирование (прик-тест) с микст-аллергенами | Провокационные тесты с аллергенами с использованием риноманометрии | | |
| Осмотр отоларинголога (исключение случаев неаллергической ЛОР-патологии) | Бактериологическое исследование материала со слизистой оболочки носа | | |
| Рентгенологическое исследование носа и околоносовых пазух | Эндоскопическое обследование полости носа | | |

аллергология

определить «виновные» в его развитии аллергены или их группу. Так, если у больного отмечаются круглогодичные симптомы ринита, чаще проявляющиеся в ночное время суток, при уборке помещения, наличии в нем пылесборников (ковров, штор, мягкой мебели, игрушек, книг), то можно предположить наличие у больного аддергии к домашней и библиотечной пыли. При таком характере сенсибилизации состояние пациента может улучшиться при пребывании в больнице, выходе на улицу. Если же симптомы болезни возникают в одни и те же временные периоды года (весенние, летне-осенние месяцы), то следует предположить наличие САР. При подобной форме АР заболевание носит достаточно четкий сезонный характер с появлением симптомов в одно и то же время года, что связано с пылением растений и спорообразованием у грибов. При развитии гиперчувствительности к пыльцевым аллергенам в периол пыления растений пациентов часто беспокоят симптомы обострения АР, бронхиальной астмы, признаки системных реакций на пыльцевые аллергены (утомляемость, отсутствие аппетита, депрессия, приступы мигрени и пр.). Состояние пациентов обычно ухудшается при выходе из помещения на улицу, в сухую ветреную погоду, при выезде на природу; улучшается — при смене места проживания, влажной погоде, пребывании в закрытом помещении. Кроме того, состояние больных с сезонным АР может ухудшаться при употреблении ряда пишевых продуктов, обладающих перекрестными антигенными свойствами с пыльцой растений, использовании косметических и лекарственных средств на основе экстрактов растений, продуктов пчелиной пыльцы и пр.

При грибковой сенсибилизации симптомы АР могут отмечаться в течение теплого периода года, но все же чаще обострения развиваются в весенний (март-апрель) и осенний (сентябрь) сезоны наиболее активного спорообразования грибковых микроорганизмов. Как правило, ухудшение состояния происходит в сухую погоду при повышенной концентрации грибковых аллергенов в воздухе, а также при контакте с прелым сеном и травой, пребывании в сырых, плохо проветриваемых помещениях, при употреблении пищевых продуктов, подвергшихся ферментации (пиво, квас, шампанское, дрожжевое тесто, сыры). Если же симптомы АР регулярно развиваются после контакта с животными или насекомыми, следует предположить эпидермальную или инсектную аллергию. Для сенсибилизации к эпидермальным аллергенам характерен также медленный положительный эффект их элиминации. Симптомы АР, развивающиеся у лиц, которые контактируют на рабочем месте с химическими веществами, и исчезающие в выходные дни, во время отпуска, дают основание предположить профессиональный АР. При анализе данных анамнеза следует также иметь в виду, что клинические проявления гиперчувствительности к клещевым аллергенам также могут носить сезонный характер (весна и осень), что связано с периодами активного размножения клещей домашней пыли. При сочетанной клешевой и пыльцевой сенсибилизации проявления АР будут носить круглогодичный характер с сезонным ухудшением состояния больного.

Кроме того, в анамнезе у больных AP можно выявить указания на дебют заболевания в молодом возрасте (в детстве или до 30—40 лет), данные об отягощенном личном и семейном аллергологическом анамнезе, об эффективном применении противоаллергической терапии и т.д.

Специфическую аллергологическую диагностику, т.е. определение спектра причинно-значимых аллергенов при АР, возможно провести с помощью различных тестов in vivo и in vitro с аллергенами. К диагностическим тестам in vivo, прежде всего, относят кожное тестирование с различными аллергенами. Показанием к проведению кожных тестов являются данные анамнеза, которые указывают на роль тех или иных аллергенов в развитии АР. Противопоказаниями для проведения кожного тестирования с аллергенами являются: обострение АР или сопутствующих ему аллергических заболеваний; анафилактический шок в анамнезе; острые инфекции или обострения хронических инфекционных и воспалительных заболеваний; туберкулез и аутоиммунные заболевания в стадии обострения; генерализованные поражения кожи; нервные и психические заболевания в период обострения; злокачественные новообразования, болезни сердца, печени, почек, системы крови в стадии декомпенсации; беременность и период кормления грудью. Ограничено также проведение кожных тестов с аллергенами у детей раннего возраста. Временным противопоказанием для тестирования является прием антигистаминных (на 5 суток) и глюкокортикостероидных (на 10 суток)

Основным методом кожного тестирования в аллергологии в последние годы стал тест уколом, или прик-тест (англ. prick — укол). Прик-тест является наиболее технологичным, унифицированным среди всех кожных проб, практически исключает возможность возникновения неспецифических реакций за счет раздражения кожи, реакции ее сосудов. Среди кожных тестов тест уколом является наиболее экономичным и безопасным, поскольку при его проведении расходуется меньшее количество аллергенов. В сравнении со скарификационным тестом он также является значительно более высокочувствительным (до 100%) и специфичным (до 90%). К его преимуществам относятся большая эстетичность, меньшая болезненность, что особенно важно при обследовании детей. Для выполнения прик-тестов используют специальные прик-ланцеты, отдельные для каждого теста. Оценку результатов приктестов проводят через 20 минут путем измерения размеров волдыря. Положительной считается проба при размере волдыря от 3 мм. Положительные результаты кожных проб свидетельствуют о наличии сенсибилизации организма к соответствующим аллергенам, но это иногда может не совпадать с клиническими проявлениями заболевания, поскольку возможна латентная сенсибилизация без клинических симптомов АР. Поэтому делать определенные выводы после кожного тестирования можно лишь при совпадении его результатов с данными аллергологического анамнеза. Кроме того, информативность кожных тестов зависит от многих факторов, в связи с чем возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты кожного тестирования.

Аллергометрическое кожное титрование (тестирование с разными разведениями аллергена) применяют для выявления индивидуальной чувствительности пациента и решения вопроса о начальной дозе аллергена при проведении специфической иммунотерапии аллергенами, о чем речь пойдет ниже.

Для диагностики AP применяют также провокационный назальный тест с аллергенами. В один носовой ход закапывают 1 каплю тест-контрольной жидкости. При отсутствии какой-либо реакции в другой носовой



ход последовательно закапывают по 1 капле аллергена в десятикратном разведении (1:100, 1:10), затем цельный аллерген. Интервал между закапыванием аллергена в более высокой концентрации должен составлять не менее 20—30 минут. Увеличение концентрации аллергена производится только при отсутствии реакции на предыдущее разведение. Тест считается положительным при появлении симптомов ринита (чиханье, зуд в носу, насморк). Проявления ринита также можно зафиксировать при проведении передней риноскопии.

Лабораторные методы специфической аллергодиагностики или тесты *in vitro* применяются в следующих ситуациях:

- у детей раннего возраста;
- у пациентов с высокой степенью сенсибилизации к аллергенам;
- при непрерывно рецидивирующем течении АР и сопутствующей ему аллергопатологии;
- в случае невозможности отмены противоаллергических препаратов;
- при множественной сенсибилизации к аллергенам, когда нет возможности провести тестирование *in vivo* сразу со всеми предполагаемыми аллергенами в короткие сроки;
- при ложноположительных или ложноотрицательных результатах кожных проб;
 - при уртикарном дермографизме.

К преимуществам лабораторных методов диагностики с аллергенами относятся: полная безопасность для больного АР, достаточно высокая информативность, возможность дистанционного обследования пациента, необходимость малого количества крови для исследования. Недостатки: как правило, высокая стоимость исследований, необходимость наличия современной хорошо оснащенной лаборатории, оборудования, квалифицированного персонала, в связи с чем рутинное их использование в Украине в настоящее время затруднено. Поскольку в основе развития АР лежит IgE-зависимый (немедленный) тип аллергической реакции, для выявления причиннозначимых аллергенов используют следующие методы лабораторной специфической диагностики АР:

- метод иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения специфических антител класса IgE;
- радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) для выявления специфических антител класса IgE;
 - иммунофлуоресцентные тесты;
 - хемилюминесцентный анализ;
 - непрямой базофильный тест (тест Шелли);
 - прямой базофильный тест (тест Шелли);
 - реакция пассивной гемагглютинации;
 - метод иммунотермистометрии.

Лабораторные методы специфической диагностики AP выявляют только состояние сенсибилизации к тем или иным аллергенам. Так, наличие антител при немедленном типе гиперчувствительности свидетельствует о том, что у обследуемого пациента был контакт с данным аллергеном. В связи с этим указанные тесты не могут выступать в качестве бесспорного доказательства того, что на данный аллерген обязательно разовьется аллергическая реакция, так как для ее развития недостаточно лишь наличия сенсибилизации и аллергена, а требуется еще ряд условий. Поэтому методы лабораторной диагностики AP должны рассматриваться в качестве дополнительных, позволяющих уточнить сомнительные результаты кожного и провокационного тестирования с аллергенами. Таким образом, постановка этиологического диагноза AP должна базироваться,

в основном, на данных аллергологического анамнеза, физического обследования пациента, результатах тестов *in vivo* с аллергенами, а также данных лабораторного и инструментального общеклинического обследования больного.

Инструментальные и лабораторные методы исследования больных АР могут включать рентгенологическое исследование и компьютерную томографию носа и его придаточных пазух, эндоскопическое исследование полости носа, риноскопию и риноманометрию, цитологическое и бактериологическое исследования отделяемого из носа, биоптатов слизистой оболочки, гемограмму и пр. В случае передней риноскопии отмечается значительное количество белого, иногда пенистого секрета в носовых ходах, резкий отек носовых раковин с инъекцией сосудов, а также серый или цианотичный цвет и наличие характерной пятнистости слизистой оболочки (симптом Воячека). При многолетнем течении персистирующего АР выявляются полипозные изменения слизистой оболочки, обычно в области среднего носового хода, гипертрофия и полипозное перерождение задних концов нижних носовых раковин. Проба с адреналином демонстрирует обратимость выявленных изменений. Могут отмечаться также аномалии анатомического строения полости носа, особенно острые шипы и гребни перегородки носа. «Вонзаясь» в слизистую оболочку противоположной носовой раковины, они усиливают и поддерживают имеющийся уже отек и выраженность клинических проявлений АР, снижают эффективность фармакотерапии и могут стать источником ринобронхиального рефлекса, провоцирующего бронхоспазм. С помощью передней риноманометрии можно оценить степень обструкции носовых ходов, что особенно важно при провелении назальных провокационных тестов. а также при оценке эффективности терапии.

Для исследования мукоцилиарного клиренса, который снижается при АР, можно использовать сахариновый тест, тест с метиленовым синим или объединенный вариант в полимерной пленке. При питологическом исслеловании мазка-отпечатка со слизистой оболочки носа наблюдается выраженная эозинофилия секрета, повышенные уровни в нем IgA, IgG, IgE. Следует отметить, что наличие эозинофилии в периферической крови и/или назальном секрете относится к возможным, но не обязательным признакам АР. Ее отсутствие нельзя расценивать как отсутствие аллергической реакции, а наличие эозинофилии может указывать на паразитарные заболевания, микозы, заболевания крови и пр. Такое же невысокое диагностическое значение имеет и повышение уровня общего IgE в сыворотке крови. На рентгенограмме придаточных пазух носа можно обнаружить затемнение лобных и решетчатых пазух, которое в большинстве случаев расценивается как отек слизистой оболочки. У 20-40% больных выявляются сопутствующие АР синуситы. У части больных с тяжелым АР при изучении функции внешнего дыхания методом спирографии определяется скрытый бронхоспазм, а у 30-70% пациентов развивается бронхиальная астма (БА). Однако несмотря на важность дополнительных методов обследования пациентов, необходимо подчеркнуть, что ни один из этих методов сам по себе, без сопоставления с данными анамнеза, клинической картиной, результатами тестирования с аллергенами, не может быть основанием для постановки окончательного диагноза АР.

В рекомендациях ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update) предлагается пошаговый (поэтапный) подход к диагностике AP:

аллергология

- на 1-м этапе проводится анкетирование пациентов для выявления симптомов, характерных для AP или неаллергического ринита;
- на 2-м этапе лицам с симптомами, похожими на AP, предлагается физическое обследование, передняя риноскопия, эндоскопия носовой полости, пробная терапия антигистаминными препаратами или интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС), кожное аллергическое тестирование или определение аллергеноспецифического IgE в сыворотке крови;
- на 3-м этапе определяется форма и степень тяжести заболевания, если диагноз AP у пациента становится очевилным:
- на 4-м этапе назначается терапия, которая основывается на результатах обследования больного на 3-м этапе.

Дифференциальная диагностика

Обычно дифференциальная диагностика АР проводится с острым инфекционным ринитом при ОРВИ, бактериальным синуситом, медикаментозным ринитом, вазомоторным (неаллергическим ринитом), неаллергическим ринитом с эозинофильным синдромом, ринитом при системных заболеваниях, муковисцидозе, односторонним ринитом при инородных телах, опухолях, полипах носа.

Острый инфекционный ринит при острых респираторных инфекциях проявляется заложенностью носа, ринореей, чиханьем. Назальные симптомы преобладают на 2—3-й день и угасают к 5-му дню заболевания. Симптомы, сохраняющиеся более 2 недель, могут свидетельствовать о наличии аллергического ринита.

Вазомоторный (идиопатический) ринит относится к наиболее распространенным формам неаллергического ринита. Его развитие связано с нарушением регуляции тонуса кровеносных сосудов подслизистой оболочки носовой полости в области нижнего носового хода. Чаще возникает у пациентов с вегетососудистой дистонией, гипотензией, астеновегетативным синдромом, эндокринопатиями. Проявлению клинических симптомов способствуют различные факторы: инфекция, факторы окружающей среды, лекарства, беременность, эндокринная патология, изменения температуры воздуха, менопауза, стресс, физическая активность, острая пиша, запахи, длительное применение деконгестантов. Характерна попеременная заложенность одной из половин носа или появление заложенности с той стороны, на которую ложится пациент. Существует гиперсекреторный вариант с персистирующей ринореей, для которого характерны незначительный зуд носа, чиханье, головная боль, аносмия, синуситы. Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена, также не характерна сенсибилизация к аллергенам. При риноскопии в отличие от АР, для которого характерны цианоз, бледность, отек слизистой оболочки, выявляют ее гиперемию, вязкий секрет. В связи с тем, что с этой формой ринита чаще всего и проводится дифференциальная диагностика АР, в таблице 2 приведены наиболее характерные отличия этих заболеваний.

Медикаментозный ринит возникает в результате длительного применения назальных деконгестантов, а также вдыхания кокаина. При нем отмечается постоянная назальная обструкция, при риноскопии слизистая оболочка выглядит ярко-красной. Характерен положительный ответ на терапию интраназальными ГКС, которые необходимы для успешной отмены препаратов, вызывающих данное заболевание.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика аллергического ринита и вазомоторного ринита

| Клинический критерий | Аллергический ринит | Вазомоторный ринит |
|---|---|---|
| Особенности анамнеза | Начинается с раннего детства | Начинается в старшем возрасте |
| Контакт с причинно- значимым аллергеном | Пыльца растений, домашняя пыль и др. | Аллерген не выявляют |
| Сезонность заболевания | Может носить сезонный характер | Сезонность не характерна |
| Эффект элиминации | Присутствует | Отсутствует |
| Другие аллергические заболевания | Часто присутствуют | Отсутствуют |
| Наследственная предрасположенность | Часто присутствует | Отсутствует |
| Другие критерии | Анатомические дефекты выявляют редко; сочетание с конъонктивитом, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, крапивницей | Развитию ринита часто предшествует длительное применение деконгестантов, искривление или дефект носовой перегородки |
| Риноскопия | Слизистая оболочка бледно-розовая (вне обострения), цианотичная отечная (при обострении) | Слизистая оболочка синюшная, мраморная, гипертрофирована, пятна Воячека |
| Кожные тесты с аллергенами | Положительные | Отрицательные |
| Назальный тест | Положительный | Отрицательный |
| Температура в полости носа | Нормальная или повышенная | Нормальная или пониженная |
| Содержание эозинофилов в крови | Часто повышено | Обычно нормальное |
| Концентрация общего IgE в крови | Повышена | В пределах нормы |
| Специфический IgE | Определяется | Не определяется |
| Эффект применения антигистаминных препаратов, кромонов, глюкокортикостероидов | Положительный | Отсутствует |
| Эффект деконгестантов | Отличный или хороший | Могут обострять ринит? |
| Эффект специфической иммунотерапии | Отличный или хороший | Не проводится |

Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом характеризуется наличием выраженной назальной эозинофилии, отсутствием отягощенного аллергологического анамнеза, отрицательными результатами кожного тестирования с аллергенами. При этой форме ринита имеют место персистирующие симптомы, слабо выраженное чиханье и зуд, склонность к образованию назальных полипов, отсутствие адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами (АГП), хороший эффект при применении интраназальных ГКС.

Односторонний ринит предполагает назальную обструкцию в результате наличия инородного тела, опухоли, полипов носа, которые возможны при неаллергическом рините с эозинофильным синдромом, хроническом бактериальном синусите, аллергическом грибковом синусите, аспириновой астме, муковисцидозе и синдроме неподвижности ресничек респираторного эпителия. Одностороннее поражение или полипы носа для неосложненного AP не характерны.

Назальные симптомы характерны для некоторых системных заболеваний, в частности для гранулематоза Вегенера,



который проявляется постоянной ринореей, наличием гнойного/геморрагического отделяемого, язвами в полости рта и/или носа, полиартралгией, миалгией, болью в области дополнительных пазух полости носа.

Лечение

Современные подходы к лечению больных АР включают:

- элиминацию «виновных» аллергенов;
- специфическую иммунотерапию с их использованием;
- фармакотерапию;
- образование пациентов.

Элиминация аллергенов позволяет избежать высокой аллергенной нагрузки на организм больного и предотвратить воздействие тех негативных факторов, которые могут вызвать обострение заболевания. Для элиминации аллергенов необходимо предложить больному САР (поллинозом) выполнение следующих рекомендаций:

- как можно меньше находиться на улице в сезон пыления растений, особенно рано утром и в сухие жаркие дни, поскольку наибольшая концентрация пыльцы в воздухе наблюдается именно в это время;
- по возможности, не открывать окна на работе и дома, особенно в ранние часы, желательно до раннего вечера пользоваться фильтрами и очистителями воздуха, улавливающими пыльцу растений в помещении;
- избегать выездов на природу, где в данное время имеется высокая концентрация пыльцевых аллергенов:
- при выходе на улицу пользоваться затемненными очками:
- в период обострения САР чаще принимать душ для смывания пыльцы с тела;
- плотно закрывать окна в машине, особенно находясь за городом;
- планируя отпуск, узнать сроки цветения растений в районе выбранного места отдыха (в воздухе на морском побережье и в горах содержание пыльцы ниже);
- знать список родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов, так как контакт с такими аллергенами может привести к обострению заболевания.

При сенсибилизации к грибам больным не рекомендуется:

- пребывание в сырых загородных домах, подвалах и других помещениях с повышенной влажностью;
- контакт с прелым скошенным сеном (травой), опавшей влажной листвой;
 - разведение комнатных растений;
- включать в рацион дрожжевое тесто, квашеную капусту, пиво, квас, сыры, вина, ликеры, шампанское, сахар, фруктозу, сорбит, ксилит, другие продукты, подвергшиеся ферментации при их приготовлении;
- использовать антибиотики пенициллинового ряда. Пациент должен вести дневник больного сезонной аллергией.

При наличии аллергии к бытовым и эпидермальным аллергенам:

- рекомендовано хранить книги за стеклом, а мягкие игрушки и другие накопители пыли в закрытых шкафах; шторы (хлопчатобумажные или синтетические) стирать не реже 1 раза в 3 месяца;
- не рекомендовано использовать постельные принадлежности, содержащие пух, перо и шерсть, стирать их следует не реже 2 раз в год при температуре $60-70~^{\circ}\text{C}$;
- не следует стелить в доме ковры, ковровые покрытия, содержать домашних животных, птиц, аквариумных рыбок;

- необходимо ежедневно проводить влажную уборку комнат:
- следует периодически проводить дезинсекцию в жилом и рабочем помещении;
 - нужно отказаться от курения;
- следует использовать современные очистители воздуха, пылесосы со специальными фильтрами.

Кроме того, использование увлажняющих средств в форме солевых растворов способствует увлажнению и очищению слизистой оболочки носа.

Специфическая иммунотерапия (СИТ) аллергенами это единственный метод дечения, который позводяет добиться длительной ремиссии и предотвращает дальнейшее развитие более тяжелых форм заболевания и его осложнений. СИТ применяется во всех странах мира, терапия общепризнанна и считается одним из наиболее эффективных и доказанных (до 90% случаев эффективности) методов лечения САР. При КАР ее эффективность несколько ниже и составляет 70-80%. СИТ применяется при всех степенях тяжести этого заболевания в фазе его ремиссии. СИТ проводит врач-аллерголог в аллергологическом кабинете на протяжении 3-5 лет. При АР возможны различные способы (подкожный, интраназальный, сублингвальный, пероральный) введения отечественных бытовых, клещевых, пыльцевых, эпидермальных, инсектных (например тараканов) аллергенов. Грибковые аллергены для проведения СИТ в Украине не зарегистрированы.

Фармакотерапия

Для лечения обострений AP и для их профилактики применяют следующие группы препаратов:

- антигистаминные препараты АГП (Н₁-блокаторы);
- топические ГКС;
- кромоны;
- деконгестанты (интраназальные и пероральные);
- интраназальные антихолинергические средства;
- антагонисты лейкотриенов;
- системные ГКС.

Воздействие вышеуказанных препаратов на основные симптомы АР приведено в таблице 3.

Основными средствами для проведения фармакотерапии AP являются $A\Gamma\Pi$, на характеристике которых мы остановимся подробнее. При приеме $A\Gamma\Pi$ внутрь в виде таблеток или сиропа у больных AP уменьшаются зуд в носу, чиханье, ринорея, заложенность носа. Эффективны эти препараты также при аллергическом конъюнктивите, крапивнице, отеке Квинке и другой сопутствующей AP аллергологической патологии. Основной механизм действия $A\Gamma\Pi$ заключается в том, что они блокируют действие гистамина на H_1 -рецепторы по механизму конкурентного ингибирования, причем их сродство к этим рецепторам значительно ниже, чем у самого гистамина. С другой стороны, данные лекарственные средства не способны вытеснить гистамин,

Таблица 3. Эффекты различных групп препаратов на отдельные симптомы аллергического ринита

| Группа препаратов | Чиханье | Выделения из носа | Зуд в носу | Заложенность носа |
|--|---------|----------------------|---------------|----------------------|
| Антигистаминные препараты | +++ | ++ | +++ | +/- |
| Интраназальные глюкокортикостероиды | +++ | +++ | +++ | ++ |
| Кромоны | + | + | + | +/- |
| Деконгестанты | | | | +++ |

аллергология

связанный с рецептором, они только блокируют незанятые или высвобождаемые рецепторы. Блокаторы Н₁-рецепторов снижают реакцию организма на гистамин, снимают обусловленный им спазм гладких мышц, уменьшают проницаемость капилляров и отек тканей, снимают гипотензивный и другие эффекты гистамина.

В настоящее время АГП подразделяются на препараты I поколения (старые или седативные) и II поколения (новые или неселативные).

Несмотря на появление антигистаминных препаратов второго поколения, препараты первого поколения и впредь будут оставаться в арсенале средств для широкого применения в клинической аллергологии в связи:

- с постоянным получением новых клинических данных на основании длительного опыта использования этих препаратов и возможности дифференцированного подхола к их назначению:
- с наличием у Н₁-антагонистов первого поколения некоторых фармакологических эффектов (таких, как антисеротониновая активность, седативное действие, антихолинергическое действие и др.).

Супрастин является классическим антигистаминным препаратом первого поколения, обладающим выраженным антигистаминным и М-холинолитическим эффектами.

В последние годы появились новые данные о механизмах действия Супрастина, благодаря которым он нашел широкое применение в практике врачей различных спе-

Так, в 2003 г. в апрельском номере журнала J Allergy Clin Immunol был опубликован мета-анализ сравнительных исследований по изучению седативного действия Н₁-блокаторов второго и первого поколений. По мнению авторов данной публикации, разница по частоте седативного действия между антигистаминными препаратами первого и второго поколений не является столь существенной, как предполагалось ранее [1].

Данные 18 клинических исследований показали, что результаты значительно варьировали, причем уровень седации некоторых препаратов первого поколения был ниже, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, или в другой группе, где в лечении использовались антигистаминные препараты второго поколения.

Супрастин является представителем классических антигистаминных препаратов первого поколения и назначается при острых аллергических заболеваниях, таких, как острая крапивница, сывороточная болезнь, ангионевротический отек, поллиноз (сенная лихорадка), аллергические ринопатии, аллергические конъюнктивиты, контактный дерматит, острая и хроническая экзема, лекарственные сыпи, зудящие дерматозы, зуд при укусах насекомых. Данный препарат является, незаменим для купирования острой фазы аллергических реакции, учитывая возможность использования ступенчатой терапии, начиная с Супрастина инъекционного с переходом на Супрастин таблетки, так же при длительном течении заболевания пациентов переводят на АГП II.

Если для лечения острых аллергических состояний, как правило используются препараты первого поколения, то для длительной терапии принято использовать современные неседативные АГП II поколения (лоратадин, цетиризин, астемизол) и их метаболитов (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин).

В последние годы EAACI/ARIA предъявляет ряд требований к современным Н₁-АГП:

- способность селективно блокировать Н₁-рецепторы;
- дополнительная противоаллергическая активность, стабилизация мембран тучных клеток, ингибиция высвобождения биологически активных веществ, угнетение миграции и адгезии эозинофилов;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами, продуктами питания, а также влияния на кишечный транспорт белков;
- высокая степень безопасности (отсутствие взаимодействия с цитохромом Р450 3А (СҮРЗА) печени);
- отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначать препарат при наличии сопутствующих заболеваний;
- быстрота развития клинического эффекта и длительное действие (на протяжении 24 часов), что позволяет назначать препарат один раз в сутки;
- низкая вероятность развития тахифилаксии (устойчивости к действию препарата, привыкания к нему).

Всем этим требованиям отвечает представитель «новейшего» поколения АГП левоцетиризин, который является действующим веществом препарата Алерзин (фармацевтический завод «Эгис», Венгрия). Левоцетиризин является мощным и селективным антагонистом периферических Н₁-рецепторов. Он имеет в два раза большее сродство к Н₁-рецепторам, чем цетиризин. Левоцетиризин угнетает высвобождение VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистого эндотелия І типа), уменьшает сосудистую проницаемость и миграцию эозинофилов.

В отличие от многих других АГП, Алерзин действует не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергической реакции, оказывая как антигистаминное, так и противовоспалительное и противоаллергическое действие. Наличие такого тройного механизма действия позволяет Алерзину клинически значимо уменьшать мучительную для больных АР заложенность носа, на которую другие АГП влияют в значительно меньшей степени. Основными преимуществами препарата Алерзин являются: очень высокая специфичность и высокое сродство к Н₁-рецепторам, быстрое начало (максимальная концентрация левоцетиризина в крови достигается через 0,9 часа) и продолжительное действие (до 32 часов), отсутствие блокады других типов рецепторов, непроходимость через гематоэнцефалический барьер, отсутствие связи абсорбции с приемом пищи, отсутствие тахифилаксии и печеночного метаболизма. Препарат имеет хороший профиль безопасности в группе современных АГП с точки зрения частоты развития побочных эффектов, а также взаимодействия с пищей и лекарственными препаратами. Алерзин хорошо переносится больными. Благоприятный профиль безопасности позволяет применять его у детей уже с двухлетнего возраста. Важен также тот факт, что эффективность и безопасность левоцетиризина были доказаны в клинических исследованиях при участии пациентов с САР и КАР. При их проведении было продемонстрировано, что левоцетиризин в дозе 5 мг эффективно облегчал выраженность общих симптомов АР без проявлений тахифилаксии. На протяжении всего периода исследования левоцетиризин значительно улучшал качество жизни пациентов.

Таким образом, существующие на сегодняшний день данные доказывают целесообразность назначения левоцетиризина (Алерзина) пациентам с сезонным и круглогодичным АР. Препарат оказывает влияние на все симптомы заболевания, включая клинически значимое уменьшение



заложенности носа, при этом не оказывает существенного влияния на работоспособность, что значительно повышает качество жизни пациентов.

ГКС также имеют большое значение в терапии больных АР. Они обладают высокой противовоспалительной активностью, которая связана с их ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, снижением проницаемости микрососудов, увеличением синтеза противовоспалительных белков, снижением числа эозинофилов, торможением продукции IgE. Эти препараты также снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, т.е. воздействуют на неспецифическую назальную гиперреактивность. В зависимости от клинических проявлений АР и выраженности симптомов ГКС назначаются местно в виде глазных капель, спреев, ингаляций, а также внутрь (системно).

Наиболее часто в терапии АР с противовоспалительной целью применяют топические ГКС. Их введение обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект непосредственно в слизистой оболочке носа, глаз и бронхов при минимальных системных проявлениях. Топические ГКС при назначении больным с АР оказывают выраженное терапевтическое действие, уменьшая как заложенность носа, так и зуд, чиханье, ринорею. В настоящее время для лечения АР используют топические ГКС, содержащие триамцинолон, беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фуроат. Местные формы ГКС высокоэффективны и обладают минимальными нежелательными эффектами, однако их с осторожностью следует назначать больным с иммуносупрессией, тяжелыми бактериальными, грибковыми и вирусными (герпетическими) инфекциями. Для круглогодичного лечения АР предложены две схемы применения ГКС:

- «постоянная», когда препарат применяется постоянно, практически без перерывов (допускается перерыв всего на 1 месяц в году);
- «по потребности», когда прием препарата после достижения необходимого клинического эффекта прекращается, возобновляется в случае проявления симптомов и снова прекращается после достижения клинического эффекта.

При тяжелом течении AP больным могут быть назначены пероральные системные ГКС коротким курсом. Не рекомендуется внутримышечное их введение и особенно введение под слизистую оболочку носа вследствие выраженных побочных эффектов и синдрома отмены, осложнений со стороны глаз, снижения чувствительности стероидных рецепторов, что ограничивает в дальнейшем эффективность топических ГКС.

Кромоны (кромогликат и недокромил натрия) относятся к стабилизаторам мембран тучных клеток. Механизм их действия заключается в связывании кромогликата натрия с особым мембранным белком. Такой процесс взаимодействия сопровождается ингибицией IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток. Эти препараты отличает высокий уровень безопасности, но они значительно уступают по противовоспалительной активности и длительности терапевтического эффекта топическим ГКС. Кромоны применяют местно на слизистую оболочку носа и глаз, а также ингаляционно при пыльцевой БА.

При выраженной заложенности носа у больных AP может возникать необходимость в применении деконгестантов (сосудосуживающих препаратов), являющихся

стимуляторами α-адренорецепторов. Наиболее часто при этом назначают производные имидазолина: оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин. Интраназальные деконгестанты действуют быстрее и более эффективно, чем пероральные. Продолжительность лечения этими препаратами при АР, как правило, не должна превышать 3-5 лней в связи с опасностью развития медикаментозного ринита. Кроме того, длительное их применение может приводить к рикошетному обострению ринита и таким побочным эффектам, как артериальная гипертензия, сердцебиение, головная боль, беспокойство, сухость и раздражение слизистой оболочки, тошнота, риск которых особенно высок при приеме этих препаратов внутрь. Интраназальные антихолинергические средства особенно эффективны у больных с ринореей, но вызывают выраженную сухость слизистой оболочки носа.

Важным также представляется вопрос о выборе тактики лечения у больных АР в зависимости от степени его тяжести, так называемый ступенчатый подход к терапии. На 1-й ступени (при легком течении заболевания) применяют неседативные АГП, кромогликат или недокромил натрия местно, интраназальные деконгестанты. На 2-й и 3-й ступенях (при течении средней тяжести или тяжелом течении) также используются неседативные АГП, интраназальные деконгестанты, дополнительно назначаются в средних или высоких дозах топические ГКС. При пыльцевой БА используются ингаляционные ГКС, кромоны, бронхолитические и антилейкотриеновые препараты. Антагонисты лейкотриенов являются перспективными препаратами как в монотерапии АР, так и в комбинации с Н₁-блокаторами, однако опыта их применения в Украине нет, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Обострение АР требует усиления противоаллергической терапии (парентеральные формы АГП, повышение дозы топических ГКС, системные ГКС, деконгестанты).

Оперативное лечение больных AP может быть использовано лишь как дополнительный метод и только по показаниям у ряда больных. Оно проводится в таких случаях: невозможность достижения ремиссии заболевания и восстановления носового дыхания консервативными методами, необратимые (фиброзная и сосочковая) формы гипертрофии носовых раковин, наличие аномалий внутриносовой полости, патологии придаточных пазух носа (кисты, хронический гнойный процесс), которые невозможно устранить другими методами лечения.

В лечении больных АР большое значение имеет образование пациентов. Стратегия образования включает информированное понимание больными симптомов ринита и конъюнктивита, их самомониторирование, выполнение заранее разработанного аллергологом плана действий, письменный инструктаж пациентов, элиминация причинно-значимых аллергенов и пр.

Таким образом, современные представления о лечении больных аллергическим ринитом базируются на использовании элиминационных мероприятий, проведении специфической иммунотерапии причинно-значимыми аллергенами, фармакотерапии (неседативные антигистаминные препараты, топические и системные глюкокортикостероиды, кромоны, деконгестанты, бронхолитики), объем проведения которой зависит, прежде всего, от тяжести заболевания.

O. Kurukahvecioglu, A. Karamercan, B. Ege, H. Koksal, Z. Anadol, E. Tezel, E. Ersoy, Университет Гази, г. Анкара, Турция

Эффективность мелоксикама в периоперационном обезболивании при хирургическом лечении паховых грыж под местной анестезией

ослеоперационная боль является значительной проблемой после операций грыжесечения [1, 2]. Было проведено множество исследований с целью изучения возможности уменьшения болевого синдрома в послеоперационный период. Упреждающая аналгезия — концепция, впервые представленная в начале 20-го века, — определяется как антиноцицептивное лечение, которое предупреждает искажение переработки афферентной информации в головном мозге вследствие травм и начинается перед операцией [2-6]. Послеоперационная боль может быть более значительно уменьшена с помощью анальгетиков, которые назначаются в антиноцицептивных дозах до хирургического вмешательства, по сравнению с послеоперационной аналгезией [7, 8]. В ходе различных исследований оценивались многие препараты — системные опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), нейроаксиальные блокаторы [4]. Опиаты имеют значительные побочные эффекты, такие как угнетение дыхания, тошнота, рвота, запор и задержка мочи. Дооперационное и послеоперационное назначение ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), по-видимому, оказывает значительный опиоидосберегающий эффект. Исследования, касающиеся использования ингибиторов ЦОГ-2, демонстрируют, что эти препараты улучшают качество восстановления пациентов и повышают их удовлетворение результатами купирования послеоперационной боли [4].

НПВП широко используют после хирургических вмешательств для снижения боли и уменьшения потребности в опиоидах [9, 10]. Они подавляют активность ЦОГ. Известно, что побочные действия НПВП связаны с ингибированием активности ЦОГ-1, болеутоляющие и жаропонижающие эффекты этих препаратов обусловлены именно подавлением ЦОГ-2 [11]. Поэтому усилия ученых были направлены на получение селективных ингибиторов ЦОГ-2 [12].

Операции по поводу паховых грыж проводятся во многих клиниках под местной анестезией, и большинство прооперированных больных выписывают домой через несколько часов после хирургического вмешательства.

Уменьшение или профилактика послеоперационной боли имеет большое значение для комфорта пациента и позволяет выписать его в более ранние сроки. В данной работе были изучены эффективность упреждающей терапии мелоксикамом при послеоперационной боли и необходимость ее проведения у больных, перенесших операцию по поводу паховой грыжи под местной анестезией.

Материалы и методы исследования

В данное проспективное рандомизированное исследование были включены 50 пациентов, которым была проведена операция грыжесечения под местной анестезией в период с ноября 2005 по май 2006 года. Исследование было одобрено комитетом по этике Университета Гази. Больных рандомизировали по типу и локализации грыж (левая/правая сторона), возрасту и полу пациентов. Типы грыж определялись в соответствии с классификацией Гилбертса (табл. 1). У всех пациентов была проведена ненатяжная пластика пахового канала по методике Лихтенштейна. Пациенты были разделены на две группы согласно плану предоперационного упреждающего использования мелоксикама. Пациенты в группе 1 не получали упреждающей

Таблица 1. Классификация грыж Гилбертса, модифицированная Рутковым и Роббинсом [34]

| Тип грыжи | Характеристика |
|--------------|---|
| 1 | Косая паховая грыжа, при которой имеется незначительное расширение внутреннего пахового кольца |
| 2 | Косая грыжа, при которой внутреннее паховое кольцо расширено не более чем на 4 см |
| 3 | Косая грыжа, при которой внутреннее паховое кольцо расширено более чем на 4 см |
| 4 | Прямая грыжа, при которой наблюдается дефект практически всего дна пахового канала |
| 5 | Прямая грыжа, при которой грыжевой мешок представлен в виде небольшого дивертикула и грыжевые ворота — не более 1–2 см в диаметре |
| 6 | Грыжа, которая имеет как косой компонент, так и прямой (панталонная грыжа) |
| 7 | Бедренная грыжа |



КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ



Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд КО КГ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05 Ресстраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01 UA/2683/02/01.

хирургия

аналгезии, в то время как больным группы 2 назначали мелоксикам (15 мг внутрь) за 30 минут до операции. Всем пациентам проводили седацию 2 мг мидазолама внутривенно в начале процедуры и еще 2 мг — по мере необходимости. Местная анестезия состояла из инфильтрации 4 мл 1% лидокаина, 1 мл лидокаина с эпинефрином 1:200 000 и 5 мл 0,5% бупивакаина. Общий наркоз не потребовался ни одному из пациентов. Все больные находились в стационаре в течение 24 часов после операции, для того чтобы оценить уровень послеоперационной боли и потребность в аналгезии. Послеоперационная боль у каждого пациента оценена через 4, 8, 12 и 24 часа после вмешательства.

Оценка боли проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Пациентам было предложено оценить интенсивность их боли в баллах от 0 до 10 (0 — отсутствие боли, 10 — очень сильная боль). Разовую дозу неселективного НПВП (диклофенак натрия — 75 мг) вводили внутривенно пациентам с показателем ВАШ > 3 в послеоперационный период. Пациентам, у которых ВАШ по-прежнему превышал 3, несмотря на разовую дозу неселективного НПВП, вводили парентерально меперидина гидрохлорид в дозе 0,5 мг/кг.

Эти данные были оценены с помощью тестов Chisquare и Манна—Уитни с использованием статистического пакета для социальных наук (СПСН) версии 11,0; погрешность p<0,05 была принята как значительная.

Результаты исследования

Результаты распределения больных по возрасту, локализации и типу грыжи приведены в таблице 2. Все пациенты были мужского пола. При оценке послеоперационной боли найдено существенное различие между двумя группами с точки зрения показателей ВАШ через 4, 8, 12 и 24 часа

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | р |
|------------------------|--------------|-----------|----|
| Возраст, лет | 51±12,5 | 50,5±19,7 | НЗ |
| Левая / правая сторона | 16/9 | 13 / 12 | НЗ |
| Согласно классификаци | и Гильбертса | | |
| Тип 1 | - | - | НЗ |
| Тип 2 | - | - | НЗ |
| Тип 3 | 1 | - | НЗ |
| Тип 4 | 5 | 7 | НЗ |
| Тип 5 | 4 | 2 | НЗ |
| Тип 6 | 15 | 16 | НЗ |

Примечание: НЗ — статистически незначимо.

Таблица 3. Оценка послеоперационной боли по визуальной аналоговой шкале

| Время измерения, ч | Группа 1 | Группа 2 | р |
|--------------------|----------|----------|--------|
| 4 | 2,3±0,3 | 0,8±0,3 | 0,0001 |
| 8 | 2,6±0,3 | 0,7±0,3 | 0,0001 |
| 12 | 2±0,3 | 0,9±0,2 | 0,003 |
| 24 | 1±0,2 | 0,3±0,1 | 0,0001 |

Таблица 4. Послеоперационная аналгетическая и опиоидная потребность пациентов

| Препараты | Группа 1 | Группа 2 | р |
|---------------------------------|----------|----------|--------|
| нсНПВП, получали / не получали | 22 / 3 | 9 / 16 | 0,001 |
| Опиоиды, получали / не получали | 10 / 15 | 0 / 25 | 0,0001 |

Примечание: нсНПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты.

(табл. 3). Значения ВАШ в 1-й группе на 4-м, 8-м, 12-м и 24-м часу были 2,3; 2,6; 2,0 и 1,0 соответственно. Значения во 2-й группе были 0,8; 0,7; 0,9 и 0,3 соответственно. Тем не менее, значения ВАШ через 8 и через 12 часов в 1-й группе были выше, чем другие показатели. Это были те моменты, когла пациентам требовалось обезболивание. Необхолимость обезболивания была ниже у пациентов 2-й группы. которые получали мелоксикам. В 1-й группе 22 (88%) пациента получали НПВП после операции, в то время как во 2-й группе — только 9 (36%), разница считалась статистически значимой (р = 0,001) (табл. 4). Меперидин не понадобился ни одному из больных 2-й группы, в то время как 10 (40%) пациентов в 1-й группе нуждались в нем (р = 0,0001). Ранние послеоперационные осложнения, такие как гематома, серома и инфекции раневой поверхности, не были отмечены ни у одного из пациентов, включенных в исследование. Побочные эффекты, такие как тошнота, рвота или расстройство желудка, не наблюдались.

Обсуждение

В результате хирургической травмы высвобождаются многие медиаторы воспаления, включая простаноиды. Эти медиаторы влияют на развитие боли либо путем изменения порога чувствительности, либо благодаря прямой стимуляции ноцицепторов [13]. НПВП блокируют синтез простагландинов (ПГ), особенно ПГЕ, путем ингибирования фермента ЦОГ, который уменьшает продукцию медиаторов, вырабатывающихся в ответ на острую травму. Многие исследования показали, что НПВП уменьшают боль и потребность в опиоидах в послеоперационный период [14-16]. НПВП подавляют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Нежелательные побочные эффекты, которые возникают в связи с ингибированием ЦОГ-1, наблюдаются наряду с противовоспалительной и жаропонижающей активностью [11, 12]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 используются в качестве ненаркотических средств для купирования боли. Пред- и послеоперационное использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 уменьшает побочные эффекты опиоидов и делает послеоперационный период для хирургических больных более комфортным [4, 17]. Мелоксикам относится к таким НПВП, которые избирательно ингибируют фермент ЦОГ-2 [18-20]. Относительное соотношение подавления активности ЦОГ-1/ЦОГ-2 с помощью мелоксикама у людей, как показано в исследованиях, составляет 1/10-13 [20, 21]. Поскольку период полураспада мелоксикама — около 20—22 часов, его можно назначать в количестве одной терапевтической дозы в день. По этой причине мелоксикам был выбран в качестве упреждающего агента в данном исследовании. Рекомендуемая суточная доза для взрослого пациента – 7,5-15 мг [22]. В исследованиях, проведенных на животных, использование мелоксикама перед оперативным вмешательством было эффективным и безопасным для купирования боли в послеоперационный период [23].

Установлено, что ингибиторы ЦОГ-2 реже приводят к эрозированию желудка у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом по сравнению с неселективными НПВП [24, 25]. В ходе исследования были изучены побочные эффекты, возникающие в пищевом канале в связи с длительным использованием мелоксикама. Исследователи установили, что данный препарат вызывает меньше побочных эффектов в пищевом канале у больных остеоартрозом по сравнению с неизбирательными НПВП [26]. Вследствие того, что мелоксикам вызывает меньшее

[©]Острые и неотложные состояния в практике врача



подавление синтеза ПГЕ слизистой оболочкой желудка, последняя минимально повреждается, и вырабатывается очень высокая толерантность к данному препарату [27, 28]. Некоторые исследования показали, что мелоксикам не влияет на функцию тромбоцитов и не изменяет уровни тромбоксана [29, 30].

Исследования, в которых основное внимание было уделено изучению эффективности действия неселективных НПВП при боли в послеоперационный период, показали, что большинство из этих агентов уменьшает послеоперационную боль, а следовательно и необходимость в опиоидах. Тем не менее, этот эффект варьирует в зависимости от выбранного препарата, дозы и типа хирургического вмешательства [31, 32]. В одном исследовании средняя доза морфия, необходимая для обезболивания, была снижена у тех больных, в которых был использован полхол упреждающей аналгезии [32]. В исследованиях с использованием рофекоксиба уменьшение боли и снижение потребности в опиоидах наблюдали у пациентов, получавших упреждающее обезболивание, по сравнению с теми, кто его не получал [33]. В другом исследовании показатели ВАШ и использование морфина снизились после дооперационного назначения мелоксикама у пациентов, перенесших брюшную гистерэктомию [32]. Это исследование также свидетельствует о значительном снижении показателей ВАШ в течение всего послеоперационного периода у больных, получавших упреждающую терапию мелоксикамом, по сравнению с остальными пациентами.

Наше исследование также показывает, что применение мелоксикама оказывает благоприятное воздействие на состояние больных в послеоперационный период и позволяет избежать назначения опиоидов. Доказательствами этого служат следующие результаты:

- в 1-й группе 22 (88%) пациента нуждались в НПВП после операции, тогда как во 2-й группе таких больных было всего 9 (36%, p=0,001);
- меперидин не требовался ни для кого из пациентов, включенных во 2-ю группу (табл. 4), в то время как 10 пациентов 1-й группы получали меперидин (p=0,0001);
- в настоящем исследовании не было отмечено ранних осложнений, таких как серома или гематома раневой поверхности, которые указывали бы на нарушение функции тромбоцитов;
- ни у одного из пациентов не наблюдалось желудочно-кишечных побочных эффектов, таких как боль в надчревной области, тошнота и рвота;
- продемонстрировано, что упреждающее обезболивание снижает боль после операции по удалению паховой грыжи под местной анестезией и повышает комфорт для пациента в послеоперационный период.

По результатам данного исследования можно сделать вывод, что упреждающая аналгезия с разовой дозой мелоксикама 15 мг снижает послеоперационную боль и увеличивает комфорт пациентов после пластики пахового канала по методике Лихтенштейна под местной анестезией.

Литература

- 1. Kelly D.J., Ahmad M., Brull S.J. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities // Can. J. Anaesth. 2001. Vol. 48. P. 1000—1010.
- 2. Kissin I. Preemptive analgesia // Anesthesiology. 2000. Vol. 93. P. 1138—1143.
- 3. Woolf C.J., Chong M.S. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization // Anesth. Analg. 1993. Vol. 77. P. 362—379.

- 4. Akarsu T., Karaman S., Akercan F. et al. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy // Clin. Exp. Obst. Gynecol. 2004. Vol. 31. P. 133–136.
- 5. Woolf C.J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity // Nature. 1983. Vol. 306. P. 686—688.
- 6. Kelly D.J., Ahmad M., Brull S.J. Pre-emptive analgesia II: recent advances and current trends // Can. J. Anaesth. 2001. Vol. 48. P. 1091—1101.
- 7. Kundra P., Gurnani A., Bhattacharya A. Pre-emptive epidural morphine for postoperative pain relief after lumbar laminectomy // Anesth. Analg. 1997. Vol. 85. P. 135—138.
- 8. Senturk M., Ozcan P.E., Talu G.K. et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term post-thoracotomy pain // Anesth. Analg. 2002. Vol. 94. P. 11–15.
- 9. Hodsman N.B., Burns J., Blyth A. et al. The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery // Anaesthesia. 1987. Vol. 42. P. 1005—1008.
- 10. Scott R.M., Jennings P.N. Rectal diclofenac sodium analgesia after abdominal hysterectomy // Aust. NZJ Obstet. Gynecol. 1997 Vol. 37 P 112–114
- 11. Vanc J. Towards a better aspirin // Nature. 1994. Vol. 367. P. 215—216.
- 12. Meade E.A., Smith W.L., DeWitt D.L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. P. 6610–6614.
- 13. Ancian P., Lambeau G., Mattei M.G., Lazdunski M. The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2: molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 8963—8970.
- 14. Perttunen K., Kalso E., Heinonen J., Salo J. IV diclofenac in post-thoracotomy // Br. J. Anaesth. 1992. Vol. 68. P. 474-480.
- 15. Morrison B.W., Christensen S., Yuan W. et al. Analgesic effect of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized control trial // Clin. Ther. 1999. Vol. 21.-P.943-953.
- 16. Olofsson C.I., Legeby M.H., Nygards E.B., Ostman K.M. Diclofenac in the treatment of pain after ceasarean delivery:an opioid saving strategy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000. Vol. 88. P. 143-146.
- 17. Desjardins P.J., Grossman E.H., Kuss M.E. et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively // Anesth. Analg. 2001. Vol. 93. P. 721–727.
- 18. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 307—314.
- 19. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2 // Br. J. Rheumatol. 1996. Vol. 35. P. 4—12.
- 20. Davies N.M., Skjodt N.M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam // Clin. Phamacokinet. 1999. Vol. 36. P. 115–126.
- 21. Noble S., Balfour J.A. Meloxicam // Drugs. 1996. Vol. 51. P. 424–430.
- 22. Narjes H., Turck D., Busch U. et al. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration // Br. J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 41. P. 135–139.
- 23. Mathews K.A., Pettifer G., Foster R., Mc Donell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery // Am. J. Vet. Res. -2001.- Vol. 62. P. 882-888.
- 24. Laine L., Harper S., Simon T. et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis // Gastroenterology. 1999. Vol. 117. P. 776—783.
- 25. Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y. et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized control trail // JAMA. 1999. Vol. 282. P. 1921—1928.
- 26. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of the COX-2 inhibitor, meloxicam in osteoarthritis patients: the meloxicam large scale international study safety assessment // Br. J. Rheumatol. 1998. Vol. 37. P. 937—945.

Полный список литературы, включающий 34 пункта, находится в редакции.

http://caribbean.scielo.org

Е.Е. Гончар, Е.А. Духин, Т.В. Барановская, Киевский городской пульмонологический центр (больница № 17)

Особенности гриппа 2009-2010 годов

рипп относится к группе острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые занимают первое место в мире по частоте и количеству случаев и составляют 95% всех инфекционных заболеваний. Это заболевание периодически принимает эпидемический и пандемический характер распространения.

Понятие «пандемия» означает, что появившийся новый для человека вирус гриппа распространяется и вызывает заболевания во многих районах мира на разных континентах. В середине 2009 г. во многих странах Америки, Западной Европы, Новой Зеландии и др. (в том числе в Украине), были зарегистрированы как групповые, так и спорадические случаи этой грозной болезни. В апреле 2009 г. в США, Мексике, Канаде лабораторно подтвердили диагноз новой вирусной болезни: было показано, что генная структура возбудителя соответствует вирусу свиного гриппа, встречающегося у свиней Северной Америки.

Учитывая увеличивающееся распространение гриппа А/H1N1, его генетические и антигенные характеристики, анализ эпидемиологической ситуации, свидетельствующей о формировании стойких вспышек этой инфекции, увеличение количества стран в границах одного региона, и в связи с реальной пандемией Всемирная организация здравоохранения (вОЗ) приняла решение повысить действующий уровень угрозы пандемии от уровня 5 до уровня 6. Эта фаза предполагает увеличение количества распространенности эпидемических очагов до возникновения глобальной пандемии.

Такой шаг является свидетельством минимально необходимого времени на реализацию плановых мероприятий и их координации, борьбы с надвигающейся пандемией и ее развитием, как это произошло в 1918—1919 гг. с вирусом испанки.

Пандемия гриппа, которая началась в середине 2009 года, — первая за последнии 40 лет. Обычно пандемии гриппа вспыхивают 1 раз в 30–40 лет, т.е. 2–3 раза в столетие. Они рассматриваются как результат того, что у большинства населения земли истощается иммунитет ко всем антигенным разновидностям вируса гриппа, поэтому резко возрастает рецептивность. Тогда в течение года или даже больших сроков создается возможность для циркуляции среди населения различных известных генетических вариантов вируса и пока не установленных других антигенных структур. Или же пандемии связаны с выработавшейся в естественных условиях в течение такого срока и сформировавшейся патогенностью новой разновидности вируса, в отношении которой у людей иммунитета

еще нет. Вирус В вызывает менее распространенные и редкие эпидемии; вирус С обычно обусловливает спорадические заболевания.

Первого мая 2009 года новому возбудителю дали официальное название — грипп A/H1N1. В подавляющем большинстве случаев заболевание характеризовалось легким течением — люди, которые заразились вирусом, выздоравливали без медицинского вмешательства. Однако наблюдались случаи тяжелого течения болезни и летальных исходов, преимущественно среди людей молодого возраста, включая прежде здоровых, с предшествующими заболеваниями и беременных женщин.

Сегодня мир уже подготовлен к борьбе с пандемией лучше, чем когда-либо ранее. Благодаря научным достижениям и международному сотрудничеству созданы все условия для того, чтобы можно было оперативно отслеживать эволюцию вируса, анализировать эпидемиологические характеристики вирусной инфекции, направлять поставки антивирусных препаратов туда, где в них имеется необходимость, а также осуществлять разработку вакцины.

Чем же отличается грипп 2009 года от обычного сезонного гриппа? Прежде всего тем, что появился новый мутированный возбудитель вируса гриппа А/Н1N1 («свиного гриппа»), который может приобрести размахи пандемии и который является типичной эмерджентной инфекцией (англ. emergency — внезапно возникающий, непредсказуемый случай), что объясняется переходом известного возбудителя на нового «хозяина».

В результате научных исследований в геноме нового вируса гриппа A/H1N1 были выявлены фрагменты генома вируса мексиканской свиньи, европейской свиньи и птиц. Проведенные дальнейшие исследования выявили значительно более сложную генную структуру нового вируса. В его состав входят гены, полученные из четырех различных источников:

- гены свиного гриппа, поражающего свиней Северной Америки;
- гены свиного гриппа, поражающего свиней Европы и Азии;
 - гены птичьего гриппа:
 - гены сезонного гриппа людей.

Это дало основание специалистам назвать его четырежды реассортантным вирусом. Предполагается, что европейский вирус получил гены от вируса гриппа птиц в 1979 г., а американский в 1995 г. получил генетические элементы человеческого и птичьего гриппа. Первый вирус циркулирует в свиньях уже 30 лет, второй — 14. За это время в их



генетических структурах произошли значительные изменения. И нынешний вариант гриппа A/H1N1 обусловлен скрещиванием между двумя свиными вирусами.

ВОЗ в апреле 2009 г. утвердила решение о переименовании вируса свиного гриппа в вирус A/H1N1 («вирусубийца», «смертельный вирус»).

По данным ВОЗ такой возбудитель никогда раньше не циркулировал в человеческой популяции и оказался абсолютно новым, причем существующие до этого времени вакцины по отношению к нему оказались неэффективными. Полученная инфекция легко передается от человека к человеку воздушно-капельным путем и чаще поражает молодых людей, что не характерно для сезонного гриппа.

Исторически вирусы гриппа попали в человеческую популяцию от животных. Самый многочисленный источник вирусов гриппа — птицы, особенно дикие водоплавающие. Строение вирусов людей и животных близкое, но несмотря на сходство возбудителя гриппа у человека и животных, прочность межвидового барьера делает невозможным инфицирование человека вирусами гриппа животных и наоборот. Однако проведенные исследования показали, что свиньи олинаково легко заражаются вирусами человеческого и птичьего гриппа. Уникальность организма свиней заключается в том, что эпителий их дыхательных путей имеет рецепторы для человеческого гриппа, а кишечник для птичьего. Кроме того, организм свиней по генетическим и физиологическим особенностям очень близок к организму человека, поэтому рассматривается как «резервуар для смешивания генов». При одновременном заражении двумя вирусами происходит реассортация вирусов со способностью передаваться от человека к человеку, вызывая пандемии. Имеются убедительные доказательства того, что пандемические варианты 1957 и 1968 годов возникли в результате рекомбинации человеческих и птичьих вирусов. В литературе описаны вспышки, вызванные реассортантными вирусами, которые образовались вследствие обмена фрагментами генома вирусов гриппа человека и свиньи. Это означает, что общность генофонда вирусов гриппа А человека и других видов позвоночных в биосфере обусловливает актуальность вопроса об участии вирусов гриппа животных и птиц в формировании пандемических вариантов вирусов гриппа человека.

Новый вирус гриппа A/H1N1, стремительно распространяясь по планете, может обменяться генетической информацией с вирусами сезонного и птичьего гриппа. Возникшая мутация может значительно повысить его патогенные свойства и сделать мутантный штамм более агрессивным с возникновением тяжелых форм инфекции и увеличением числа летальных исходов. Пандемия «испанки» с очень высокой смертностью вначале тоже была безобидной, но затем стала смертоносной. И нет никакой гарантии, что нынешняя ситуация не будет аналогично трагичной.

История и географическое распространение

Как массовая болезнь грипп описан еще в древние времена. В VI—X вв. н.э. он был известен под названием «итальянская лихорадка». В XIV веке итальянец Доминико Буони Сеньян описал 3 большие эпидемии (1323, 1328, 1387 годы) под названием «influenza di freddo». Однако считается, что первое достоверное описание гриппа сделал французский ученый Этьен Паскье в1403 г. во время эпидемии в Европе. Первая пандемия зарегистрирована в 1580 г. В XVIII веке их отмечено четыре, в XIX — также четыре (1830—1833, 1836, 1846—1848 и 1889—1890 гг., все двухволновые). В XX веке

было несколько эпидемий гриппа с промежутками в 2-4 года и две известные пандемии. Первая, известная в истории как «испанка», вспыхнула в 1918—1920 гг. и имела четыре волны (первые сведения о заболевании появились в мае 1918 г. в испанской печати). Во время этой пандемии переболело около 500 млн человек в мире и около 20 млн человек умерло. Вторая пандемия разразилась в 1957-1958 гг. и получила название «азиатского гриппа». По скромным подсчетам во время этой пандемии переболело около 2 млрд человек. Обе пандемии начались в Юго-Восточной Азии, затем перешли в Европу, Америку, Африку и Австралию. Наибольшая заболеваемость в период пандемии отмечалась во время второй волны (примерно в 7-10 раз больше, чем во время первой). С XVI века до настоящего времени в мире зарегистрировано около 20 пандемий и еще больше эпидемий. Настоящее название болезнь получила в 1743 г., когда Souvage и Broussais использовали для ее обозначения термин la grippe (франц. gripper, *agripper* — схватить, охватить).

Этиология

Возбудителем болезни является выделенный в 1931 г. английским ветеринарным врачом Shope вирус от больных инфлюэнцей свиней, который в настоящее время получил название Myxovirus inflenzae. В 1933 г. Smith, Andrews, Laidlaw в эксперименте по интраназальному заражению белых хорьков смывами из носоглотки больных гриппом людей подтвердили этот факт и классифицировали выделенные ими вирусы как возбудителей гриппа. В 1936 г. этот же вирус у больных гриппом выделили А.А. Смородинцев в Ленинграде и Л.А. Зильбер в Москве. По современной классификации вирус относят к семейству Ortomyxoviridae. так как он обладает сродством к мукопротеидам поражаемых клеток, откуда и произошло название всей группы вирусов — миксовирусы (от лат. myxomatosus — слизистый). В 1940 г. Fransis и независимо от него Magill выделили вирус гриппа, отличный по своим антигенным и биологическим свойствам от уже известного. Вирус, открытый первым, был назван вирусом А, а вирус, открытый позже, вирусом В. В 1947 г. Taylor выделил новый возбудитель, отличавшийся от вирусов А и В, и обозначил его вирусом С (по буквам латинского алфавита). Вирусы относительно крупного размера — 80-120 нм, имеют сферическую форму. Вирусы гриппа А широко распространены в природе и поражают как людей, так и целый ряд млекопитающих и птиц. Вирусы гриппа типов В и С выделены только у человека. Эпидемически значимыми являются 2 подтипа вируса гриппа A (H3N2 и H1N1) и вирус гриппа В. Итогом такой ко-циркуляции явилось развитие в один и тот же эпидемический сезон в различных странах эпидемий гриппа различной этиологии.

Генетическим материалом вируса гриппа является одноцепочечная отрицательная цепь РНК, состоящая из 8 фрагментов. Каждый фрагмент представляет собой ген, кодирующий синтез 11 определенных белков — гемагглютинина, нейраминидазы, белка рибонуклеопротеида, мембранного белка и т.д. Фрагментарностью генома вируса гриппа обусловлена высокая степень его изменчивости. В состав внешней оболочки вируса входит гемагглютинин, т.е. белок, вызывающий агглютинацию эритроцитов кур, морских свинок и других животных (более 20 видов), и нейраминидаза — белковый энзим, способствующий проникновению вируса в клетку хозяина. С РНК ассоциирован и белок, обозначаемый как S-антиген (soluble — растворимый),

инфектология

обладающий стабильностью и определяющий 3 серотипа вируса — А, В, С. Вирусы А и В имеют 2 поверхностных антигена — гемагглютинин (Н) и нейраминидазу (N). Они варьируют в пределах одного и того же серотипа, а также легко рекомбинируются с одноименными антигенами вируса свиней (sw), птиц (av) и лошадей (ed), определяя различные варианты вируса гриппа человека. Наибольшая антигенная изменчивость характерна для вируса серотипа А, меньшая — для серотипа В и не выявляется у серотипа С, т.е. он антигенно стабилен.

Гемагглютинин, определяющий типо- и штаммоспецифичность вирусов, а также нейраминидаза неоднородны. В настоящее время установлено 16 подтипов гемагглютинина (H1-H16) и 9 подтипов нейраминидазы (N1-N9). Основная роль в выработке иммунитета принадлежит именно этим белкам. У человека заболевание вызывают 3 подтипа гемагглютинина (Н1, Н2, Н3) и 2 подтипа нейраминидазы (N1, N2). Вирусы гриппа одного и того же серотипа, выделенные при различных эпидемиях, отличаются по гемагглютинину и нейраминидазе. Их принято обозначать краткой формулой. Например, пандемия гриппа 1918—1920 гг. была вызвана вирусом А с комбинацией указанных выше белков по формуле H1N1, в 1947–1957 гг. — H1N1, в 1957–1968 гг. — H2N2, в 1968–1976 гг. — H3N2, 1976-1981 гг. — H1N1 и т.д. При этом принято еще обозначать и штаммы вирусов: A(swine)30, A(Сингапур)57, A(Гонконг)68, А(Нью-Джерси)76, А(СССР)76, А(Техас)77, А(Бразилия)78, А(Бангког)79, А(Англия)80 и т.д.

Вирусы гриппа — облигатные внутриклеточные паразиты. Они развиваются преимущественно в цитоплазме, иногда в ядре. Во внешней среде они малоустойчивы и в течение нескольких часов разрушаются при комнатной температуре; при температуре 56—60°С теряют инфекционность в течение нескольких минут. Мгновенно погибают при действии дезинфицирующих растворов (формалин, сулема, спирт, кислоты, щелочи). Вирусы обладают токсическими свойствами, что хорошо выявляется в клинике по наличию лейкопении с нейтропенией, брадикардии и некрозов эпителия дыхательных путей, а также по наличию типоспецифических антител, которые нейтрализуют только соответствующие токсины.

Эпидемиология

H1N1 более заразен, чем сезонный грипп. Коэффициент инфицирования сезонным гриппом колеблется от 5 до 15%, аналогичный коэффициент в отношении H1N1 оценивается в пределах 22-33%.

В связи с быстрым генетическим изменением вирус гриппа А/H1N1 представляет значительную опасность, передается преимущественно воздушно-капельным путем, что диктует необходимость соблюдения санитарно-противо-эпидемического режима, предусмотренного при эпидемиях респираторных вирусных инфекций.

Контактно-бытовой путь — второй основной путь передачи инфекции A/H1N1. Во внешней среде вирус сохраняется жизнеспособным в течение 2—72 часов и погибает при температуре 70°C.

У большинства людей иммунитета к вирусам свиного гриппа, который мог бы предотвратить развитие этой инфекции, не существует. В связи с эффективной передачей свиного вируса от человека человеку формируется пандемия гриппа. В этом случае большое значение имеют: вирулентность вируса, существующий среди людей перекрестный иммунитет у переболевших сезонным гриппом

и другие факторы, связанные с состоянием макроорганизма.

Заболевание протекает как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев.

Больной представляет опасность для окружающих в последний день инкубационного периода и 7 дней с момента появления первых клинических симптомов. Пациенты, у которых заболевание продолжается более 7 дней с момента появления первых симптомов, должны расцениваться как потенциально контагиозные до момента исчезновения признаков заболевания. Дети, особенно младшей возрастной группы, могут быть потенциально контагиозными на протяжении более длительного периода времени. Длительность периода контагиозности может меняться в зависимости от особенностей штамма вируса гриппа А/Н 1 N 1.

Грипп А/Н1N1 является высококонтагиозным респираторным инфекционным заболеванием свиней. Для него характерны, как правило, высокий уровень заболеваемости этих животных и низкие показатели смертности (порядка 1-4%). Среди свиней вирус распространяется воздушнокапельным путем, при прямом и косвенном контакте и свиньями-носителями, у которых клиника болезни отсутствует. Среди этих животных вспышки болезни возникают круглый год, а в зонах с умеренным климатом — чаще всего в хололное время гола (осенью и зимой). Наиболее часто вирусы свиного гриппа принадлежат к подтипу H1N1, но среди свиней циркулируют и другие подтипы вируса (H1N2, H3N1, H3N2). Наряду с вирусами свиного гриппа указанные животные могут быть также инфицированы вирусами птичьего и сезонного гриппа человека. Имеются веские предположения, что свиной вирус H3N2 был привнесен в популяции свиней людьми.

Основным фактором, определяющим степень тяжести пандемии гриппа, которая измеряется числом случаев тяжелой болезни и случаев смерти в результате пандемии, является, как было отмечено выше, свойственная вирусу вирулентность. Однако на общую тяжесть воздействия пандемии влияют и многие другие факторы.

Даже такой пандемический вирус, который в начальной стадии вызывает легкие симптомы у здоровых людей, может оказать разрушительное воздействие, особенно в условиях сегодняшних высокомобильных и тесно взаимозависимых сообществ. Более того, один и тот же вирус может вызывать легкую болезнь в одной стране и приводить к гораздо более высокой заболеваемости и смертности в другой. Это может быть обусловлено также и другими причинами в данном регионе: сильной загазованностью атмосферы, повышенной сухостью воздуха. Вирус легче поражает сухую слизистую оболочку. Дальнейшее воздействие на общую тяжесть пандемии оказывает то, что, как правило, пандемия охватывает земной шар, по меньшей мере, двумя, а иногда и тремя волнами. По многим причинам степень тяжести последующих волн может в значительной мере варьировать в разных странах.

Со временем, по мере последующих волн распространения пандемии в национальных и международных масштабах свойственная вирусу вирулентность может меняться.

За исключением вспышки болезни в Мексике, которая до сих пор полностью не понятна, вирус H1N1 имеет тенденцию вызывать легкую болезнь у практически здоровых людей. За пределами Мексики почти все случаи заболевания и все случаи смерти выявлены у людей, страдавших



какими-либо хроническими болезнями. С точки зрения уязвимости населения особое беспокойство связано с тем, что вирус H1N1 склонен вызывать более тяжелые и смертельные инфекции у людей, страдающих другими болезнями.

В двух самых крупных и наилучшим образом документально зарегистрированных вспышках болезни — в Мексике и США — поражена молодая возрастная группа населения, по сравнению с сезонными эпидемиями гриппа. Несмотря на то, что случаи заболевания подтверждены во всех возрастных группах (от детей грудного возраста до пожилых людей), молодой возраст пациентов с тяжелыми и смертельными инфекциями является поразительной особенностью этих ранних вспышек болезни.

Основы патогенеза гриппа

Для вируса гриппа, в том числе вируса A/H1N1, типичным является поражение дыхательных путей, которое гистологически проявляется наличием дистрофии поверхностных слоев эпителия (в основном — поверхностных цилиндрических клеток), который выстилает верхние и нижние дыхательные пути. После инфицирования вирусы гриппа размножаются в клетках пилинлрического эпителия, заметными становятся набухание и вакуолизация цитоплазмы, исчезают мерцательные реснички, в дальнейшем развивается десквамация пораженных клеток, которые затем полностью разрушаются. Массированный выход зрелых вирионов сопровождается массовой гибелью клеток, что клинически проявляется воспалительными явлениями в верхних дыхательных путях. Таким образом, слизистая оболочка дыхательных путей в значительной мере лишается эпителиального покрова, открывая ворота для бактериальной микрофлоры. И если бы не одновременная регенерация базальных клеток, вероятно, организм погибал бы от потери им барьерной функции со стороны эпителия дыхательных путей. Развившийся воспалительный процесс наиболее выражен в трахее и бронхах, также могут появиться изменения в легких. Патогенетически это сказывается на функции внешнего дыхания, оксигенации крови и снабжении кислородом органов и тканей.

В трахеобронхиальном эпителии в течение 4-6 часов происходит репликация вируса. В дальнейшем в связи с некрозом эпителия и разрушением естественного защитного барьера вирус из мест первичной локализации довольно быстро попадает в кровоток с развитием стадии вирусемии и генерализации инфекции во внутренние органы. Нарушаются процессы микроциркуляции, расширяются сосуды и особенно капилляры, отмечается их парез с замедлением тока крови и гемостазами, венозная гиперемия. Антигены вируса можно обнаружить не только в крови, но и в миндалинах, лимфатических узлах, легочной ткани, в веществе головного мозга и др. Известно, что вирусы гриппа А способны инфицировать макрофаги, однако активная репродукция вируса в них отсутствует. На этой стадии появляются первые клинические признаки, проявляющиеся интоксикационным синдромом. Токсины вируса и продукты распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральную и вегетативную) и другие системы. Вирус гриппа сам по себе не может вызвать воспалительный процесс вне органов дыхания, в частности в головном мозге и в сердечной мышце, так как он не развивается в тканях этих органов. В мозге и внутренних органах определяются явления полнокровия, отека и паренхиматозной дистрофии, иногда с мелкими единичными кровоизлияниями.

Важно отметить, что при гриппе в основе поражения различных органов и систем ведущую роль играют циркуляторные расстройства. Вирус гриппа, оказывая токсическое действие на сосудистую систему, вызывает повышение проницаемости сосудов, ломкость сосудистых стенок. За счет нарушения капиллярного кровообращения развивается геморрагический синдром с частым развитием носовых кровотечений и образованием мелких тромбов. Иногда наблюдаются явления энцефалита, обусловленные присоединением вторичной бактериальной инфекции или же персистированием вирусов, в частности вируса простого герпеса, в центральной нервной системе. Наблюдаемые в практике явления менингизма при гриппе обусловлены токсическим поражением оболочек мозга и их сосудов с развитием отека и общей ликворной гипертензии, но обычно без изменения или с незначительными изменениями состава ликвора.

С нарушением церебральной гемодинамики и развитием отека тканей мозга связано формирование нейротоксического синдрома. В клинико-анатомическом аспекте поражения центральной нервной системы чаще всего констатируют как арахноидиты, т.е. как патологию, связанную с поражением сосудистого аппарата мозговых оболочек. То же самое следует сказать и о клинически выявляемом так называемом гриппозном миокардите. Изменения, которые наблюдаются при гриппе клинически и электрокардиографически, объясняются циркуляторными нарушениями в миокарде, т.е. очень резкими токсическими сосудистыми расстройствами в миокарде в виде периваскулярного и межмышечного отеков, полнокровия, тромбоза вен и кровоизлияний, которые сочетаются с дистрофическими изменениями нервных клеток и волокон интрамуральных ганглиев сердца. Наличие такого рода патологии у лиц с предшествующими сердечными заболеваниями усугубляет последние и делает их более явными. В практике же все это необоснованно приписывается гриппу с ярлыком «гриппозный миокардит». В печени находят белковую дегенерацию, а также генерализованную вазодилатацию. В селезенке обычно наблюдаются обширные сосудистые изменения. В пищевом канале встречаются очаги гиперемии. Почки также гиперемированы.

Серьезно повреждается эпителий дыхательных путей и сосудистый барьер в легких. Вазоспастическое и иммуносупрессивное действие вируса гриппа определяет возможность присоединения вторичной инфекции, в частности в дыхательной системе. Воспалительный процесс в легких с развитием пневмонии, которая довольно часто регистрируется у больных гриппом А/Н1N1, может быть обусловлен присоединением бактериальной флоры, в основном стафилококков. Опасность сочетания вируса гриппа и *S. aureus* связана с тем, что последний в процессе репродукции секретирует сериновые протеазы, с помощью которых обеспечивается беспрепятственное протеолитическое созревание почкующихся вирионов вируса гриппа. Стафилококковая пневмония протекает крайне тяжело, больной может погибнуть в очень ранние сроки болезни.

Надо отметить, что инициирование органов дыхания микроорганизмами происходит вследствие угнетения вирусами гриппа адгезивной способности эпителия трахеи и бронхов. Вирус гриппа подавляет факторы неспецифической и специфической антибактериальной защиты (уменьшается титр лизоцима, комплемента и пропердина в крови больных). Тяжелые и осложненные формы гриппа протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии,

инфектология

снижением активности натуральных киллеров, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, дефицит интерферона, что повышает вероятность развития бактериальных осложнений.

Возникновению бактериальных осложнений способствуют также нарушение лренажной функции бронхов, скопление жидкости в интерстициальной ткани и в просвете альвеол, нарушение микроциркуляции и повышение давления в малом круге кровообращения.

Определенную роль в патогенезе бактериальных осложнений при гриппе играют гиперчувствительность замедленного типа к бактериальным и вирусным аллергенам, а также сенсибилизация к ним лейкоцитов.

Таким образом, в патогенезе гриппа выделяют следующие основные фазы патологического процесса:

- репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
- вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;
- поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе респираторного тракта:
- возможность бактериального осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;
- фаза обратного развития патологического процесса или летальный исход.

Патоморфология с элементами механизма развития болезни

Поражения, вызываемые вирусом гриппа, весьма разнообразны. Интенсивность патологического процесса определяется вирулентностью вирусов и состоянием специфического и неспецифического иммунитета. Выделяют ряд основных патоморфологических изменений, вызываемых вирусами гриппа в инфицированном организме.

- 1. Цитопатическое (цитолитическое) действие на эпителий трахеи и бронхов с последующей их дистрофией, некрозом, десквамацией.
- 2. Вазопатическое (вазопаралитическое) действие (полнокровие, стазы, тромбозы, геморрагии), приводящее к нарушению функции мозговой ткани, легких, почек, печени и других органов.
- 3. Иммуносупрессивное действие угнетение активности макрофагов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), иммунной системы (развитие аллергических реакций, появление иммунных комплексов, подавление продукции лимфокинов).

Выход вируса гриппа А в периферическую кровь при нарушении барьерной функции эпителия верхних дыхательных путей может иметь очень серьезные последствия, проявляющиеся в индукции массовой гибели моноцитов и макрофагов, которые выполняют ключевые функции в запуске реакций неспецифического иммунитета и являются основным источником провоспалительных цитокинов периферической крови в очагах воспаления.

В реакцию организма на гриппозную инфекцию вовлекаются обе ветви гуморального иммунитета — местный (мукозальный) и системный. Гуморальный компонент играет важную роль в иммунном ответе организма на эту инфекцию, в то время как клеточно-опосредованный иммунный ответ особенно эффективен в «очищении» вирусинфицированных клеток от вируса.

Антитела, секретирующиеся в верхних отделах респираторного тракта, являются первой линией обороны в ответ на вирусинфицирование. Так, секреторный IgA и в некоторой степени IgM защищают верхний отдел респираторного тракта и играют важную роль в предотвращении внедрения и распространения возбудителя в организме, а также ингибировании внутриклеточной репликации вируса. В начальной стадии инфекции носовые секреты содержат все три главных класса Ig (IgG, IgA, IgM), специфичные к гемагглютинину.

Согласно многочисленным исследованиям примерно у 80% переболевших гриппом определяются сывороточные антитела всех трех классов Ig, продуцируемых В-клетками. Эти антитела играют роль и в защите от инфекции (нижний отдел респираторного тракта), и в элиминации вируса из организма.

Во время первичной инфекции Ід определяются через 10-14 дней после начала заболевания. Уровень IgA и IgM достигает пика через 2 недели и затем начинает снижаться, в то время как уровень IgG достигает пика за 4-6 недель.

Клеточно-опосредованный иммунный ответ играет важную роль в процессах реконвалесценции и предотвращения развития осложнений гриппа, а также в ограничении распространения вируса в организме. Вирусоспецифические клеточные лимфоциты определяются в крови и секретах нижнего отдела респираторного тракта инфицированных лиц. Цитолиз клеток, пораженных вирусом гриппа, опосредуется цитокинетическими лимфоцитами, вирусоспенифическими антителами и комплементом.

Гриппозная инфекция индуцирует мощный Т-хелперный ответ, который играет важную роль в стимуляции продукции антител против вируса гриппа.

Важную роль в реализации противовирусной защиты организма играет интерферон. Выздоровление больных при гриппе происходит, прежде всего, благодаря выработке в пораженных клетках одного из факторов неспецифической защиты организма — интерферона, синтез которого возрастает при низкой рН и температуре тела в пределах 38°C, а затем уже благодаря развитию специфического иммунитета, роль которого в излечении больных менее существенна, чем интерферона. Особо патогенные вирусы, в том числе вирусы птичьего происхождения (вероятно, и свиного), обладают способностью подавлять выработку интерферона, что приводит практически к полному параличу иммунитета и развитию тяжелых форм заболевания, нередко со смертельным исходом. Постинфекционный специфический иммунитет, хотя и кратковременный, является прочным, причем строго типо- и штаммоспецифичным. Вирус А вызывает иммунитет в пределах 3 лет, вирус В — в пределах 3-5 лет, вирус С — скорее всего пожизненно. В связи с этим и эпидемии гриппа чередуются примерно с теми же интервалами. Выработка иммунных антител к гемагглютинину и нейраминидазе начинается с 9—10-го дня от начала болезни, достигая максимума через 2-4 недели. Иммунитет остается напряженным в течение 6-8 месяцев, после чего постепенно уменьшается. Иммунологические тесты по выявлению специфических антител у лиц, переболевших гриппом, почти не используются в клинической практике, так как больные выздоравливают раньше, чем появляется иммунитет. Однако в наблюдении за иммунологическим состоянием населения и для эпидемиологического прогноза эти тесты очень важны.

Здоровый человек заражается гриппом при вдыхании инфицированной аэрозоли, состоящей из частиц слюны





и мокроты, выбрасываемых при чихании больного на расстоянии до 2 м и при кашле — до 3-3,5 м. Заражение возможно и через предметы обихода (посуда, полотенце и др.), но роль этого фактора в передаче инфекции незначительная. Одной из важных особенностей гриппа является почти абсолютная восприимчивость к нему населения разных возрастных групп, что с учетом кратковременности иммунитета позволяет понять, почему часты эпидемии и возможны пандемии этой болезни и почему она является в настоящее время по существу единственной болезнью, способной к пандемическому распространению. В последнее время дискутируется возможная связь между эпизоотиями у свиней, лошадей и птиц и эпидемиями, хотя заражение человека от животных не доказано и роль последних в эпидемиологии гриппа все еще не выяснена, даже с учетом того, что в период вспышек гриппа у людей отмечается увеличение титра антител и у животных. Здоровое вирусоносительство у людей оспаривается.

Особенность эпидемии гриппа А заключается в ее быстром развитии. За короткий период времени в эпидемию вовлекается население многих регионов страны/стран. Заболеваемость высокая и достигает 40% с одинаковым поражением всех возрастных групп.

Клинически грипп А/Н1N1 практически не отличается от сезонного гриппа. Регистрируемая клиническая картина варьирует в широких пределах — от бессимптомной инфекции, афебрильного заболевания до тяжелых форм с поражением легких со смертельным исходом.

Клиническая картина характеризуется развитием синдромов интоксикации и поражения дыхательных путей с первых суток заболевания.

Инкубационный период составляет от 2 до 7 суток, нередко укорачивается до 2 суток. Начало болезни острое, у большинства больных можно отметить продромальный период в виде недомогания, сухого кашля, першения в горле. Озноб обычно предшествует повышению температуры тела, которая в первые сутки может достигать 38-40°C.

С первых дней болезни обычно появляются головная боль, головокружение, боль в суставах и мышцах, тошнота и рвота. Сухой кашель сопровождается болью за грудиной по ходу трахеи. Кашель становится продуктивным примерно через 8-10 дней. У большинства больных кашель обычно сохраняется в течение 2-3 недель, иногда и больше.

Аускультативно — дыхание жесткое, нередко прослушиваются сухие хрипы.

На рентгенограмме в первые двое суток определяются усиление сосудисто-интерстициального рисунка и умеренное расширение корней легких. На 7-8-е сутки эти изменения обычно сохраняются. При осмотре — бледность кожи, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианоз губ, отечность язычка и небных дужек, зернистость мягкого неба, фолликулы на задней стенке глотки.

Признаки поражения органов дыхания при гриппе, вызванном вирусом гриппа H1N1, имеются уже в первые сутки болезни практически у всех больных. Часто при осложненном течении развивается одышка.

Дисфункция кишечника — отличительная особенность гриппа, вызванного вирусом H1N1. Больные отмечают дискомфорт в брюшной полости, диарея развивается на 2—3-и сутки от начала болезни.

В большинстве случаев заболевание протекает легко, тяжелые случаи могут сопровождаться признаками пневмонии, стремительным прогрессированием респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Более тяжелое течение болезни констатировано у беременных, детей младше 5 лет, людей старше 65 лет и у лиц любого возраста, имеющих хронические заболевания (последняя группа риска строго верифицирована).

Как показала практика, при своевременном обращении к врачу в неотягощенных случаях больные выздоравливают в течение 7-9 дней.

При осложнении гриппа А/Н1N1 пневмонией появляются такие ее признаки: постоянный кашель, высокая температура тела, потливость, рассеянные влажные хрипы, выраженные симптомы интоксикации и лр.

Учитывая, что типичная клиническая картина инфекции среди людей схожа с сезонным гриппом и другими острыми респираторными инфекциями, поражающими верхние дыхательные пути, значительная часть случаев заболевания выявляется случайно или в рамках эпидемиологического надзора за сезонным гриппом. Легкие и бессимптомные случаи этой новой болезни практически не выявляются, поэтому реальные масштабы распространения ее среди люлей неизвестны.

Несмотря на то, что летальность от гриппа A/H1N1 среди манифестных форм довольно высокая, вероятность подтверждения диагноза с помощью лабораторных тестов невысока.

Специфические факторы риска, которые определяют повышенную угрозу возникновения прогрессирующего заболевания, пока что полностью не изучены. Врачи и медицинский персонал должны следить за появлением признаков возможного ухудшения клинической картины (например, затрудненное дыхание, боль в груди, кашель с отделением окрашенной мокроты, измененный уровень и спутанность сознания) и немедленно принять решение в отношении таких пациентов. Врачи должны также принимать во внимание любые уже имеющиеся заболевания пациента (такие как пониженный иммунитет, ранее возникшие хронические легочные и сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет).

Известно, что беременные женщины подвержены повышенному риску осложнений после сезонного гриппа H5N1 и предыдущих пандемических инфекций. В отчетах были описаны несколько госпитализаций с летальным исхолом в отношении беременных женщин, зараженных новым вирусом A/H1N1. Следовательно, беременные женщины с подозрением на новый грипп А/Н1N1 или с подтвержденным диагнозом требуют более внимательного наблюдения и лечения противовирусными препаратами.

Необходимо принимать во внимание возможность обострения имеющихся хронических заболеваний и присоединения бактериальных инфекций. Вторичные бактериальные инфекции, почечная недостаточность, миокардит значительно утяжеляют течение болезни, являясь серьезным осложнением гриппа A/H1N1.

Выздоровевшие лица не являются заразными через 2-3 недели после проявления первых клинических симптомов.

Осложненная пневмония

При пневмонии, развившейся в первые 2—3 суток, характерно сочетание симптомов вирусной инфекции и поражения легочной ткани. Чем тяжелее грипп, тем чаще возникают ранние пневмонии. На фоне яркой картины гриппа появляются такие симптомы, как локальная боль в груди, одышка, цианоз, примесь крови в мокроте, развивается

инфектология

гипоксемия, свидетельствующая о дыхательной недостаточности. Состояние этих больных, как правило, тяжелое с высоким риском отека легких, причиной которого, в большей степени, является повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Развивается интерстициальный и альвеолярный отек легких. Альвеолы содержат клетки крови, продукты разрушения клеток, фибрин.

Бактериальные возбудители, преодолев защитные барьеры легких, нарушенные вирусной инфекцией, достигают альвеол, оседают в терминальных бронхиолах, где интенсивно размножаются. В результате формируется первичный воспалительный очаг внутри ацинуса. Для пневмонии, развившейся на ранних этапах гриппозной инфекции, характерно преобладание сосудистых нарушений, расстройство микроциркуляции с развитием отека и кровоизлияний в паренхиму легких, а также сочетание поражения альвеол с воспалительными изменениями слизистой оболочки бронхов.

Пневмонии чаще бывают очаговыми, с крупнофокусными затемнениями неоднородной структуры на рентгенограммах, а также сливными, очаговыми полисегментарными и долевыми, в ряде случаев присоединяется плеврит. Тяжесть состояния таких больных обусловлена значительной интоксикацией, сердечно-сосудистой и легочной недостаточностью. Пациенты нуждаются в респираторной поддержке.

Лечение в амбулаторных условиях:

- обильное питье;
- жаропонижающие препараты (парацетамол, ибупрофен) по показаниям, **не рекомендуется аспирин(!)**;
- при кашле противокашлевые и муколитические препараты;
 - антигистаминные препараты II-III поколения;
- пациентам из групп риска, у которых нет показаний для госпитализации, назначается арбидол или тамифлю (озельтамивир):
 - постельный режим в течение всего острого периода;
 - ограничение белковой пищи;
 - при ухудшении состояния госпитализация.

Лечение в стационаре:

- тамифлю (озельтамивир) 75 мг 2 раза в сутки пациентам из групп риска и с тяжелыми осложненными формами заболевания, при отсутствии тамифлю арбидол;
 - оксигенотерапия;
- при подозрении на бактериальную инфекцию фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин), макролиды (кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III—IV поколения, защищенные аминопенициллины.

Показания к госпитализации:

- нарушение сознания;
- судороги;
- гипертермия с потерей жидкости (диарея, рвота);
- сердечно-сосудистая патология, шок;
- респираторная недостаточность III-IV степени;
- наличие сопутствующей патологии (астма, эндокринные нарушения, сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации, почечная недостаточность);
- беременные с проявлениями респираторной инфекции подлежат срочной госпитализации.

Советы населению

В настоящее время для подавляющего большинства заболевших достаточно лишь получения ухода в домашних

условиях, выздоровление наступает без медицинского вмешательства.

Однако люди должны знать о признаках тяжелого заболевания и без промедления обращаться за медицинской помощью в тех случаях, когда у больного возникает одышка или затруднение дыхания, либо когда дольше трех дней сохраняется повышенная температура тела.

Также необходимо сразу обращаться к врачу, если заболевание сопровождается повышением температуры выше 38°C.

Если заболел ребенок раннего возраста, родителям следует обратиться за медицинской помощью в тех случаях, когда у него отмечаются учащенное или затрудненное дыхание, упорная лихорадка, судороги, спутанность или отсутствие сознания.

Лица, осуществляющие уход за больным, должны предохранять себя и других, тщательно соблюдая правила гигиены (мытье рук, «кашлевой этикет»).

Люди должны быть информированы по мере изменения ситуации.

Рекомендации ВОЗ

Не следует закрывать границы. Поскольку вирус уже широко распространился, его невозможно остановить на границе, в порту или аэропорту. Нет доказательств того, что закрытие границ способно остановить распространение болезни; вместе с тем, такие меры могут серьезно нарушить международные перевозки и торговлю.

Не следует ограничивать поездки. Лица, инфицированные данным вирусом и способные заражать других, могут не иметь никаких симптомов, в связи с чем их нельзя отличить от здоровых людей.

Уроки пандемий прошлого показывают:

- начало пандемии может не совпадать с началом подъема сезонной заболеваемости гриппом;
- вакцина против гриппа должна производиться на основе актуального для текущего периода штамма возбудителя;
- на первом этапе развития пандемии (2—6 мес) вакцина против пандемического вирусного варианта будет отсутствовать — в этот период лечебно-профилактические мероприятия должны основываться на применении противовирусных и иммунокорригирующих препаратов;
- карантинные мероприятия на уровне отдельных стран и регионов малоэффективны только мероприятия (в первую очередь вакцинация), предпринимаемые в масштабах всей планеты, являются адекватной мерой по сдерживанию распространения пандемического варианта вируса гриппа.

Следующий этап может оказаться намного сложнее, так как формирование в человеческой популяции иммунной прослойки против пандемического вируса неминуемо заставит последний активизировать антигенный дрейф, что может повлиять на биологические свойства патогена. Еще более катастрофический сценарий возможен в случае реассортации имеющегося пандемического штамма с вариантами сезонного эпидемического гриппа А. Следует также помнить о том, что на вновь освоенных территориях пандемический вирус «вернется» в популяции сельскохозяйственных, а затем — и диких животных. Это создает возможность реассортации с широким спектром вирусных вариантов, в том числе — высоковирулентным гриппом А/Н5N1 птиц.

Список литературы находится в редакции.



Н.В. Дмитриева, Н.С. Багирова, Г.В. Варлан, З.В. Волкова, И.Н. Петухова, Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, РФ

Меропенем в лечении инфекций у онкогематологических больных

есмотря на значительные достижения в области химиотерапии злокачественных опухолей и онкогематологических заболеваний, одной из основных причин смерти онкологических больных остаются инфекции, возникающие на фоне нейтропении, связанной с введением цитостатических препаратов. Онкогематологические больные являются группой высокого риска инфекции. В 75% случаев летальный исход у больных гемобластозами был обусловлен инфекционными осложнениями, причем у 80% из них инфекции развились на фоне нейтропении [3, 5, 6].

К инфекции в этой группе больных предрасполагают следующие факторы: нейтропения, повреждение клеточного и гуморального иммунитета как вследствие самой опухоли, так и под влиянием цитостатиков, нарушение целостности слизистой оболочки — входных ворот для инфекции. Больные острыми лейкозами являются наиболее значимой группой риска возникновения инфекций. Нейтропении в этой группе больных, как правило, длительно протекающие (более 10 дней) и достаточно глубокие (до единичных нейтрофилов в анализе крови). В 75% случаев развивается сепсис (основная причина катетер-ассоциированные инфекции [KAИ] — до 43%), на втором и третьем месте по частоте возникновения стоят инфекции дыхательных (44%) и мочевыводящих путей

Сопоставление результатов исследования, проведенного в Российском онкологическом научном центре (РОНЦ) имени Н.Н. Блохина, и исследования IATTG-EORTC свидетельствуют об относительном сходстве спектра инфекций у больных с фебрильной нейтропенией, который представлен, в основном, лихорадкой неясного генеза — ЛНГ (38-41%), инфекциями кровотока (16-34%) и инфекциями дыхательных путей (15–17%).

Большая частота гематологических инфекций (34%) была продемонстрирована в исследовании IATTG-EORTC по сравнению с таковой (16%) в исследовании РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН. Это связано, видимо, с более частым забором крови в первом исследовании. КАИ (5-10%) можно формально отнести к инфекциям кровотока, хотя особенности, связанные с коррекцией данного осложнения, заставляют рассматривать эти инфекции отдельно [6].

Спектр бактериальных патогенов, вызывающих инфекции у больных с нейтропенией, представлен грамположительными кокками (эпидермальные и золотистые стафилококки, зеленящие и прочие виды стрептококков, энтерококки), С. jeikeium, Bacillus spp. Грамотрицательные патогены представлены традиционно «проблемными» микроорганизмами, такими как P. aeruginosa, Klebsiella spp., E. coli., Acinetobacter, S. maltophilia, энтеробактеры, цитро-

По нашим данным, грамположительные кокки выделялись в 37% случаев, грибы — в 34%, грамотрицательные палочки — в 21% [1, 2].

При анализе таксономической структуры патогенов, выделенных из крови при бактериемии (проанализировано 236 штаммов), большинство составили коагулазонегативные стафилококки — 37%, золотистые стафилококки — 14%, грибы — 12%, грамотрицательные палочки — 21%. При этом синегнойные палочки выделялись более чем в 3%, а кишечные палочки и энтеробактеры — почти в 5% и 6% случаев соответственно [1-3].

В процессе стационарного лечения больных происходит резкое снижение высеваемости микроорганизмов, относящихся к нормальным обитателям слизистой оболочки открытых полостей и ее колонизация госпитальными штаммами, которые часто оказываются возбудителями инфекций у онкогематологических больных.

Анализ фебрильных эпизодов на фоне нейтропении показал, что более двух их третей связаны с инфекцией, которая может протекать как с наличием симптомов, так и бессимптомно. Вследствие дефекта или отсутствия воспалительной реакции у больных с нейтропенией часто отсутствуют классические симптомы инфекции, так что лихорадка является первым и нередко — единственным ее проявлением.

Выбор препаратов для антимикробной терапии фебрильной нейтропении (ФН) у больных онкогематологическими заболеваниями следует основывать на данных

инфектология

микробиологического мониторинга в конкретном лечебном учреждении. Стандартная терапия ФН включает парентеральное введение антибиотиков широкого и сверхширокого спектров действия. Несмотря на широкие клинические испытания, проводимые с начала 70-х гг. ХХ века, единой схемы антибиотикотерапии для первоначального режима лечения ФН не существует. Рекомендованные препараты первой линии терапии для групп пациентов высокого риска инфекций включают: карбапенемы (меропенем и имипенем), цефалоспорины III-IV поколения (цефтазидим, цефепим), пиперациллин/тазобактам в комбинации с амикацином. Целесообразность комбинации цефалоспоринов и карбапенемов с аминогликозидами (амикацин) до настоящего времени остается спорной. Комбинация с гликопептидами (ванкомицин или тейкопланин) и противогрибковыми средствами (как правило, амофтерицин В или флуконазол) соответствует последующим линиям терапии в зависимости от эффекта, полученного от первой линии терапии. Используемые ранее режимы двойных комбинаций с аминогликозидами, комбинации из двух β-лактамов, ванкомицинсодержащие комбинации, монотерапия β-лактамом имели примерно одинаковый эффект. Каждый из исследованных режимов имел свои преимущества и недостатки. Наиболее эффективными оказались карбапенемы, в том числе меропенем.

Меропенем (меронем) — β-лактамный антибиотик группы карбапенемов. По сравнению с цефалоспоринами отмечена его большая устойчивость к гидролизирующему действию бактериальных β-лактамаз, в том числе 100% устойчивость к β-лактамазам расширенного спектра (БЛРС), что обусловливает уникально широкий спектр антибактериальной активности и высокую клиническую эффективность монотерапии. Меропенем применяется при лечении тяжелых (в основном госпитальных) инфекций, чаще — как препарат резерва, но при угрожающих жизни состояниях должен использоваться в первой линии терапии.

Механизм действия меропенема связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β-лактамами карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и оказывать в отношении них выраженный антибиотический эффект. Меропенем действует на многие грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии и анаэробные микроорганизмы. К меропенему чувствительны стафилококки (кроме метициллин-резистентных), стрептококки, включающие пневмококк (по активности в отношении ампициллин-резистентных пневмококков меропенем уступает только ванкомицину), гонококки, менингококки, E. faecalis. Среди грамотрицательных палочек высокочувствительны бактерии семейства Enterobacteriaceae (кишечные палочки, клебсиеллы, энтеробактеры, протеи, циторактеры, ацинетобактеры, морганеллы), в том числе штаммы, резистентные к цефалоспоринам III-IV поколений и ингибиторзащищенным пенициллинам. Большинство штаммов синегнойной палочки чувствительны к меропенему, однако постепенное появление мультирезистентных штаммов P. aeruginosa требует коррекции режимов антибактериальной терапии (использование максимальных доз + продленная

инфузия). Природной устойчивостью к карбапенемам обладают *E. faecium* и *S. maltophilia*. Меропенем высокоактивен в отношении анаэробов — спорообразующих (кроме *C. difficile*) и неспорообразующих. Вторичная устойчивость микроорганизмов развивается крайне редко (за исключением *P. aeruginosa*) [7].

Практически все выделенные возбудители были чувствительны к меропенему, за исключением нескольких штаммов синегнойной палочки, что можно объяснить множественными механизмами резистентности последней и широким распространением в клиниках мультирезистентных штаммов этого микроорганизма, что связано, в том числе, с недостаточным инфекционным контролем.

Учитывая отсутствие на рынке новых антибиотиков для борьбы с синегнойной инфекцией, в последние годы активно исследуются модификации режимов дозирования и введения β -лактамных препаратов. Наибольшее количество работ подтверждает превосходящую эффективность трехчасовой инфузии меропенема по сравнению с болюсным введением такой же дозы.

Меропенем вводится парентерально и хорошо распределяется в организме, достигая высоких терапевтических концентраций в тканях и секретах. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер при воспалении, создавая концентрации в спинномозговой жидкости, равные 15-20% от плазменной концентрации. Он не метаболизируется и выводится преимущественно почками в неизмененном виде, поэтому при почечной недостаточности возможно значительное замедление элиминации и требуется коррекция дозы в зависимости от уровня клиренса креатинина в сыворотке крови. Показаниями к использованию меропенема являются тяжелые инфекции, в том числе госпитальные, вызванные полирезистентной и смешанной бактериальной микрофлорой; инфекции дыхательных путей, в том числе нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; осложненные интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза; сепсис; инфекции кожи и мягких тканей; менингиты, ФН высокого риска инфекции. Препарат вводится внутривенно капельно по 0,5-1,0 г каждые 8 часов, при менингите — 2,0 г каждые 8 часов.

ФН являются наиболее часто встречающимся инфекционным осложнением у онкогематологических больных. Учитывая тяжесть состояния этих пациентов и высокий уровень летальности при неадекватной антибактериальной терапии, при выборе антибиотика для адекватной стартовой терапии определяющим будет широкий спектр активности и благоприятный профиль безопасности (хорошая переносимость).

Клиническая эффективность монотерапии меропенемом при ФН не уступает или превышает таковую при комбинированных режимах антибактериальной терапии. Так, при лечении 901 эпизода ФН (меропенем принимали 452 пациента; цефтазидим + амикацин — 449 больных) результат был успешным в 57 и 53% случаев соответственно (ЕОRTC и GIMEMA группы) при более высоком количестве побочных эффектов в группе комбинированной терапии (4 против 7%). Меропенем вводили в дозе 1 г каждые 8 часов (20 мг/кг каждые 8 часов для детей); цефтазидим — 2 г каждые 8 часов (35 мг/кг каждые 8 часов



для детей) + амикацин 20 мг/кг однократно. В другом исследовании при лечении 299 эпизодов ФН меропенемом (3 г в сутки) и цефтазидимом (6 г в сутки) в комбинации с амикацином были получены следующие результаты: уровень бактериальной эрадикации составил 93% в обеих группах; стартовая эмпирическая терапия меропенемом была достоверно эффективнее стандартной комбинации: клинический эффект у больных после трансплантации костного мозга составил 73 против 27% в 1-й и 2-й группах соответственно (p<0,001). При числе нейтрофилов <100/мм³ клинический эффект составил 55% для 1-й группы и 43% — для 2-й (p<0,05). При ЛНГ — 62 и 46%соответственно (р=0,02). Общая клиническая эффективность составила 54 и 44% (р=0,03) соответственно для групп больных, получавших меропенем и комбинацию цефтазидима и амикацина. Авторы отдают предпочтение меропенему как более эффективному препарату для стартовой эмпирической терапии [8].

На международном симпозиуме по ФН были представлены сравнительные результаты различных исследовательских групп (EORTC, CAMARA, BEHRE, Study Group, VANDERCAM, SHAH) по выбору 1-й линии антибиотикотерапии у онкогематологических больных с ФН при числе нейтрофилов ниже 100/мм³ и ожидаемой длительности более 10 дней на больших группах пациентов (до 483 больных). Сравнивали режимы монотерапии меропенемом, имипенемом/циластатином, цефтазидимом с/без амикацина. Клинический эффект монотерапии меропенемом при подтвержденной инфекции и ЛНГ был

сопоставим, а в ряде исследований — превосходил таковой при стандартных режимах комбинированной терапии, достигая 84% при ЛНГ (p>0,05) [7].

Таким образом, меропенем — антибиотик сверхширокого действия — является одним из основных препаратов, используемых для лечения как ФН высокого риска, так и тяжелых инфекций различных локализаций в онкологической клинике у больных онкогематологическими заболеваниями.

Литература

- 1. Багирова Н.С. Инфекции в онкогематологии. // Новое в онкологии / Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова. Воронеж, 2001. C. 366-380.
- 2. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Бактериемии у больных гемобластозами // Проблемы гематологии и переливания крови. 2002. № 4. С. 21-33.
- 3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы κ лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. М.: Боргес, 2003. 76 с.
- 4. Edwards J.R. Meropenem: a microbiological overview // JAC. 1995. Vol. 36 (Suppl. A). P. 1–17.
- 5. Infections in cancer patients / Ed. J.N. Green. New York-Basel, 2004. 533 p.
- 6. Management of Infections in Immunocompromized Patients / Ed. M.P. Glauser, P.A. Pizzo. UK, 2000. 471 p.
- 7. Mason B. et al. Meropenem in the empirical management of FN. 6th Int. Symp. FN, Des. 17–19, 2003, Abstr. 40.
- 8. Wiseman L.R. et al. Meropenem. A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy // Drugs. 1995. Vol. 50 (1). P. 73—101.

Впервые статья опубликована в «Русском медицинском журнале», 2005, №23.

дайджест

дайджест

дайджест

Режимы дозирования меропенема при тяжелых инфекциях: результаты обсервационного многоцентрового исследования

Целью проспективного наблюдательного многоцентрового исследования, проведенного в Испании, стала характеристика эффективности и переносимости коррекции дозы меропенема, назначенного в качестве эмпирической терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях пациентам в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Исследование проводилось на базе 17 ОРИТ с участием 92 пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, которым эмпирически назначался меропенем в дозе 1 г каждые 8 часов. Исходная доза препарата уменьшалась до 0,5 г каждые 8 часов в таких случаях:

- отмечалось благоприятное клиническое течение основного заболевания;
- были выделены патогены, чувствительные к меропенему;
- в ходе культурального исследования не были выделены причинно-значимые возбудители.

Наиболее частыми нозологическими формами были вентилятор-ассоциированная пневмония с последующей бактериемией. Микробиологическое исследование оказалось положительным у 53 пациентов, причем в структуре возбудителей преобладали грамположительные патогены (53,7%), в частности — метициллиночувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные микроорганизмы (42,7%). Из 92 пациентов 18 человек не были пригодны для проведения оценки по окончании исследования.

Из 74 пациентов, пригодных для проведения оценки, у 67 (90,5%) больных отмечалось благоприятное клиническое течение заболевания (у 54 пациентов зарегистрировано выздоровление, у 13 — улучшение). У 50 из 53 пациентов (94,3%), пригодных для проведения микробиологической оценки, была достигнута эрадикация изначально выделенных возбудителей. В 3 случаях отмечалась персистенция патогенов (2 случая персистирования Acinetobacter baumannii, 1 случай — Pseudomonas aeruginosa). В трех случаях отмечалось выделение новых возбудителей в ходе лечения: A. baumannii (2 случая) и метициллинорезистентные S. aureus (1 случай). Нежелательные явления были зарегистрированы у 3 (4%) пациентов, причем ни одно из них не было расценено как тяжелое и не потребовало отмены терапии меропенемом. В ходе исследования погибло 25 (27,2%) пациентов, из них 3 — по причине инфекционного процесса.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что коррекция дозы меропенема с 1 г каждые 8 часов до 0,5 г каждые 8 часов является приемлемым и рациональным подходом к лечению тяжелых нозокомиальных инфекций у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, за исключением тех случаев, когда причинно-значимыми патогенами являются неферментирующие грамотрицательные возбудители.

www.antibiotic.ru

Е.Т. Соловьева*, С.С. Дубовская, Харьковский национальный медицинский университет, *Харьковский областной центр профилактики и борьбы со СПИДом

ВИЧ-инфекция в неврологической практике: актуальные вопросы

Обзор литературы

рогноз развития эпидемии ВИЧ-инфекции на сегодняшний день крайне неблагоприятен. По официальным данным Министерства здравоохранения (МЗ) Украины на основании показателей Украинского центра профилактики и борьбы со СПИДом в ноябре 2009 г. в Украине официально зарегистрировано 1730 ВИЧ-инфицированных лиц. По данным на первую половину 2008 г. наибольшее количество официально зарегистрировано в Донецкой и Днепропетровской областях (6,2 и 8,0 случая на 100 тыс населения соответственно). Благоприятная ситуация отмечена в Закарпатской области, где в феврале 2008 г. зарегистрировано 4 человека, что составляет 0,3 случая на 100 тыс населения.

По официальным данным МЗ Украины количество лиц со впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекция / СПИД в период с 1987 г. по ноябрь 2009 г. составляет: ВИЧ-инфекция — 156 404, СПИД — 30 767, умершие — 17 454. По официальным оценкам Всемирной организации здравоохранения и ЮНЭЙДС в 2005—2006 гг. около 45 млн людей на планете инфицированы ВИЧ-инфекцией. По официальным данным ВИЧ-инфекция — как в Украине, так и во всем мире — занимает первое место по уровню психологического стресса. Согласно последним данным в мире насчитывается около 40 млн ВИЧ-инфицированных людей. Средний показатель инфицированности ВИЧ по Украине составляет 58 случаев на 100 тыс населения.

В патогенезе ВИЧ-инфекции наряду с основными патогенными свойствами вируса и способностью иммунной системы противостоять ему в поражении нервной системы принимает участие множество ко-факторов, определяющих в дальнейшем развитие тех или иных звеньев патогенетической цепи. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции могут быть вызваны как самим ретровирусом, так и обусловлены дисфункцией иммунной системы. Речь идет не только об известных оппортунистических инфекциях, поражающих мозг, таких как токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия и криптококковый менингит, но и о комплексной СПИД-деменции, вызываемой самим ВИЧ, и о поражении периферической нервной системы, в частности генерализованной нейропатии.

Важно изучить патогенез поражения нервной системы на фоне ВИЧ-инфекции. Известно, что непосредственное поражение состоит в инфицировании и разрушении клеток нервной системы, которые имеют рецептор CD4. Сюда можно отнести: астроциты (транспорт ионов и нейротрансмиттеров), олигодендроциты (основной источник миелина), микроглию, моноциты, фибробластоподобные клетки мозга, клетки эндотелия кровеносных сосудов, нейроны. Кроме того, глиальные клетки поражаются не только вследствие инфицирования, т.е. проникновения ВИЧ внутрь самой клетки, но и вследствие их мембранного лизиса белком gp120. Гликопротеид gp120 играет ключевую роль в патогенезе ВИЧ-нейрональных повреждений за счет блокирования нейролейкина (лимфокина, обладающего нейротрофическим действием). Под влиянием gp120 астроциты не удерживают глутамат в синапсах, что ведет к усилению ионной нагрузки Ca²⁺ и цитотоксическому действию.

Каждое звено патогенеза впоследствии приводит к возникновению у пациентов особой клинической картины с характерным, зависящим от точки приложения неврологическим дефицитом. Так, снижение нейротрофического влияния биорегулирующих веществ гипоталамо-гипофизарного комплекса ведет к нарушению медиаторного обмена. Дефицит гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина ведет впоследствии к развитию эпилептических судорог. Депрессия серотонина приводит к возникновению антисеротониновой атаксии. Нарушение обмена вазопрессина - к нарушению памяти. Поражение эндотелиальных клеток сосудистых сплетений оболочек мозга и эпендимы желудочков приводит к развитию воспаления мезенхимальных элементов нервной ткани и вторичной демиелизации, что впоследствии клинически будет проявляться развитием вирус-индуцированного васкулита. Депрессия клеточного иммунитета приводит к развитию у пациентов оппортунистических инфекций и к неопластическим процессам.

Патогенетические факторы, которые в дальнейшем приводят к поражению нервной системы, могут быть систематизированы следующим образом. Первичное инфицирование клеток центральной нервной системы происходит путем проникновения через гематоэнцефалический барьер инфицированных макрофагов (вариант «троянского коня»), а также через щели между эндотелиальными клетками капилляров и в результате инфицирования микроглии. Впоследствии это приводит к нарушению функции нейронов, астроцитов, микроглии, их гибели за счет токсического действия на нейроны белков вируса, цитокинов



и последующего нарушения медиаторного обмена. Сравнительный количественный анализ уровня инфицирования лимфоидной ткани и мозга указывает на более выраженное поражение последнего. Доказательным путем определили, что только 1/10 000 доля лимфоцитов периферической крови больных СПИДом инфицирована вирусом, в то время как в ткани мозга ВИЧ поражает каждую сотую клетку.

В ходе исследований было отмечено, что Т-хелперы не единственные клетки со встроенным в мембрану антигеном СD4. В частности, 40% моноцитов несут также антиген СD4 и могут поражаться ВИЧ. Клетки макрои микроглии (макрофаги центральной нервной системы) содержат информационный белок рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодирующий белок СD4 и способный его синтезировать. Онтогенетическая связь клеток костного мозга и нейроглии (мезинхимальная закладка) объясняет возможный тропизм ВИЧ к Т-хелперам и нейроглиальным клеткам — астроцитам, олигодендритам, таницитам. Поэтому частичная экспрессия генома вируса при латентном течении может интерферировать с нормальным функпионированием клетки и служить елинственным проявлением инфекции при неясной неврологической картине. При изучении патогенетических звеньев следует учитывать и то обстоятельство, что персистенция и репликация ВИЧ в глиальных клетках связаны с тем, что астроциты наряду с энлотелием сосулов головного мозга определяют целостность гематоэнцефалического барьера. Следует отметить, что олигодендриты продуцируют миелин. Таким образом, первичность демиелинизирующего аутоиммунного процесса обоснована и приводит к последующей атрофии мозга и деменции (т.е. СПИД-деменции).

Этиологическими факторами поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных больных являются: непосредственное поражение ВИЧ нервной системы, оппортунистические инфекции, опухоли, цереброваскулярная патология, токсическое возлействие антиретровирусных препаратов (токсическое воздействие, аллергия или идиосинкразия, включая связанные с антиретровирусной терапией синдром липодистрофии, нефро- и гепатотоксичность).

Уже на ранних стадиях возникновения системной ВИЧинфекции головной мозг, мягкие оболочки подвергаются воздействию вируса, что сопровождается иммунным ответом в пределах головного мозга. Подчеркивается, что и вирусная агрессия, и иммунные реакции являются метастатическими, поскольку они представляют собой транслокацию инфицированных вирусом клеток организма и иммунных клеток из системной циркуляции в мозг. Авторы выделяют два фактора последовательного развития клинической картины поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции. Первый фактор — эффективность иммунной защиты. В данном случае это проявляется степенью подавления репликации вируса в пределах головного мозга (СПИД-деменция и ВИЧ-энцефалит развиваются далеко не у всех больных с высокой виремией). Второй фактор — появление тропных к макрофагам генетических вариантов вируса. Это хорошая репликация в макрофагах и родственных клетках и плохая репликация в клетках лимфоцитарного ряда.

Учитывая литературные данные, возможно, в развитии поражений головного мозга играет важную роль также специфическая адаптация вируса к макрофагам и микроглии самого мозга. Это наблюдение было сформулировано на фоне анализа полученных данных, соответствующих гистологическим находкам. При проведении гистологии было выявлено, что продуктивное воспаление захватывает в основном макрофаги и микроглию, приводя к полиядерноклеточному энцефалиту. ВИЧ поражает также астроциты, эндотелиальные клетки и нейроны. При этом выделяется продукт регуляторного гена *nef*, а не продукт структурного гена или новое поколение вирусов. Предполагается, что инфицирование макрофагов и микроглии включает иммунопатологические процессы, так или иначе обусловливающие нейротоксический эффект. Токсичностью обладают наружный гликопротеин ВИЧ gp120, продукты регуляторных генов nef и tat. Иммунные реакции на вирус могут активировать продукцию нейротоксинов, особенно это касается неэффективных реакций. Известно, что оба вида токсичности, такие как вирогенная и иммуногенная, постоянно активируются цитокинами, которые, в свою очередь, тоже включают различные нейродегенеративные механизмы (N-метил-D-аспартат-рецепторы, продукцию окиси азота и т.д.). Следует подчеркнуть, что для проникновения ВИЧ в клетку необходим ряд рецепторов.

Основными рецепторами для ВИЧ являются: дифференцировочный антиген СD4, хемокиновые рецепторы, белки-корецепторы. В литературе подчеркивается, что ВИЧ поражает исключительно те клетки, которые являются носителями этих белков. Известно, что СD4-рецепторы кроме лимфоцитов имеются также в клетках нервной системы — в глиальных клетках (астроцитах) чувствительных ганглиев, эндотелиальных клетках сосудистых сплетений и оболочек спинного и головного мозга, эпендимах желудочков.

Учитывая вышеизложенное и опираясь на большое количество фундаментальных исследований, следует подчеркнуть, что нейрогуморальные факторы играют ведущую роль в цепи патологических реакций, связанных с поражением нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц. Вопреки имеющемуся представлению о том, что гематоэнцефалический барьер малопроницаем, ВИЧ проникает в головной мозг и ликвор. Известно существование нескольких гипотез, которые могут объяснить данное явление. Согласно одной из гипотез само непосредственное поражение центральной нервной системы может осуществляться за счет периневрального проникновения вируса в глиальные клетки. Некоторые авторы считают, что имеет место и косвенное поражение — когда вирус из клеток иммунной системы проникает в нервную систему. Возможно проникновение вируса в эндотелиальные клетки церебральных капилляров, несущих на мембране антиген CD4. Предполагается также существование генетических вариантов ВИЧ, обладающих специфическим нейротропным действием.

Причинами первичных неврологических осложнений являются: прямое повреждающее действие вируса на клетку, аутоиммунные процессы (действие цитотоксических Т-клеток и противомозговых антител), воздействие нейротоксических веществ, вырабатываемых инфицированными иммуноцитами. Данные ряда исследований свидетельствуют, что рецепторы CD4 расположены не только в клетках нейроглии, но и в эндотелиальных клетках сосудистых сплетений оболочек мозга и эпендиме желудочков. Впоследствии это может приводить к ВИЧассоциированным сосудистым поражениям спинного и головного мозга. Поскольку патологический процесс локализуется эндоваскулярно, возможно возникновение

инфектология

первичных васкулита и васкулопатии. Первичный ВИЧассоциированный васкулит головного и спинного мозга в дальнейшем может приводить ко вторичному поражению нервной ткани. Известно, что часто развивающаяся при ВИЧ-инфекции тромбоцитопения повышает риск развития геморрагических осложнений, что вызывает нарушение реологии крови и гиперкоагуляцию.

При проведении гистологических исследований у ВИЧинфицированных пациентов были выявлены инфильтрация стенки сосуда лейкоцитами, отек и пролиферативные изменения интимы. Все это приводит к сужению просвета сосуда и его тромбозу с дальнейшим возможным инфарктом, разрывом сосуда и кровоизлиянием. Очень часто у ВИЧ-инфицированного пациента наблюдается трансформация ишемического инсульта в геморрагический. Результаты исследований доказывают, что при ВИЧассоциированном васкулите развиваются мультифокальные поражения. Это дает специалистам основания говорить не просто о васкулите, а о менинговаскулярной продуктивной форме нейроСПИДа.

Классификации очень разнообразны, наиболее популярны две взаимодополняющие — патогенетическая и топическая. Рассмотрим патогенетическую классификацию.

- 1. Нарушение иммунорегуляции: аутоиммунные заболевания острый энцефалит, нейропатии (стадия ВИЧинфекции ранняя и средняя); подострые и хронические идиопатические демиелинизирующие нейропатии; SD-подобные заболевания; обусловленные иммуносупрессией оппортунистические инфекции/неоплазии например, церебральный токсоплазмоз (стадия ВИЧинфекции поздняя); прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); первичная лимфома (ПЛ) центральной нервной системы; цитомегаловирусные энцефалиты, полирадикулопатии, множественные мононевриты, заболевания, вызванные ВИЧ (комплексная СПИД-деменция, дистальная сенсорная полинейропатия).
- 2. Вторичные состояния: метаболические/токсические, такие как гипоксические энцефалопатии; передозировка наркотиков, нуклеозидные нейропатии; зидовудиновые нейропатии; психические расстройства например, реактивный психоз, депрессия.

Топическая классификация основана на перечислении поражений, которые характерны для различных отделов центральной нервной системы. Она разделяется в зависимости от вовлечения оболочек, головного и спинного мозга в патологический процесс. Следующий раздел данной классификации отображает поражение периферической нервной системы в зависимости от вовлечения в процесс нервных окончаний, корешков и мышц. К поражениям нервной системы при ВИЧ-инфекции с преимущественным вовлечением головного мозга относятся: СПИЛассоциированная деменция, метаболическая энцефалопатия, цитомегаловирусный энцефалит, герепетический энцефалит, острый ВИЧ-обусловленный энцефалит, церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы, прогрессирующий полиочаговый лейкоэнцефалит, криптококковая туберкулома, HZV-энцефалит, сосудистые расстройства. В группу ВИЧ-ассоциированных поражений спинного мозга относят: вакуолярную миелопатию, HZV-миелит, спинномозговую эпидуральную или интрадуральную лимфому.

Согласно классификации вовлечение оболочек головного мозга встречается при асептическом и криптококковом

менингите, лимфоме оболочек головного мозга, туберкулезном, сифилитическом и листериозном менингите. Поражение периферической нервной системы наблюдаются в виде дистальной сенсорно-моторной полинейропатии, острой и хронической демиелинизирующей нейропатии, мононейропатии, ассоциированной с асептическим менингитом, мононевритов, HZV- и CMV-полираликулопатии. мононейропатии, ассоциированной с лимфоматозным менингитом. Из литературы известно, что у 2-5 % больных имеет место полимиозит и различные формы миопатии. По степени повреждения иммунной системы неврологические проявления ВИЧ-инфекции делятся следующим образом: на ранних стадиях — аутоиммунные реакции; на поздних стадиях — дефицит клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов CD4 и макрофагов), токсические осложнения в связи с приемом лекарств, метаболические расстройства, выработка цитокинов. Авторы отмечают, что около 30 % ВИЧ-инфицированных лиц имеют яркие клинические проявления патологии центральной нервной системы. Чаще всего оппортунистическая инфекция определяет локальный или диффузный патологический пронесс: криптококки, токсоплазмы, Candida, CMV, Очаговые поражения часто бывают обусловлены лимфомой головно-

В клинической картине можно выделить характерный ряд симптомокомплексов: менингизм, пирамидная недостаточность, мозжечковая атаксия, судорожный синдром, СПИД-дементный комплекс, симптомокомплекс, характерный для энцефалита, менингита. Клинические наблюдения показывают, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции наиболее частыми являются реактивные невротические состояния и проявления астеновегетативного синлрома. У больных имеют место разнообразные расстройства невротического характера, а также повышенная утомляемость, рассеянность, забывчивость, ухудшение настроения, сужение круга интересов, расстройства сна, разнообразные фобии, вегетативная лабильность. На более поздних стадиях заболевания на первый план выходит поражение нервной системы, преимущественно обусловленное оппортунистическими инфекциями. При более детальном рассмотрении патоморфологических исследований можно предположить, что Cryptococcus neoformans вызывает менингит, так как субарахноидальное пространство является благоприятной средой для данного возбудителя. Некоторые авторы отмечают, что Toxoplasma gondii поражает преимущественно серое вещество головного мозга, образуя при этом гематогенные абсцессы в диэнцефальных отделах и коре мозга. Вирус JS, вызывающий прогрессирующую мультифокальную энцефалопатию, преимущественно поражает олигодендроциты, при этом он является причиной демиелинизации белого вещества головного мозга.

Различные патогены имеют свои мишени в центральной нервной системе, соответственно — наносят характерные повреждения. При этом анатомическая локализация возникающих вследствие этого патологических процессов, равно как и их симптоматика, предсказуема. Клиническая картина энцефалопатии в начальной стадии острой ВИЧ-инфекции косвенно напоминает постинфекционные аутоиммунные заболевания, причина ее пока не изучена. Что касается предположительно аутоиммунного поражения головного мозга, напоминающего по клинической картине рассеянный склероз, как патогенетически, так и по имеющейся соответствующей реакции



на проводимое лечение кортикостероидами, - в литературных источниках оно соответствует средней фазе системной ВИЧ-инфекции. Учитывая особенности неврологического дефицита, выделены следующие группы преобладающих симптомов: головная боль или менингеальные симптомы: очаговые симптомы: нелокализованная церебральная либо моторная дисфункция; миелопатия.

Симптоматика поражения нервной системы проявляется в разных случаях по-разному: преимущественным вовлечением в процесс вещества головного мозга; спинного мозга; оболочек; периферических отделов нервной системы. Так, для вакуолярной миелопатии субъективно характерны парестезии и слабость в нижних конечностях, при оценке неврологического статуса у данных пациентов чаще всего выявляют парапарез, мышечную спастичность, атаксию. Периферическая невропатия клинически характеризуется парестезиями, слабостью и дистальной атрофией. Для клинической картины СПИД-деменции характерны как ранние, так и поздние проявления. У пациентов субъективно преобладает головная боль, тревога с депрессией, нарушение равновесия, снижение остроты зрения, нарушение памяти и внимания. В нозологической структуре поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц чаще всего встречается ВИЧ-энцефалопатия.

В общий комплекс диагностических мероприятий пациентам с ВИЧ-энцефалопатией следует включать инструментальные методы — компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). При проведении этих исследований чаще всего диагностируется: атрофия коры головного мозга и мозжечка, кальцификаты базальных ганглиев, вентрикулодилатация, поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия). При проведении электроэнцефалографической диагностики преимущественно отмечается: исчезновение осритма, отсутствие региональных отличий волн, соответствующих различным отделам головного мозга, преобладание медленных волн. диффузные и очаговые изменения биоэлектрической активности. При исследовании спинномозговой жидкости у данной категории больных отмечается: повышение количества белка, умеренно выраженный лимфоцитарный плеоцитоз, достоверное обнаружение РНК ВИЧ. Наиболее специфичным является выделение ВИЧ из ликвора. По данным авторов, имеется достоверная корреляция между концентрацией вируса в спинномозговой жидкости и тяжестью СПИД-деменции. Установлена также некоторая корреляция между клинической выраженностью СПИД-деменции и повышением уровня определенных маркеров активации иммунных клеток. К ним относятся, в частности, α₂-микроглобулин, неоптерин и др. Хотя ни один из них не является диагностически специфичным.

В каждом случае необходимо проводить дифференциальный диагноз. Дифференциацию проводят с поражением нервной системы, обусловленным вирусами Варицеллазостер, простого герпеса, Эпштейн-Барр; туберкулезным менингоэнцефалитом, криптококковым менингоэнцефалитом, токсоплазмозом головного мозга, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, а также с неопластическими процессами. В клинической практике отмечено, что одними из наиболее частых проявлений ВИЧ-инфекции являются периферические нейропатии и ВИЧ-ассоциированные энцефалиты, что происходит в результате быстрого проникновения вируса в нервную ткань. В ходе инфекционного процесса вирус проникает и в головной мозг. Скорость проникновения вируса и его нейротропность определяют темпы развития последующих неврологических осложнений. Кроме того, развитие вторичных инфекций также может приводить к поражению нервной ткани за счет общей интоксикации организма. В клинической картине ВИЧ-ассоциированных энцефалитов характерно появление головной боли, общей слабости. ночного пота с лихорадкой и резким подъемом температуры тела, боли в мышцах и глазных яблоках, изменение сухожильных рефлексов.

Важным специфическим проявлением ВИЧ-инфекции у пациентов является изменение лимфатической ткани с последующим развитием опухолей, преимущественно лимфом. Они могут располагаться в разных органах, в том числе в головном мозге, и впоследствии вызывать сдавление окружающей ткани и приводить к нарушению нормального оттока лимфы. Все это приводит к развитию отека головного мозга. Клинически преобладают цефалгический и общеинтоксикационный синдромы. При развитии лимфом в головном мозге у пациентов может наблюдаться судорожный эпилептиформный синдром. Следует отметить, что одним из наиболее часто встречающихся субъективных неврологических симптомов при наличии ВИЧ-инфекции является головная боль. Клинически при отсутствии явных очаговых симптомов головная боль может свидетельствовать о наличии очагового либо множественного мелкоочагового паренхиматозного поражения в «немой» зоне головного мозга. Следовательно, при отсутствии таких поражений головная боль чаще всего либо обусловлена вовлечением в инфекционный процесс оболочек головного мозга, либо является так называемой ВИЧ-головной болью.

Из имеющихся литературных данных относительно менингита известно, что основным возбудителем менингита является С. neoformans. Неврологическая симптоматика у пациентов может быть минимальной. В клинической картине преобладают: недомогание, повышенная температура тела, головная боль, общая слабость. При проведении исследования спинномозговой жидкости у данной категории больных в ликворе в большинстве случаев может отмечаться нормальный уровень глюкозы, слегка повышенное количество белка, небольшой плеоцитоз. При диагностике, прежде всего, необходимо прицельно искать в ликворе либо *С. neoformans*, либо антиген. Авторы предполагают, что основной причиной второго типа менингита, т.е. асептического, является ВИЧ. Течение такого менингита может быть острое или хроническое. В клинике основным симптомом является головная боль, иногда отмечаются явления менингизма. При проведении люмбальной пункции в ликворе характерен мононуклеарный плеоцитоз, обнаруживают 20 и более клеток в 1 мл у больных со сниженным количеством лимфоцитов СD4. В целом, истинная причина ВИЧ-головной боли до конца не совсем ясна. Известно, что в некоторых случаях головная боль является индикатором общей инфекции, иногда вызвана влиянием цитокинов, которые воздействуют на сосуды и другие чувствительные краниальные структуры.

Причиной менингита на поздних стадиях ВИЧ-инфекции могут быть и микобактерии туберкулеза. Из очаговых поражений нервной системы чаще всего наблюдаются: церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Клиническая симптоматика, особенности течения заболевания, данные КТ,

инфектология

результаты пробного лечения и, в некоторых случаях, биопсии головного мозга позволяют быстро и точно поставить диагноз токсоплазмоза и первичной лимфомы центральной нервной системы. Для всех трех вышеперечисленных заболеваний характерны симптомы поражения полушарий головного мозга. В первую очередь, следует выделить гемипарез, афазию, апраксию, гемианестезию, гомонимную гемианопсию. Для данных состояний не является характерным поражение ствола головного мозга и мозжечка.

В клинике развития церебрального токсоплазмоза наряду с нарушением сознания, высокой температурой тела, головной болью характерно быстрое развитие очаговых поражений центральной нервной системы, проявляющиеся соответствующей неврологической симптоматикой. Церебральный токсоплазмоз дифференцируют с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, течение которой соответствует синдрому сначала вялотекущего, а затем быстропрогрессирующего энцефалита. При этом в первой стадии преобладают гиперкинезы и изменения личности, затем нарастают явления паркинсонизма, а в поздней стадии — тетрапарезы, экстрапирамидные двигательные нарушения. При проведении дополнительных исследований следует отметить характерные изменения. При проведении КТ у больных токсоплазмозом и первичной лимфомой преимущественно определяются очаговые поражения, окруженные зоной отека. При исследовании характерно контрастное усиление: более четкое в виде кольца при токсоплазмозе и более диффузное — при лимфоме. При токсоплазмозе абсцессы обычно обнаруживают в сером веществе диэнцефальной области и коры головного мозга. Лимфома поражает глубинные отделы мозга, преимущественно прилежащее к боковым желудочкам белое вещество.

При прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии очаги поражения не похожи на очаги при токсоплазмозе или лимфоме. Их обнаруживают в подкорковом белом веществе головного мозга. Более четкие изображения получают посредством ядерно-магнитного резонанса (ЯМР), очаги определяются и в Т1-, и в Т2-режимах, в то время как при СПИД-деменции пораженные подкорковые волокна определяются только в Т2-режиме. При дополнительных исследованиях обнаруженные с помощью КТ/ЯМР изменения соответствуют имеющемуся очаговому неврологическому дефициту. При СПИД-деменции такое соответствие не наблюдается.

Иными возможными причинами очаговых поражений на поздних стадиях ВИЧ-инфекции могут быть: цитомегаловирусная инфекция, туберкулезные абсцессы мозга, демиелинизация, васкулиты, вызванные вирусом Herpes zoster. Диагноз уточняют с помощью биопсии головного мозга или по характеру поражений в других органах (легкие, кровь). В структуре неочаговых поражений центральной нервной системы выделяют: метаболические и токсические энцефалопатии, микроваскулярные поражения при сепсисе и диссеминированном внутрисосудистом свертывании, диссеминированные микроинфекции (энцефалиты, чаще всего цитомегаловирусные), энцефалитическая форма токсоплазмоза со множеством микроскопических повреждений, криптококковый менингит.

Важно обобщить имеющуюся информацию о комплексной СПИД-деменции и ВИЧ-инфекции центральной нервной системы. В литературе имеется такое название, как ВИЧ-1-ассоциированный когнитивно-моторный комплекс. Клинически подкорковая деменция сопровождается скованностью, расстройством когнитивных функций и моторного контроля. В начале заболевания больные испытывают затруднения с концентрацией и скоростью мышления, вербализацией. Больные предъявляют жалобы на забывчивость, теряют мысль на середине при чтении. Моторные нарушения у больных выявляются только при замеллении лвижений конечностей и глаз. По мере развития заболевания нарастает психомоторная деградация, усугубляется расстройство моторных и когнитивных функций. Спастически-атаксическому нарушению походки и гиперрефлексии гистологически соответствует вакуолярная миелопатия. На этой стадии у пациентов при ЯМР-исследовании практически всегда отмечают атрофию головного мозга и диффузное, мелкоочаговое поражение белого вещества головного мозга и базальных ядер. При проведении люмбальной пункции в ликворе определяется повышенная концентрация суррогатных маркеров активации иммунной системы, включая b2-микроглобулин и неоптерин. Повышенная концентрация этих маркеров в ликворе не патогномонична для СПИД-деменции, поскольку, как отмечается авторами, наблюдается и при оппортунистических инфекциях. Однако при отсутствии инфекционного процесса считается признаком СПИД-деменции. Комплексная СПИД-деменция развивается на поздних стадиях инфекции ВИЧ-1 на фоне выраженной иммуносупрессии.

К ранним проявлениям СПИД-деменции относят:

- изменение познавательной способности снижение концентрация внимания, мнестические нарушения, снижение скорости психических реакций, в частности психомоторная заторможенность;
- изменение двигательной сферы шаткость походки, слабость в ногах, нарушение координации, изменение почерка, тремор, появление патологических рефлексов (хоботковый, хватательный);
- нарушение поведения апатия, замкнутость, депрессия, говорливость, агрессивность, галлюцинаторный синлром.

Поздние проявления СПИД-деменции включают: изменения ментального статуса — выраженные когнитивные нарушения до уровня деменции, психомоторная заторможенность, умеренный или абсолютный мутизм, расторможенность, психомоторное возбуждение, дезориентация, психозы. В клинической картине неврологические проявления выражаются в наличии пирамидных спастических парезов разной степени выраженности, атаксии, сфинктерных нарушений. Поражение нейромышечной системы оппортунистическими инфекциями не характерно. Исключение составляет цитомегаловирус, вызывающий подострую прогрессирующую восходящую (от люмбосакрального уровня) полирадикулопатию с выраженным болевым синдромом. При проведении люмбальной пункции в ликворе у данной категории пациентов выявляют плеоцитоз с патогномоничным для цитомегаловирусов преобладанием нейтрофилов. Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что важна ранняя диагностика, так как своевременное лечение значительно улучшает прогноз.

На ранних стадиях заболевания течение преимущественно доброкачественное, болезнь протекает как аутоиммунный васкулит. На поздних стадиях развивается тяжелый мононеврит. Заболевания периферической нервной системы - подострые или хронические демиелинизирующие нейропатии — возникают вследствие аутоиммунных нарушений. Чаще всего эти нейропатии развиваются в клинически латентной стадии. Клинически они похожи



на обычные, хотя количество клеток в ликворе при проведении люмбальной пункции — выше. Восстановление после лечения менее успешное. Наиболее частые виды нейропатии — дистальная, аксональная (преимущественно сенсорные). Нейропатии могут протекать очень тяжело, сопровождаться болезненными дизэстезиями при относительно сохранных мышечной силе и проприоцептивной чувствительности.

В комплексных схемах лечения данной группы пациентов следует использовать основные неврологические группы препаратов.

В комплексной коррекции клинических проявлений ВИЧ-энцефалопатии и СПИД-деменции применяются: ноотропы, цераксон, сомазина, танакан, луцетам, ноофен, адаптол, тиоцетам, пирацетам, актовегин, прамистар и другие препараты аналогичного действия.

При наличии у пациентов полинейропатий, невритов на фоне основной терапии используют: препараты липоевой кислоты (диалипон, эспа-липон, берлитион), мильгамму, нуклео-ЦМВ.

Показана симптоматическая терапия: кортикостероиды (дексаметазон, метипред), противосудорожные (эпимил, ламотриджин), дезинтоксикационные средства.

В литературе отмечено, что на основании имеющихся данных у пациентов этой группы отмечается трудность проникновения лекарственных препаратов к зараженным забарьерным клеткам глии. Эти данные указывают на необходимость поиска новых нейроактивных препаратов.

Таким образом, в свете усугубляющейся эпидемиологической ситуации относительно распространения ВИЧинфекции в Украине имеет большое значение изучение данного вопроса с подробным изложением клинических особенностей поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц. Следует отметить, что параллельно с вопросами раннего выявления и профилактики данного заболевания актуальным является вопрос об адекватной диагностике поражения нервной системы и лечения имеющегося неврологического дефицита.

Литература

- 1. Акимов Г.А., Одинак М.М. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. — СПб: Гиппократ, 2000. — 664 с.
- 2. Гузеева В.И. Руководство по детской неврологии. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004.
- 3. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. О классификации поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц и при синдроме приобретенного иммунодефицита// Нейроиммунология: Материалы X конф. (28–31 мая 2001 г., г. Донецк). — Донецк, 2001. — T. 2. — C. 223—297.
- 4. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л. ВИЧ-инфекция и СПИД. К.: Здоров'я, 2004.
- 5. Иванова Э.С. ВИЧ-инфекция / Иванова Э.С., Юрганова Г.А., Красникова Л.А., Воробьева Н.Н.: Метод. рекомендации. — Пермь, 1999 — 77 c.
- 6. Комар С.В. Неврологические и связанные с развитием проявления ВИЧ-инфекции у детей: Учеб. курс по ВИЧ-инфекции для мед. работников. — K., 2004.
- 7. Макаров А.Ю., Чикова Р.С. Неврологические синдромы при ВИЧ-инфекции. — СПб, 2004.
- 8. Нагоев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных ВИЧ-инфекцией // Инфекц. болезни. — 2007. — № 1. — С. 33—35.
- 9. Нагоев Б.С., Сабанчиева Ж.Х. ВИЧ-инфекция: некоторые клинико-цитохимические и патогенетические аспекты. — Нальчик, 2006. — 151 с.
- 10. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции // Рус. мед. журн. — 1997. — № 7. — С. 454-456.

- 11. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. // Арх. пат. — 2003. — Т. 65, № 3. — С. 24—29.
- 12. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. // ВИЧ-инфекция: Информ. бюл. — 2003. — № 25.
- 13. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. Динамика эпидемии ВИЧ-инфекции в России в 2002 г. // ВИЧ-инфекция: Информ. бюл. — 2003. — № 26.
- 14. Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А. ВИЧ-инфекция. — СПб. 2004.
- 15. Спиженко Ю.П., Дашук А.М., Лагода А.Е. и др. ВИЧ/СПИДинфекция: Монография. — С.А.М, 2002.
- 16. Хабиб О. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 5, № 7. — С. 454–456.
- 17. Цизерлинг В.А., Комарова Д.В., Васильева М.В., Кареев В.Е. // Арх. пат. — 2003. — Т. 65, № 1. — С. 42-45.
- 18. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2003.
- 19. American Academy of Neurology. Evaluation and management of intracranial mass lesions in AIDS. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 1998. — Vol. 50 (1). — P. 21–26.
- 20. Anneken K., Fischera M., Evers S. Recurrent vacuolar myelopathy in HIV infection // J. Infect. — 2006. — Vol. 52 (6). — P. 181–183.
- 21. Berger J.R., Harris J.O., Gregorios J. Cerebrovascular disease in AIDS: a case-control study // AIDS. — 1990. — Vol. 4 (3). — P. 239—244.
- 22. Bossolasco S., Calori G., Moretti F. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // Clin. Infect. Dis. -2005. — Vol. 40 (5). — P. 738—744.
- 23. Calabrese L.H., Furlan A.J., Gragg L.A. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach // Cleve Clin. J. Med. — 1992. — Vol. 59 (3). — P. 293—306.
- 24. Childs E.A., Lyles R.H., Selnes O.A. et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy // Neurology. — 1999. — Vol. 52 (3). — P. 607-613.
- 25. Cole J.W., Pinto A.N., Hebel J.R. et al. Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke // Stroke. -2004. - Vol. 35 (1). -P. 51-56
- 26. Connor M.D., Lammie G.A., Bell J.E. et al. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from the Edinburgh HIV Autopsy Cohort // Stroke. — 2000. — Vol. 31 (9). — P. 2117—2126.
- 27. Cornblath D.R., Hoke A. Recent advances in HIV neuropathy // Curr. Opin. Neurol. — 2006. — Vol. 5. — P. 446—450.
- 28. Cornblath D.R., McArthur J.C. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex // Neurology. — 1988. — Vol. 38 (5). — P. 794—796.
- 29. Dalsgaard Hansen N.J., Madsen C., Stenager E. Progressive multifocal leucoencephalopathy // Ital. J. Neurol. Sci. - 1996. -Vol. 17 (6). — P. 393—399.
- 30. de Gans J., Portegies P. Neurological complications of infection with human immunodeficiency virus type 1. A review of literature and $241\,$ cases // Clin. Neurol. Neurosurg. — 1989. — Vol. 91 (3). — P. 199—219.
- 31. Dore G.J., McDonald A., Li Y. et al. Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy // AIDS. -2003. - Vol. 17 (10). - P. 1539–1545.
- 32. Engstrom J.W., Lowenstein D.H., Bredesen D.E. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome // Am. J. Med. - 1989. - Vol. 86 (5). -P. 528-532.
- 33. Estanislao L., Carter K., McArthur J. et al. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2004. Vol. 37 (5). — P. 1584—1586.
- 34. Ferrari S., Vento S., Monaco S. et al. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies // Mayo Clin. Proc. -2006. — Vol. 81 (2). — P. 213—219.
- 35. Gendelman H.E., Lipton S.A., Epstein L. The Neurology of AIDS. — New York: Chapman & Hall, 1998.
- 36. Gillams A.R., Allen E., Hrieb K. Cerebral infarction in patients with AIDS // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 1997. — Vol. 18 (8). — P. 1581—1585.
- 37. Gonzalez-Scarano F., Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5 (1). — P. 69–81.

Полный список литературы, включающий 67 пунктов, находится в редакции.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ **АСТМЫ И ХОЗЛ**

ПОЧЕМУ НЕБУЛАЙЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ?

- Отсутствие необходимости в координации дыхания с поступлением аэрозоля (режим естественного дыхания)¹
- Возможность доставить препарат, когда не может быть использован ДАИ²
- Простота техники и комфорт для пациента³
- Быстрое местное действие³



ВЗРОСЛЫЕ И ДЕТИ:

Обычная начальная доза – 2,5 мг, может быть увеличена до 5 мг, повторять ингаляции можно до 4 раз в день⁴

ВЗРОСЛЫЕ И ПОДРОСТКИ СТАРШЕ 16 ЛЕТ:

0,5-2 мг 2 раза в сутки

ДЕТИ И ПОДРОСТКИ 4-16 ЛЕТ:

1 мг 2 раза в день⁵



-LTD/01/UA/06.04.2010/3354

Княжеская Н.П. «Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных за еваний легких»\ Княжеская Н.П., Потапова М.О., Чучалин А.Г.\\ РМЖ, 2007.

² Татарский А.Р., Бобков Е.В., Бабак С.Л. «Роль небулайзеров в терапевтической практике» ³ ERS Guidelines on use of nebulizers Eur Respir J 2001; 18: 228-242.

⁴ Инструкция к применению Вентолина™ Небулы

 $^{\rm S}$ Инструкция к применению Фликсотида $^{\rm TM}$ Небулы $^{\rm TM}$



И.И. Вишнивецкий, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Взгляд на лечение обострений бронхиальной астмы с позиции ценности для пациента и общества

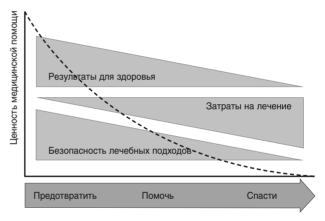
ловосочетание «кризис в здравоохранении» у украинских врачей давным-давно не вызывает никаких эмоций. Вероятно, уж очень затянулось ожидание того, что за кризисом придут какие-то изменения. Как не вспомнить старый анекдот о профессоре, который на обходе сказал безнадежно больной пациентке: «Завтра, голубушка, будет лучше!». «Почему, профессор?» «А потому что хуже уже некуда!». Мы устали ждать, что «завтра будет лучше». Но продолжаем ждать, что это произойдет само по себе. Однако здесь, как никогда, уместна классика от профессора Преображенского: «...разруха — не в клозетах, а в головах!» Следовательно, нам, врачам, не стоит ждать разрешения кризиса медицины кем-то, а лучше самим делать свой посильный вклад в его преодоление.

Кризис в здравоохранении наблюдается во всем мире, и наиболее ярко — в странах с самой развитой медициной, например США. В этих странах рост затрат на медицину катастрофически превышает получаемую «отдачу» в виде улучшения здоровья населения. Наиболее перспективным и получающим всемирное признание планом выхода из кризиса является ориентация на обеспечение максимальной ценности медицинской помощи для пациента и общества в целом (так называемый Value-Driven Health Care). Какой экономической смысл вкладывается в понятие «ценность медицинской помощи»? Наиболее просто и доступно это выразили эксперты Мауо Clinic Health Policy Center:



В то время как «субъективное удовлетворение пациента» во многом зависит от навыков «искусства врачевания», сервиса и ряда других трудноуправляемых факторов, остальные аспекты вполне находятся в сфере контроля врача. На примере лечения бронхиальной астмы (БА) можно увидеть, как они влияют на ценность медицинской помощи (рис. 1).

Вполне очевидно, что для получения максимальной ценности необходимо правильно расставлять акценты:



Немедикаментозное лечение:

- Элиминационные мероприятия
- Обучение пациентов
- Письменный план действий для пациента

Медикаментозное лечение:

- Достижение контроля симптомов астмы
- ↓ риска развития обострений
- \downarrow прогрессирования снижения легочной функции
- ↓ риска развития побочных эффектов лечения

Неотложная помощь:

- Купирование среднетяжелых и тяжелых обострений
- Реанимационные мероприятия при жизнеугрожающих обострениях

Рис. 1. Ценность медицинской помощи при бронхиальной астме

будущее, действительно, принадлежит медицине предупредительной. Не менее очевидно, что в наших реалиях наблюдается явное смещение в сторону неотложной помощи, где затраты и риски — огромные, а результаты для здоровья — незначительные. А ведь убедительно доказано, что правильно лечить БА (добиваясь полного ее контроля, предотвращая развитие обострений) гораздо дешевле и эффективнее. В систематическом обзоре К. Bahadori и соавторов (май 2009 г.), посвященном экономическому ущербу от БА, продемонстрировано, что контролируемая БА, кроме обеспечения бесспорных выгод для здоровья, в конечном счете, обходится пациентам и обществу в 2—4 раза дешевле, чем неконтролируемая.

С другой стороны, у нас имеется множество возможностей обеспечивать ощутимо бо́льшую ценность даже в пределах таких аспектов медицинской помощи, как медикаментозное достижение контроля БА и купирование обострений астмы (ОА). На примере оказания помощи при ОА можно рассмотреть такие возможности в наших условиях.

Для начала целесообразно привести современную дефиницию ОА, приведенную в недавно опубликованных Рекомендациях Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по определению контроля и обострений астмы (H.K. Reddel et al., июль 2009 г.) и Рекомендациях по лечению обострений астмы NAEPP ERP3 (C.A. Camargo et al., abryct 2009 r.): OA острые или подострые эпизоды прогрессирования симптомов БА (одышки, кашля, свистящих хрипов, скованности грудной клетки или их сочетания) относительно привычного для пациента уровня. Эти эпизоды принципиально отличаются от неудовлетворительного контроля астмы: при ОА обычно отсутствует значительная суточная вариабельность показателей скорости воздушного потока (ключевой маркер неудовлетворительного контроля БА), но наблюдается их снижение по сравнению с состоянием до обострения. Обсуждение классификации степеней тяжести ОА не является предметом рассмотрения данной статьи, однако можно отметить, что в последних рекомендациях эксперты подчеркнули практическую невозможность отличить легкие ОА от транзиторной утраты контроля БА.

В сокращенном виде современный алгоритм оказания помощи при ОА представлен на рисунке 2 (адаптировано из Е.D. Bateman et al., 2008; С.A. Camargo et al., 2009).

Как видно, лечение ОА преследует такие основные цели:

- поддержание адекватной сатурации кислорода;
- улучшение функции внешнего дыхания;
- уменьшение воспаления в бронхах для ускорения разрешения бронхиальной обструкции и предотвращения рецилива обострения.

Рассмотрим имеющиеся возможности достижения этих целей более эффективно и с наименьшими затратами и рисками.

Скоропомощные бронходилататоры

Препаратами выбора являются короткодействующие β₂-агонисты (КДБА). *Сальбутамол* (оригинальный препарат — вентолин, GSK), применяемый как в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), так и в виде раствора для небулизации, благодаря своей высокой бронходилатирующей эффективности, быстрому началу действия и хорошей переносимости заслуженно стал самым часто используемым КДБА во всем мире (G.J. Rodrigo et al., 2004). Во всех современных рекомендациях подчеркивается, что ингаляционные КДБА должны получать все пациенты с ОА, ввиду того что «... это самый эффективный способ обращения бронхиальной обструкции. Примерно у 60-70% пациентов наблюдается достаточная бронходилатирующая эффективность и хорошая переносимость повторных доз КДБА уже на начальном этапе оказания помощи при ОА» (С.А. Camargo et al., 2009). При купировании ОА применяются высокие дозы КДБА, поэтому эксперты для обеспечения безопасности рекомендуют использовать исключительно селективные КДБА (из которых в Украине зарегистрирован только сальбутамол). В случае использования небулайзерных ингаляций обычно применяют сначала 5 мг сальбутамола (2 небулы вентолина), затем через каждые 20 минут дополнительно по 2,5 мг

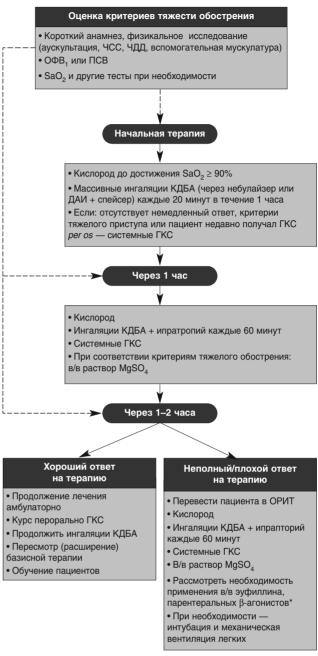


Рис. 2. Алгоритм лечения обострений астмы

Примечания: КДБА — короткодействующие бета-агонисты; ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор; ГКС — глюкокортикостероиды; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; * — присутствует только в Рекомендациях GINA (E.D. Bateman et al., 2008).

(по 1 небуле). При использовании сальбутамола в виде ДАИ со спейсером большого объема также назначаются высокие дозы. На начальном этапе терапии обычно применяют до 1200 мкг в течение первого часа. Обученный использованию ДАИ со спейсером медперсонал отмеряет по 1 дозе сальбутамола в спейсер, контролирует правильность вдоха пациентом и повторяет это еще 3 раза до достижения общей дозы 400 мкг. В дальнейшем такая последовательность повторяется каждые 20 минут. На следующих этапах доза сальбутамола может быть увеличена (в зависимости от тяжести обструкции) до 6-10 вдохов через спейсер каждый час. G.J. Rodrigo и соавторы (2004), основываясь на анализе большого массива данных, пришли к выводу, что увеличение дозы сальбутамола до 2,4 мг в час (по 4 последовательные дозы через спейсер каждые 10 минут) или по 2,5 мг каждые 20 минут через небулайзер обеспечивает необходимую бронходилатацию, низкую



сывороточную концентрацию и минимальное количество побочных эффектов у 2/3 пациентов. Оставшаяся 1/3 пациентов мало чувствительна к КДБА даже в более высоких лозах.

У пациентов, у которых после начальной терапии сохраняется выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ. и ПСВ <40-50%), к лечению добавляют ингаляции ипратропия бромида. Установлено, что при тяжелом ОА он совместно с сальбутамолом заметно улучшает функцию внешнего дыхания. Применяется в виде ДАИ + спейсер последовательно до 8 доз или по 0,5 мг через небулайзер каждые 60 минут. Следует отметить, что в Украине не зарегистрирована лекарственная форма ипратропия, пригодная для небулизации. Кроме того, оригинальный препарат ипратропия бромида представлен на нашем рынке в виде фиксированной комбинации с фенотеролом, малоселективным КЛБА, применение которого при ОА (с учетом требуемых дозировок) весьма ограничено из-за риска кардиотоксических эффектов.

Еще один β_2 -агонист, обладающий быстрым началом действия и продленным эффектом, — формотерол принципиально также может использоваться для разрешения бронхообструкции при ОА. Однако некоторые особенности сильно ограничивают его применение: по мнению экспертов GINA, высокая цена (сравнительно с сальбутамолом) делает его применение при ОА весьма нерациональным: присутствующие на рынке формы формотерола представлены сухопорошковыми доставочными устройствами, активируемыми вдохом, что в большей части случаев неприемлемо при ОА из-за выраженных нарушений легочной вентиляции.

Отлельного внимания заслуживает применение фиксированной комбинации формотерола и будесонида при лечении ОА. В последние годы накоплен значительный объем доказательств, что сочетанное использование пролонгированных β₂-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе и этой комбинации (особенно в режиме поддерживающей и симптоматической терапии, так называемой «maintenance and reliever therapy») позволяет эффективно предупреждать развитие ОА. Однако использованию данной комбинации для купирования уже развившегося ОА посвящены единичные экспериментальные исследования, поэтому ни в одних современных Рекомендациях по ведению БА такой подход к лечению ОА даже не упоминается. Кроме того, два имеющихся на рынке комбинированных препарата имеют весьма значительную цену, а оригинальный - представлен только сухопорошковой формой. Таким образом, в настоящее время нет никаких рациональных оснований использовать данную комбинацию для лечения ОА.

Обсуждая ингаляционную терапию скоропомощными бронходилататорами, уместно напомнить, что отсутствие у большей части украинских пациентов и врачей небулайзеров не является существенным препятствием для качественного лечения осложнений астмы. N. Behbehani (2006), анализируя ряд систематических обзоров и собственный опыт, приходит к выводу, что корректное использование спейсеров (которые значительно более доступны и шире распространены) по эффективности ничем не уступает небулизации лекарственных веществ при любой степени тяжести OA. Кроме того, по мнению G.J. Rodrigo и соавторов (2004), использование ДАИ и спейсеров большого объема при адекватных дозах КДБА позволяет получить более быструю и выраженную бронходилатацию с меньшим

количеством побочных эффектов в сравнении с небулайзерными ингаляциями. Особенно ценно это для пациентов с более тяжелой обструкцией, которым необходимо быстро обеспечить доставку большой дозы КДБА: известно, что на ингаляцию необходимой дозы через ДАИ со спейсером затрачивается 1-2 минуты, тогда как на небулайзерную ингаляцию — в среднем 15-20 минут. Разумеется, использование обычного ДАИ без спейсера не имеет никакого смысла, так как пациент с выраженной бронхообструкцией обычно не в состоянии синхронизировать вдох с нажатием на клапан.

Глюкокортикостероиды

Системные ГКС являются основой противовоспалительной терапии при ОА и должны применяться у большей части пациентов, за исключением самых легких (C.A. Camargo et al., 2009). Они не обладают непосредственным бронходилатирующим эффектом, но очень эффективно уменьшают выраженность воспаления в бронхиальном дереве, за счет чего способствуют ликвидации обструкции и купированию обострения. Системным ГКС требуется не меньше 6 ч (до 24 ч) для того, чтобы их эффект начал сказываться на показателях скорости воздушного потока. Такая временная задержка наступления эффекта связана с геномным механизмом их действия. Этим же обусловлено то, что пероральное и внутривенное применение ГКС эквивалентно по скорости наступления и выраженности эффекта у большинства пациентов (G.J. Rodrigo et al., 2004), из-за чего во всех Рекомендациях по лечению ОА внутривенное (в/в) введение ГКС резервируется исключительно для пациентов с очень тяжелой обструкцией. Используемые дозы ГКС составляют эквивалент преднизолона в дозе 0.5-1 мг/кг в сутки (60-80 мг в сутки).

Не менее важна роль системных ГКС для профилактики рецидива обострения после восстановления бронхиальной проходимости. Курс системных ГКС в дозе 60-80 мг в сутки в течение 5—7 лней после нормализации состояния является обязательным компонентом лечебной программы при ОА. Существуют доказательства, что у детей 3-дневный курс ГКС по эффективности профилактики рецидивов ОА не уступает 5-дневному (Р.С. Wyer, 2009).

Современные согласительные документы по лечению OA (E.D. Bateman, 2008; J.A. Krishnan et al., 2009) pekoмендуют использовать ингаляционные ГКС (иГКС):

- в очень высоких дозах (будесонид до 3200 мкг в сутки, флютиказон до 1500 мкг в сутки) — в качестве альтернативы курсу пероральных ГКС после стабилизации/выписки у пациентов: 1) с нетяжелым ОА; 2) способных корректно использовать иГКС, и/или 3) плохо переносящих пероральные формы ГКС;
- в обычных дозах (с учетом «step-up», расширения объема базисной терапии из-за обострения) — в качестве обязательного лечения, сопутствующего курсу пероральных ГКС.

Данные рекомендации направлены на обеспечение профилактики рецидивов ОА вскоре после стабилизации состояния пациента. В то же время, имеются интригуюшие результаты очень качественного рандомизированного исследования (G.J. Rodrigo, 2005), в котором сравнивались ранние эффекты (до 3 часов) высокой дозы ингаляционного флютиказона (3000 мкг за 60 минут через ДАИ со спейсером) и в/в введения высокой дозы гидрокортизона. Все пациенты получали стандартную бронходилатационную терапию сальбутамолом и ипратропием. Установлено, что в группе флютиказона уже через 2 часа

наблюдалось значительно большее улучшение ОФВ, а к 3-му часу разница составила > 46%! Наибольшую выгоду получили пациенты с самой тяжелой бронхообструкцией. Автор подтвердил, что ингаляционному флютиказону присущи непосредственные бронходилатирующие свойства, объясняемые негеномными эффектами, связанными с вазоконстрикцией сосудов слизистой оболочки бронхов. Важность и практическая значимость этих результатов подчеркивается также экспертами в Рекомендациях GINA (E.D. Bateman, 2008).

Таким образом, использование иГКС уже в самом начале оказания помощи при ОА может обеспечивать дополнительные клинические преимущества. Если принято решение о включении иГКС в состав стартовой терапии ОА, при выборе препарата следует учитывать такие моменты:

- предпочтение нужно отдать препарату, имеющему бо́льшую доказательную базу, соответствующую данной цели (оптимальный выбор — флютиказон, оригинальный препарат фликсотид, GSK);
- при выборе средств доставки (ДАИ + спейсер или небулайзер) нужно помнить, что доступные формы иГКС для небулизации (флютиказон и будесонид) являются суспензиями, которые рекомендуется использовать только в струйных (компрессорных) небулайзерах, тогда как у пациентов и врачей наиболее распространены ультра-
- в случае выбора небулайзерного способа доставки учитывать стоимостный показатель: эквипотентные дозы будесонида суспензии для небулизации обойдутся примерно в 2,5 раза дороже оригинального флютиказона в небулах.

Прочие медикаментозные подходы

Сульфат магнезии для в/в применения в дозе 2 г каждые 20 минут у взрослых и 25-75 мг/кг у детей (суммарно не более 2 г) улучшает вентиляционную функцию у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими ОА, но не приносит никакой пользы пациентам с нетяжелыми ОА.

Внутривенное применение аминофиллина (эуфиллина) для купирования бронхиальной обструкции при ОА прочно вошло в отечественную клиническую практику. В то же время, имеющиеся данные позволяют с абсолютной уверенностью утверждать, что эффективность метилксантинов в данной ситуации является менее чем скромной. Установлено, что применение аминофиллина значительно уступает ингаляционным КДБА по бронходилатирующей активности. Добавление его к сальбутамолу дает дополнительный бронхолитический эффект только у 10% пациентов, в то время как у большинства вызывает увеличение частоты таких побочных эффектов, как тремор, тахиаритмии, тошнота, возбуждение и тревога (E.R. McFadden, 2003). В ряде Рекомендаций позиция экспертов относительно аминофиллина достаточно строга, например: «Рутинному применению аминофиллина при ОА нет места» (N. Behbehani, 2006) и «Рабочая группа не рекомендует использовать аминофиллин при ОА» (C.A. Camargo et al., 2009).

Не менее категоричны эксперты в отношении паренте*рального применения* β_2 -агонистов (адреналина, раствора сальбутамола для инъекций): «Внутривенное применение β₂-агонистов не имеет преимуществ перед ингаляционным путем введения, не обосновано доказательной базой и не должно применяться при ОА. ... Агрессивная гидратационная терапия у взрослых и детей старшего возраста

не имеет под собой никаких доказательных обоснований и может применяться только у детей младшего возраста, у которых возможна дегидратация из-за тахипноэ и снижения потребления жидкости. ... Рабочая группа не рекомендует использовать муколитики, антибиотики (в том числе макролиды), физиотерапию и седативные препараты у пациентов с ОА» (С.А. Camargo et al., 2009).

Резюмируя изложенное, можно сделать вывод, что при лечении ОА имеется огромный ресурс для повышения ценности медицинской помощи пациентам и обществу в целом. Во-первых, необходимо сделать массивную ингаляционную терапию КДБА (сальбутамолом) стержневым компонентом неотложной помощи. При принятии решения о добавлении иГКС в качестве стартовой терапии совершить рациональный выбор препарата и способа его лоставки. Не ограничиваться применением системных ГКС только до стабилизации состояния пациента, обязательно назначить короткий курс пероральных ГКС для профилактики рецидива. У пациентов с тяжелым ОА в качестве обязательного компонента лечения использовать массивные ингаляции ипратропия бромида и внутривенное введение сульфата магнезии. И, наконец, не применять подходы, не имеющие клинического или фармакоэкономического обоснования:

- формотерол и комбинацию формотерол/будесонид для купирования обструкции при ОА;
- аминофиллин (эуфиллин) и парентеральные β₂-агонисты (за исключением случаев тяжелых ОА, резистентных к проводимой стандартной терапии, в качестве терапии второй линии):
- гидратационную терапию, муколитики, антибиотики, физиотерапию и седативные препараты.

Литература

- 1. Bahadori K., Doyle-Waters M.M., Marra C. et al. Economic burden of asthma: a systematic review // BMC Pulm. Med. - 2009.
- 2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -2009. — Vol. 180 (1). — P. 59-99.
- 3. Camargo C.A., Rachelefsky G., Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: Summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations // J. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 124. — S5–14.
- 4. Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. -2008. - Vol. 31 (1). - P. 143-178.
- 5. Rodrigo G.J., Rodrigo C., Hall J.B. Acute asthma in adults: a review // Chest. -2004. - Vol. 125 (3). - P. 1081–1102.
- 6. Behbehani N., Fitzgerald J.M. The assessment and management of patients with acute asthma // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. -2006. Vol. 10 (4). — P. 356—364.
- 7. Wyer P.C. 5-day and 3-day oral prednisolone did not differ for asthma control in children who had acute asthma exacerbations // Evid. Based Med. — 2009. — Vol. 14. — P. 40.
- 8. Krishnan J.A., Nowak R., Davis S.Q. et al. Anti-inflammatory treatment after discharge home from the emergency department in adults with acute asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2009. – Vol. 124. — S29—34.
- 9. Rodrigo G.J. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171 (11). — P. 1231—1236. 10. McFadden E.R. Jr. Acute severe asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168 (7). — P. 740—759.

Впервые статья была опубликована в газете $HMu\Phi$.

©Острые и неотложные состояния в практике врача



М.Н. Зубков, Городская клиническая больница № 23, г. Москва, РФ

Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей

распространенным инфекциям верхних и нижних дыхательных путей относятся острый средний отит, острый тонзиллофарингит, бактериальный риносинусит, обострение хронического бронхита и обструктивной болезни легких, внебольничная пневмония.

Острый средний отит (ОСО) — инфекционное воспаление оболочек воздухоносных полостей среднего уха с появлением выпота в барабанной полости. Чаще болеют дети. Источником инфицирования барабанной полости служат микроорганизмы, колонизирующие глотку, поэтому ведущими бактериальными возбудителями ОСО являются Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae, определенную роль играют Moraxella catarrhalis и Streptococcus *pyogenes* [1, 2] (рис. 1).

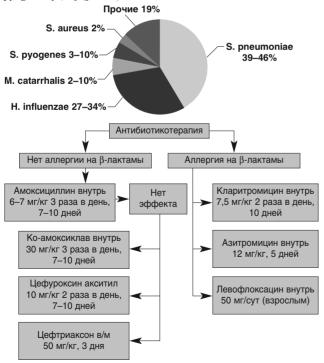


Рис. 1. Этиология ОСО и алгоритм антибиотикотерапии

Вид возбудителя влияет на характер клинических проявлений ОСО: в присутствии H. influenzae чаще отмечается конъюнктивит (ОШ 4,83; 95% ДИ 3,76-6,20) и редко возникает лихорадка (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,56-0,86), а пневмококковая инфекция, наоборот, сопровождается высокой температурой тела (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,08-1,63) и отсутствием конъюнктивита (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,40-0,63) [3]. У 60-80% пациентов в течение 1-7 дней происходит полное купирование клинических проявлений (болевого синдрома и лихорадки) при раннем назначении симптоматического лечения в отсутствие антибактериальной терапии, поэтому назначение антибиотиков всем пациентам с диагнозом ОСО в начале заболевания нецелесообразно. Антибиотики обязательно назначают детям до 2 лет, а также в случае отсутствия положительной динамики в течение 24-72 часов наблюдения. Как правило, применяют β-лактамы внутрь, а в случае их непереносимости — макролиды и у взрослых пациентов дополнительно левофлоксацин (рис. 1). Развитие осложнений (мастоидит, лабиринтит, менингит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса) является показанием для госпитализации и требует проведения парентеральной антибактериальной терапии.

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — инфекционное воспаление слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин, склонное к спонтанному разрешению, осложняющееся в ряде случаев развитием гнойных процессов в окружающих тканях, а при стрептококковой этиологии — острой ревматической лихорадкой или гломерулонефритом.

Относится к наиболее распространенным заболеваниям верхних дыхательных путей в разных возрастных группах, но чаще поражает детей дошкольного и школьного возраста.

Вирусная инфекция имеет существенное значение при ОТФ. Среди бактериальных возбудителей наиболее важным является S. pyogenes; стрептококки других серологических групп наблюдаются редко, а этиологическая роль прочих микроорганизмов подвергается сомнению [4, 5]. ОТФ является ведущим симптомом дифтерии и одним из проявлений инфекционного мононуклеоза, а также гонококковой инфекции при оральном сексе.

Антибиотикотерапия направлена, прежде всего, на эрадикацию *S. руодепеs*. При амбулаторном лечении в течение 10 дней назначают внутрь пенициллины (феноксиметилпенициллин¹ 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 раза в сутки; для детей доза амоксициллина 45 мг/кг в сутки в 2 приема), а в качестве альтернативной терапии используют кларитромицин (15 мг/кг в сутки в 2 приема), азитромицин (12 мг/кг в сутки 5 дней), клиндамицин (20 мг/кг в сутки в 3 приема), цефуроксим аксетил (20 мг/кг в сутки в 2 приема) либо левофлоксацин (500 мг/сут у взрослых), характеризующийся высокой антистрептококковой активностью [6].

Почти в 30% случаев терапия ОТФ пенициллином неэффективна, что может быть связано с: недостаточной концентрацией антибиотика в очаге воспаления из-за несоблюдения режимов дозирования; продукцией β-лактамаз ротовой флорой, инактивирующей пенициллин до его взаимодействия с *S. pyogenes*; затруднением проникновения антибиотика в орофарингеальный секрет; локализацией *S. pyogenes* внутри эпителиальных клеток респираторного тракта, где они оказываются защищенными от действия антибиотика. В этой связи способность макролидов и левофлоксацина ко внутриклеточной локализации обеспечивает им фармакокинетические преимущества перед β-лактамами при лечении ОТФ.

Показаниями для госпитализации и проведения парентеральной антибиотикотерапии являются: распространение инфекционного процесса на глубокие ткани, развитие паратонзиллярного абсцесса, ретро- и парафарингеальных абсцессов, флегмоны.

Бактериальный риносинусит — инфекционное воспалительное заболевание околоносовых пазух. С одинаковой

частотой встречается во всех возрастных группах и обычно является вторичной инфекцией после перенесенной вирусной инфекции, вызванной риновирусами (в 50% случаев), коронавирусами, респираторно-синтициальным вирусом, вирусами гриппа А и В, аденовирусами, вирусами парагриппа. По длительности заболевания выделяют острый синусит (менее 3 месяцев), рецидивирующий острый синусит (2-4 случая острого синусита за год), хронический синусит (более 3 месяцев), обострение хронического синусита (усиление имеющихся и/или появление новых симптомов). Основными возбудителями при остром бактериальном синусите (ОБС) являются S. pneumoniae (при пневмококковой инфекции, в отличие от других патогенов, редко наблюдается спонтанное разрешение инфекционного процесса) и H. influenzae, существенно реже встречаются M. catarrhalis, S. pyogenes, S. aureus, анаэробы [7] (рис. 2). Этиология рецидивирующего острого риносинусита принципиально не отличается от ОБС, но при обострении хронического риносинусита возрастает роль стафилококковой и стрептококковой инфекции при снижении удельного веса S. pneumoniae и H. influenzae, чаще встречаются грибы и энтеробактерии [8] (рис. 2).

При легком и среднетяжелом течении ОБС пациентам назначают внутрь амоксициллин, амоксициллин/клавуланат и цефуроксим аксетил в течение 7—10 дней (рис. 2). При аллергии на β-лактамы применяют макролиды. Для лечения пациентов, получавших антибиотики в предшествующие 4—6 недель, рекомендуются ингибиторзащищенные пенициллины и респираторные фторхинолоны. В тяжелых случаях препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины II—III поколения, фторхинолоны; по возможности используют ступенчатую терапию с переходом на прием препаратов внутрь. В качестве

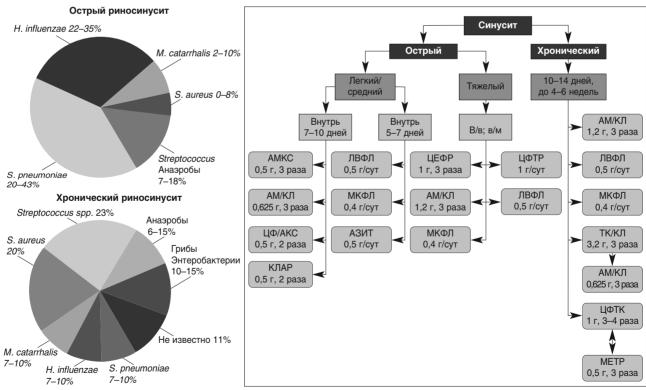


Рис. 2. Этиология риносинуситов и алгоритм антибиотикотерапии

Примечания: АЗИТ — азитромицин; АМ/КЛ — амоксициллин/клавуланат; АМКС — амоксициллин; КЛАР — кларитромицин; ЛВФЛ — левофлоксацин; МЕТР — метронидазол; МКФЛ — моксифлоксацин; ТК/КЛ — тикарциллин/клавуланат; ЦЕФР — цефуроксим; ЦФ/АКС — цефуроксим аксетил; ЦФТК — цефотаксим; ЦФТР — цефтриаксон.

^{1—} По абсолютному уровню антистрептококковой активности полусинтетические лактамы не превосходят природный пенициллин. Штаммов *S. pyogenes*, устойчивых к этому антибиотику, не описано.



вспомогательной терапии применяют интраназальные соляные растворы и местные сосудосуживающие средства. Антигистаминные препараты не рекомендованы для рутинного использования.

При обострении хронического синусита используют ступенчатую терапию респираторными фторхинолонами и ингибиторзащищенными пенициллинами, комбинированную терапию цефалоспоринами III—IV поколения с метронидазолом (рис. 2).

Хронический бронхит (ХБ) — характеризуется прогрессирующим воспалением и морфологической перестройкой слизистой оболочки трахеи и бронхов, клинически проявляется хроническим кашлем с мокротой в течение не менее 3 месяцев за 2 последовательных года при отсутствии других причин кашля, протекает с обострениями и ремиссиями.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — прогрессирующий ХБ, сопровождающийся необратимой или частично обратимой обструкцией дыхательных путей с ограничением экспираторного воздушного потока.

Инфекционное обострение ХБ традиционно связывают с нетипируемыми штаммами H. influenzae (30–59%), S. pneumoniae (15–25%) и M. catarrhalis (до 22%), что чаще отмечается среди больных с $O\Phi B_1^2 > 50\%$ [9] (рис. 3). Отмечен высокий удельный вес Haemophilus parainfluenzae (до 25% всех тяжелых обострений ХОБЛ [10] и до 30% обострений ХБ [11]). По мере нарастания функционального дефекта бронхов ($O\Phi B_1 < 50\%$) повышается роль Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa [12] (рис. 3). К факторам риска развития синегнойной инфекции относятся: недавняя госпитализация, частое применение антибиотиков (4 курса в течение последнего года), тяжелое течение ХОБЛ ($O\Phi B_1 < 30\%$), выделение P. aeruginosa в предшествующее обострение или колонизация дыхательных путей в стабильный период. Роль

атипичных возбудителей при обострениях XБ противоречива. *Chlamydophila pneumoniae* встречается в 4–10% случаев [13], существенно реже обнаруживают *Mycoplasma pneumoniae*. Вирусы могут быть причиной 30% всех обострений XБ, с преобладанием риновирусов (27%) и незначительной долей (3%) вирусов гриппа A и B в межэпидемический период [14]; коронавирусы, респираторно-синтициальные и аденовирусы имеют второстепенное значение.

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные Аnthonisen и соавторами [15]: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты; усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывают как I тип, двух из них — как II тип, одного³ — как III тип обострения заболевания. Антибиотики не рекомендуются для пациентов, относящихся к III типу и II типу при отсутствии гнойной мокроты [16], но антибиотикотерапия оправдана с позиции клинико-экономической эффективности у пациентов I и II типов с усилением гнойности мокроты, а также при тяжелой степени обострения, требующей проведения искусственной вентиляции легких [17].

Тяжесть инфекционного обострения XБ играет ведущую роль в выборе антимикробной терапии (рис. 4). При неосложненном XБ обострения возникают менее 4 раз в год, возраст больных не превышает 65 лет при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний и значениях ОФВ $_1$ > 50%. Признаками осложненного обострения ХОБЛ являются: возраст пациента \geq 65 лет и/или выраженные нарушения вентиляционной функции легких (ОФВ $_1$ < 50%), и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек), и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализация

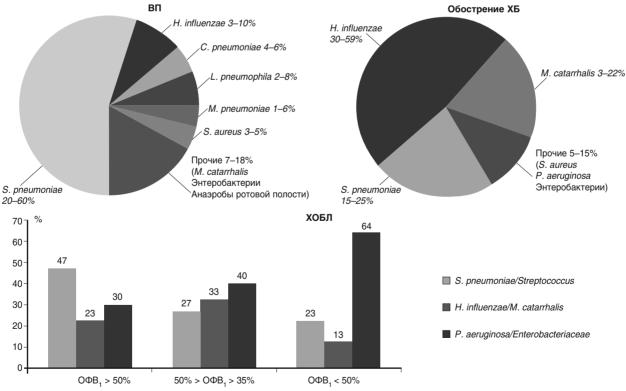


Рис. 3. Основные возбудители при внебольничной пневмонии (ВП), обострении неосложненного ХБ и ХОБЛ

^{2 —} Объем форсированного выдоха за первую секунду

^{3—}В сочетании, как минимум, с одним признаком из следующих: боль в горле и/или выделения из носа в течение последних 5 дней; лихорадка без других видимых причин нарастание числа свистящих хрипов; усиление кашля; повышение числа дыхательных движений или сердечных сокращений на 20% по сравнению со стабильным состоянием.

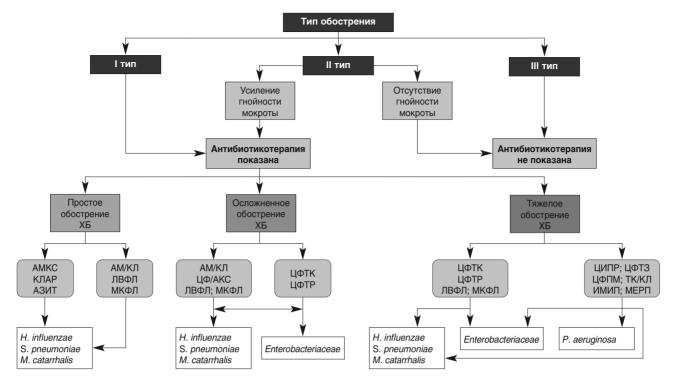


Рис. 4. Алгоритм антибиотикотерапии при обострении ХБ

Примечания: ЦИПР — ципрофлоксацин 0,6 г, 2 раза в/в или 0,75 г, 2 раза внутрь; ЦФТЗ — цефтазидим 1–2 г, 2 раза; ЦФПМ — цефепим 1–2 г, 2 раза; ИМИП — имипенем — 0,5 г, 4 раза; МЕРП — меропенем 0,5–1 г, 3 раза; условные обозначения и дозы остальных препаратов см. рис. 2.

по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикоидов или антимикробных препаратов в предшествующие 3 месяца. Тяжелое обострение сопровождается симптомами острой дыхательной недостаточности, постоянным отделением гнойной мокроты, частыми обострениями, наличием бронхоэктазов. На амбулаторном этапе лечения предпочтение отдают препаратам, назначаемым внутрь, у стационарных больных проводят парентеральную антибиотикотерапию и по мере стабилизации состояния больного на 4-5-й день переходят на пероральные формы (ступенчатая терапия). Сроки лечения составляют в среднем 7-10 дней. Для левофлоксацина и моксифлоксацина показано, что курсы терапии в течение 5 дней столь же эффективны, как 10-дневные курсы лечения β-лактамами и 7-дневные — макролидами [18-20].

Внебольничная пневмония — развившееся вне стационара острое инфекционное заболевание, характеризующееся выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании очаговым поражением респираторных отделов легких со внутриальвеолярной экссудацией и выраженными в различной степени лихорадочной реакцией и интоксикацией.

При ВП наиболее частым возбудителем является S. pneumoniae, вызывающий заболевание в 20-60% случаев в зависимости от возраста больных, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, эпидемиологической ситуации и других факторов; атипичные микроорганизмы (С. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella pneumophila) суммарно занимают второе место; реже встречаются H. influenzae, M. catarrhalis, S. aureus (в период эпидемии гриппа) и другие условные патогены [21, 22] (рис. 3). Поскольку ни один из микробиологических методов ввиду существенных ограничений не способен идентифицировать всех потенциальных возбудителей ВП, у 30-50% больных этиологию инфекционного процесса установить не удается, а назначение антимикробных препаратов — как в начале, так и на всем протяжении заболевания — осуществляется эмпирически. В этой связи важно на первоначальном этапе лечения правильно выбрать лекарственное средство для подавления инфекции с учетом современных представлений об этиологии пневмоний в разных группах больных и фармакологических характеристик химиопрепаратов.

В соответствии с современными подходами к ведению взрослых пациентов с ВП значительное их число может лечиться на дому. Среди них выделяют две группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. В первую группу включены пациенты в возрасте до 60 лет без сопутствующей патологии, у которых адекватный клинический эффект можно получить при применении пероральных препаратов — амоксициллина или современных макролидов (последним следует отдавать предпочтение при непереносимости В-лактамов или при подозрении на наличие микоплазм и хламидий); в качестве альтернативных препаратов рекомендуются респираторные фторхинолоны (рис. 5).

Во вторую группу включены лица старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями, влияющими на этиологию и прогноз ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дистрофия. У пациентов этой группы также могут быть эффективными пероральные антибиотики, но в связи с повышением этиологической роли энтеробактерий рекомендуется амоксициллин/клавуланат, а в связи с вероятной хламидийной этиологией ВП возможно проведение комбинированной терапии В-лактамами и макролидами.

Парентеральные антибиотики могут применяться лишь в единичных случаях, например, предполагаемая низкая комплаентность при приеме пероральных препаратов, отказ или невозможность своевременной госпитализации. Обычно рекомендуется цефтриаксон внутримышечно, возможно его сочетание с макролидами или доксициклином.



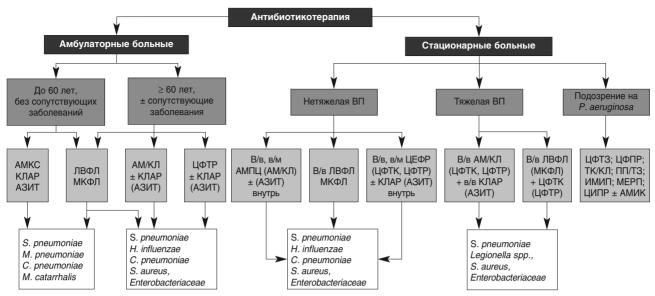


Рис. 5. Алгоритм антибиотикотерапии ВП

Примечания: ЦФПР — цефоперазон 1–2 г, 2 раза; ПП/ТЗ — пиперациллин/тазобактам 4,5 г, 3 раза; АМИК — амикаин 15 мкг/кг в сутки; условные обозначения и дозы остальных препаратов см. рис. 2 и 4).

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена при стойкой нормализации температуры тела на протяжении 3—4 дней. При таком подходе длительность лечения составляет 7—10 дней.

При госпитализации пациента необходимо оценить тяжесть его состояния для решения вопроса о месте лечения — в отделении общего профиля или в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжелая ВП проявляется симптомами дыхательной недостаточности и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризуется плохим прогнозом и требует проведения интенсивной терапии (таблица). Лечение целесообразно начинать с парентеральных антибиотиков. Через 3-4 дня лечения при нормализации температуры тела, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии. При нетяжелой ВП рекомендуется применение аминопенициллинов и цефалоспоринов II-III поколения (рис. 5), а наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного против «атипичных» возбудителей, по данным ряда исследований улучшает прогноз и сокращает сроки пребывания больного в стационаре [23]. Альтернативой им могут служить респираторные фторхинолоны.

При тяжелой ВП отсрочка в назначении антибиотиков на 4 часа и более существенно ухудшает прогноз. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспорины III поколения или защищенные аминопенициллины

Таблица. Критерии тяжелого течения ВП [23]

| Клинические* | Лабораторные* |
|---|---|
| Острая дыхательная недостаточность: частота дыхательных движений > 30 в минуту SaO ₂ < 90% Гипотензия систолическое АД < 90 мм рт.ст. диастолическое АД < 60 мм рт.ст. Двух- или многодолевое поражение Нарушение сознания Внелегочный очаг инфекции | Лейкопения (< $4 \times 10^9/л$) Гипоксемия: $SaO_2 < 90\%$ $PO_2 < 60$ мм рт.ст. Гемоглобин < 100 г/л Гематокрит < 30% Острая почечная недостаточность (инурия, креатинин крови > 176 ,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7 ,0 ммоль/л |

Примечание. * — при наличии хотя бы одного критерия ВП рассматривается как тяжелая.

в комбинации с макролидами для внутривенного введения, что позволяет перекрыть практически весь спектр потенциальных возбудителей тяжелой $B\Pi$.

У пациентов с факторами риска развития синегнойной инфекции (они изложены выше для группы больных ХОБЛ) применяются препараты, активные против *P. aeruginosa* (рис. 5).

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать левофлоксацину и моксифлоксацину, которые вводятся внутривенно. Они обладают повышенной антипневмококковой активностью, включая S. pneumoniae, резистентные к β -лактамам и макролидам [24, 25]. При этом высокорезистентные к пенициллину штаммы (МПК ≥ 2 мг/л) также устойчивы к цефуроксиму (100%), цефотаксиму (20—25%), эритромицину (до 50% штаммов), азитромицину (до 80% штаммов), ко-тримоксазолу (> 70%) [26]. Исследования $in\ vitro$ показали, что левофлоксацин одинаково эффективен против пневмококков с разной чувствительностью к пенициллину, а резистентность к нему среди устойчивых к пенициллину пневмококков не превышает 1% [27], что выгодно отличает его от азитромицина (рис. 6).

Многоцентровые сравнительные исследования свидетельствуют о высокой эффективности левофлоксацина при лечении ВП (внутривенно/внутрь; n=443) в сравнении с цефтриаксоном (внутривенно, затем цефуроксим аксетил внутрь; n=437), где через 1 неделю отмечался клинический эффект — соответственно у 96 и 90% больных, а эрадикация возбудителя соответственно в 98 и 85%

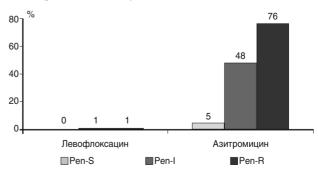
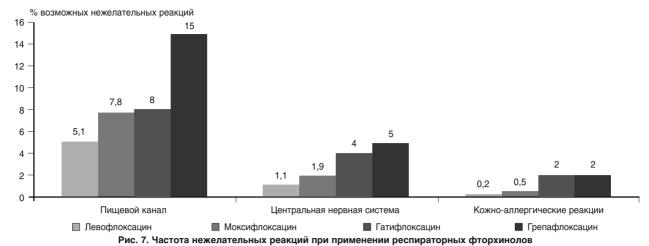


Рис. 6. Корреляция между уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, левофлоксацину и азитромицину



случаев (р > 0,05) [28]. Аналогичные результаты в сравнении с цефалоспоринами получены в другом крупномасштабном исследовании [29].

При лечении ВП, обусловленных устойчивыми к макролидам пневмококками, клиническая эффективность левофлоксацина при приеме внутрь достигала 96% (26/27) в сравнении с ко-амоксиклавом — 85%, а эрадикация возбудителя составляла 100% [30].

По данным мета-анализа [31] в 191 случае ВП с атипичными возбудителями эффективность левофлоксацина достигала в среднем 96% (против 94% в группе больных, где использовали комбинацию цефалоспорина или коамоксиклава с макролидом). При этом результативность левофлоксацина составила 100% при микоплазменной и 96% при хламидийной инфекции, а при легионеллезной пневмонии — 92% (против 83% в группе сравнения).

Среди фторхинолонов левофлоксацин отличается самой низкой частотой нежелательных явлений как со стороны пищевого канала и центральной нервной системы, так и по частоте кожно-аллергических реакций [32, 33] (рис. 7). Его фототоксичность не превышает эффект слабого солнечного ожога, вероятно, за счет меньшей способности генерировать свободные кислородные радикалы в коже [34]. К числу редких нежелательных явлений относится увеличение интервала QT на электрокардиограмме и нарастание желудочковой аритмии. Относительно редко возникают тендениты и разрывы сухожилий (для левофлоксацина 1 случай на 100 тыс. пациентов, для других фторхинолонов — на 5000 пациентов) у лиц старше 60 лет и на фоне сопутствующей кортикостероидной терапии, связанные с нарушением структуры коллагена и гипомагниемией [35].

Заключение

Современная антибактериальная терапия респираторных инфекций основана на использовании трех основных групп препаратов — β-лактамов (в первую очередь пенициллинов, а при тяжелых инфекциях — цефалоспоринов), современных макролидов (кларитромицина и азитромицина) и респираторных фторхинолонов (преимущественно левофлоксацина и моксифлоксацина). Они занимают прочное положение в стандартах лечения в соответствии с нозологией и тяжестью течения заболевания. Проведение крупномасштабных сравнительных рандомизированных исследований позволяет оценить их клиническую и микробиологическую эффективность в разных группах больных, что наряду с результатами мониторинга антибиотикорезистентности основных возбудителей,

фармакокинетическими характеристиками и степенью безопасности антибиотика способствует более объективному выбору схемы лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей.

Литература

- 1. Neu H.C. Otitis media: antibiotic resistance of causative and treatment alternatives// Pedidatr. Infect. Dis. J. 1995. Vol. 14. P. 51–56.
- 2. Turner D., Leibovitz E., Aran A. et al. Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and theraputic approach// Pediatr. Infect. Dis. J. 1991. Vol. 10. P. 425–427.
- 3. Cohen R., Levy C., Hentgen V. et al. Relationship between clinical signs and symptoms and nasopharyngeal flora in acute otitis media// Clin. Microbiol. Infect. 2006. Vol. 12. P. 679—682.
- 4. Gwaltney J.N., Bisno A.I. Pharyngitis/ In: Mandel G.L., Dolan R., Bennett J.E. (eds). Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. P. 656-662.
- 5. Cooper R.J., Hoffman J.R., Bartlett J.G. et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background// Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 134. P. 509—517.
- 6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев Л.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования Π еГАС-1// Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. №2. С. 154—166.
- 7. Hadley J.A., Siegert R. Clinicial's Manual on Rhinosinusitis. London: Science Press Ltd, 2004.
- 8. Gwaltney J.M. Sinusitis/ In: Mandel G.N., Bennet J.E., Dolin R. (eds). Mandel, Douglas and Bennett's Prinsiples and Practice of Infectious Disease. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc.,1995. Chap. 44.
- 9. Anzueto A. Contemporary Diagnosis and Management of Bronchitis. 2nd ed. AMM Co. Inc, USA. 1999.
- 10. Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L. et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: use of the protected specimen brush techique in 54 mechanically ventilated patients// Amer. Rev. Respir. Dis. 1990. Vol. 142. P. 1004—1008.
- 11. DeAbate C.A., Henry D., Bensch G. et al. Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study// Chest. 1998. Vol. 114. P. 120—130.
- 12. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbation of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function// Chest. 1998. Vol. 113. P. 1542—1548.
- 13. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary deasese and *Clamydia pneumoniae* infection// Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol. 160. P. 349—353.

Полный список литературы, включающий 35 пунктов, находится в редакции.

Статья впервые опубликована в Русском медицинском журнале, 2009, Т. 17, № 2.



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

Идиопатические интерстициальные пневмонии: клиника, диагностика, лечение

В 1944 году J. Наттеп и А. Rich описали четыре случая болезни, которая сопровождалась прогрессирующей легочной недостаточностью вследствие острого диффузного интерстициального фиброза легких. Во всех случаях заболевание закончилось летально в течение 1—6 месяцев. Данная патология получила название синдром Хаммена—Рича. В настоящее время термин «синдром Хаммена—Рича» используется как синоним одной из клинико-рентгенологических форм идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), а именно — острой интерстициальной пневмонии (ОИП).

В 1964 году J. Scadding предложил термин «фиброзирующий альвеолит», так как в паренхиме легких были выявлены признаки неспецифического воспаления с развитием интерстициального фиброза. В случае неизвестной этиологии болезни использовался термин «неспецифический фиброзирующий альвеолит», который позволяет дифференцировать это заболевание от группы фиброзирующих альвеолитов известной этиологии, таких как экзогенный аллергический альвеолит, токсический аллергический альвеолит, фиброзирующий альвеолит при заболеваниях соединительной ткани. В зарубежной литературе часто используют термин «идиопатический фиброз легких» (ИФЛ). Данные о распространенности ИФЛ в Украине отсутствуют из-за недостаточной диагностики этого заболевания и малого знакомства врачей с данной проблемой. Использование современных методик компьютерной томографии (КТ) позволяет существенно улучшить диагностику интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ).

Ранее в нашей стране был распространен термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит» (ИФА), который наиболее полно характеризовал принципиально важные морфологические особенности заболевания — альвеолит и фиброзирование. Было выделено две клинико-морфологические формы ИФА: муральная (с преимущественным интерстициальным поражением ткани легких) и десквамативная (с поражением преимущественно альвеол). Патоморфологические изменения при муральной форме ИФА более глубокие, чем при десквамативной, так как поражаются не только альвеолярные клетки, но и эндотелий капилляров, и базальные мембраны. Изменения в паренхиме легких при ИФА проходят три взаимосвязанные стадии: интерстициального отека,

интерстициального воспаления (альвеолит) и интерстициального фиброза. По мнению большинства авторитетных исследователей, таких как М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит» является наиболее удачным. В Англии данный патологический процесс обозначали термином «криптогенный фиброзирующий альвеолит», в США — «идиопатический фиброз легких», в Японии — «идиопатический интерстициальный пневмонит».

В последние годы современное понимание этой патологии нашло свое отражение в ряде согласительных документов Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), опубликованных в 2000, 2002 и 2004 годах.

Согласно рекомендациям ATS/ERS используют термин ИИП, который объединил семь различных клиникорентгенологических и гистологических вариантов течения заболевания (таблица).

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является только одной из клинико-рентгенологических вариантов ИИП, морфологический паттерн которого представляет обычная интерстициальная пневмония (ОбИП). Ранее многие

Таблица. Гистологическая и клиническая классификация идиопатической интерстициальной пневмонии (рекомендации ATS/ERS, 2002)

| Гистологическая картина (паттерн) | Клинико-рентгенологический диагноз |
|---|---|
| Обычная интерстициальная пневмония | Идиопатический (криптогенный) легочный фиброз |
| Неспецифическая интерстициальная пневмония | Неспецифическая интерстициальная пневмония |
| Организующаяся пневмония | Криптогенная организующаяся пневмония (идиопатический бронхиолит с организующейся пневмонией) |
| Диффузное повреждение альвеол | Острая интерстициальная пневмония (болезнь Хаммена–Рича) |
| Респираторный бронхиолит | Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких |
| Десквамативная интерстициальная пневмония | Десквамативная интерстициальная пневмония |
| Лимфоцитарная интерстициальная пневмония | Лимфоцитарная интерстициальная пневмония |

клинико-рентгенологические варианты ИИП рассматривались как различные стадии развития ИФА. Анализ морфологических изменений, клинического течения заболевания и самое главное — исход заболевания при различных его вариантах оказался различным, что делает необходимым выделение различных клинико-рентгенологических вариантов ИИП. Важным является проведение дифференциальной диагностики между ИЛФ как наиболее тяжело протекающим и требующим более агрессивного лечения и другими клинико-рентгенологическими вариантами ИИП, такими как десквамативная интерстициальная пневмония, криптогенная организующаяся пневмония, которые протекают более благоприятно, а в ряде случаев при своевременно начатой терапии наблюдается полное выздоровление.

Идиопатический легочный фиброз

Гистологическим паттерном при ИЛФ является ОбИП, которая представляет собой гетерогенные изменения, включающие области неизмененных легких, интерстициального воспаления, фиброза и изменений в виде «сотового легкого». Эти изменения наиболее выражены в периферических отделах легких.

Гистологические признаки ИЛФ варьируют от незначительных изменений до диффузного изменения в виде «сотового легкого». Изменения неоднородные, более выражены в нижних долях, по периферии, субплеврально и по ходу междолевой плевры. Одновременно выявляют очаги интерстициального воспаления, представляющие собой инфильтраты в области альвеолярных перегородок, состоящие из лимфоцитов, плазматических клеток, пневмоцитов II типа, и участки фиброза. Могут определяться очаги повышенной пролиферации фибробластов («фибробластные фокусы», кистозно-измененные воздушные пространства).

ОбИП является моделью атипичной репарации поврежденного легкого. В поврежденном альвеолярном эпителии происходит скопление и активация фибробластов/миофибробластов, уменьшение их апоптоза и повышение активности фиброгенных цитокинов. Нарушение реэпителизации и ремоделирование внеклеточного матрикса приводит к разрушению базальной мембраны и фиброзированию.

Наиболее типичные изменения при KT у больного ОбИП включают:

- небольшие очаги (размером 2-3 мм) зон «матового стекла»:
- развитие в периферических отделах легкого разнокалиберных кист (до 2-4 см и более), тракционных бронхоэктазов (более 4-5 мм), усиление легочного рисунка за счет интерстициального, перибронхиального фиброза, субплеврального наслоения;
- мелкоочаговые уплотнения легочной ткани, кистозное замещение легочной ткани на фоне фиброза, сморщивание нескольких долей легких и переход процесса на верхние отделы.

Несмотря на проводимое лечение у больных, как правило, происходит прогрессирование процесса — замещение зон «матового стекла» кистозными изменениями, усиление сетчатости легочного рисунка за счет уплотнения внутридольковых перегородок, появление тракционных бронхоэктазов. В дальнейшем фиброзные изменения захватывают плевру и прилегающие ткани, что проявляется неравномерным утолщением плевры и появлением плотных тяжей в паренхиме легкого. У некоторых больных увеличиваются

лимфатические узлы средостения. При KT выявляют плотные паратрахеальные и бронхопульмональные группы узлов размером 1-2 см.

Диагностические критерии

Диагноз ИЛФ является достоверным при наличии всех больших диагностических критериев и, по крайней мере, трех малых.

Большие критерии:

- исключение других причин ИЗЛ;
- рестриктивные изменения функции внутреннего дыхания и нарушение газообмена;
- двусторонние сетчатые изменения в базальных отделах легких и изменения в виде «матового стекла» при КТ с высоким разрешением;
- отсутствие признаков альтернативного заболевания при исследовании материала чрезбронхиальной биопсии и жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Малые критерии:

- возраст более 50 лет;
- постепенно нарастающая одышка;
- продолжительность заболевания более 3 месяцев;
- двусторонняя инспираторная крепитация в базаль-

ИЛФ — неуклонно прогрессирующее заболевание с 5-летней выживаемостью у 30–50% больных. Лечебные мероприятия в ряде случаев оказываются неэффективными или малоэффективными. Положительный ответ на проводимую терапию кортикостероидами (КС) и цитостатиками (ЦС) наблюдается не более чем в 15–20% случаев. Основная причина клинической неудачи состоит в поздно начатом лечении, так как больных в течение длительного времени лечат различными антибиотиками, а начатая противовоспалительная терапия в стадии необратимой фиброзной перестройки легких оказывается неэффективной. Наилучший клинический ответ можно получить при проведении массивной КС и ЦС терапии в стадии интерстициального отека и воспаления, которые проходят в первые дни или недели от начала заболевания.

Десквамативная интерстициальная пневмония

Для десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) характерны изменения преимущественно по типу «матового стекла», часто распространенного характера, значительно меньшие проявления фиброза, менее выраженные изменения со стороны плевры. Однако в начале заболевания проводить дифференциальную диагностику с ОбИП бывает сложно, а порой — невозможно в силу особенности рентгенологических изменений. Ведущими в распознавании ДИП являются симптом обширного распространения «матового стекла» в нижне-базальных отделах легких и отсутствие быстрых морфологических изменений в отличие от ОбИП, а зачастую на фоне проводимой адекватной терапии — стабилизация изменений или положительная динамика, проявляющаяся в уменьшении зон «матового стекла». В некоторых случаях наблюдается полное выздоровление.

Неспецифическая интерстициальная пневмония

Для больных неспецифической интерстициальной пневмонией (НИП) ведущим также является симптом «матового стекла» преимущественно в субплевральных отделах обоих легких. В отличие от ДИП и ОбИП на фоне зон «матового стекла» и усиленного легочного рисунка



выявляются очаговые инфильтраты. Они локализуются обычно субплеврально, имеют размер 1,5-2 см, четкие края, однородную структуру. Отмечается сочетание зон «матового стекла» с линейно-сетчатым усилением легочного рисунка, расположенных симметрично в обоих легких. Характерным является чередование участков фиброза легочной ткани с непораженными участками легких. Изменения локализуются преимущественно в средних и нижних отделах, нарастая по направлению к плевре. Характерным для НИП является наличие симметричных очагов «матового стекла» на фоне линейно-сетчатого усиления легочного рисунка, сочетающихся с неизмененной легочной тканью.

Проводить дифференциальную диагностику между ОбИП и НИП очень сложно. Необходимо учитывать, что при НИП воспаление и фиброз появляются одномоментно. В большинстве случаев стремиться к морфологической верификации нецелесообразно, так как лечебные мероприятия однотипны. В пользу НИП будут свидетельствовать лучшие результаты лечения, замедление прогрессирования заболевания, в ряде случаев - положительная динамика в виде уменьшения зон «матового стекла» и усиления легочного рисунка. Однако полного восстановления структуры легких не происходит.

Криптогенная организующаяся пневмония (идиопатический облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией)

Криптогенная организующаяся пневмония (КОП), или идиопатический облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП), - особый клиникоморфологический синдром, который характеризуется вовлечением в патологический процесс бронхиол и интерстиция. Характерным признаком КОП является наличие двусторонней очаговой инфильтрации легочной ткани в сочетании с зонами «матового стекла». Изменения локализуются преимущественно в нижних отделах легких. Инфильтраты имеют неправильную форму, неровные края, однородную внутреннюю макроструктуру. Часто наблюдается расширение просвета бронхов с отчетливой визуализацией структуры в виде симптома «воздушной бронхограммы». Изменения плевры характеризуются равномерным утолщением, появлением тяжей от инфильтратов к плевре. Распространенность зон «матового стекла» колеблется от очаговых до включения всех незанятых инфильтратами нижних отделов легких. Характерный морфологический признак — наличие организующегося внутрипросветного экссудата, который приводит к образованию неоднородного внутрипросветного фиброза, состоящего из скопления незрелых фибробластов. Характерные внутрипросветные разрастания (или полипы) наблюдаются в респираторных бронхиолах, альвеолярных ходах, альвеолах, но не перекрывают их полностью. Признаки хронического воспаления обычно выявляются за пределами просвета бронхов и представляют собой перибронхиальные инфильтраты.

При обычном рентгенологическом исследовании изменения могут быть минимальными или отсутствовать.

КТ с высоким разрешением — наилучший метод диагностики. Особую ценность представляют снимки, полученные после полного выдоха. Симптом «матового стекла» или уплотнение легочной ткани может свидетельствовать о заполнении альвеол. Односторонние или двусторонние, обычно неоднородные участки уплотнения легочной ткани характерны для ОБОП. Мозаичность кровенаполнения легких проявляется в неоднородных изменениях плотности (участки с повышенной и пониженной плотностью). Частичная обтурация мелких воздухоносных путей ведет к образованию «воздушных ловушек», что лучше проявляется на выдохе. Для КОП характерны двусторонние симметричные неолноролные участки затемнения или участки уплотнения размером 3-5 см, расположенные на периферии субплеврально в нижних долях. Они могут спонтанно мигрировать, иногда образуются узелки с полостями, изредка наблюдается небольшой плевральный выпот.

После лечения КС у 2/3 пациентов наблюдается положительная клиническая и рентгенологическая динамика или полное выздоровление. В этих случаях при контрольном рентгенологическом исследовании происходит постепенное уменьшение инфильтратов и зон «матового стекла», нормализация просветов бронхов. Иногда отмечается появление новых инфильтратов, их миграция в другие отделы легких. Особенно это характерно после прекращения лечения или уменьшения поддерживающей дозы КС.

Рентгенологическая картина КОП в отличие от КТпризнаков ДИП, НИП, ОбИП характеризуется довольно четкими признаками в виде инфильтративных изменений с зонами «матового стекла», «воздушной бронхограммой», дилатацией просвета бронхов, утолщением их стенки, положительной динамикой вследствие проводимого лечения.

ОБОП, или КОП возникает в возрасте 40-60 лет, одинаково часто болеют женщины и мужчины, фактор курения присутствует не обязательно. Заболевание протекает с основными клиническими признаками пневмонии кашель, слабость, лихорадка, боль в грудной клетке, ночное потоотделение, кровохарканье. Симптомы нарастают в течение 2-3 месяцев. При физическом обследовании часто выслушивается двусторонняя крепитация, реже — свистящие хрипы. В отдельных случаях при объективном осмотре изменений не наблюдается. При исследовании периферической крови характерны резко повышенная скорость оседания эритроцитов, умеренный лейкоцитоз. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа — повышенное количество лимфоцитов, нейтрофилы, эозинофилы.

Острая интерстициальная пневмония

Для ОИП характерно сочетание обширных зон «матового стекла» с инфильтративными изменениями. На ранних стадиях заболевания обычно выявляются двусторонние инфильтративные изменения с потерей интерстициального рисунка внутри долек, внутридольковой прозрачности и слияние их между собой. Изменения носят диффузный характер, распространены в средних и нижних долях. Локализуются патологические очаги хаотично, участки здоровой непораженной ткани четко отграничены (симптом «географичности»). Характерным является нарастание изменений от передних отделов легких к задним с наибольшей выраженностью в субплевральной зоне. Реакция плевры отсутствует или незначительна. Морфологическим субстратом этой стадии (до 10 дней) являются отек интерстициальной ткани, заполнение воздушных путей экссудатом, богатым протеином.

Во вторую фазу ОИП (фибропролиферативную) появляются перибронхиальные уплотнения, умеренное расширение стенок бронхов, линейно-сетчатое усиление легочного рисунка на фоне зон «матового стекла» и инфильтратов.

В третью фазу болезни (10–15-й день) возникают тракционные бронхоэктазы, кисты на фоне инфильтративных

изменений, зон «матового стекла», дезорганизация легочного рисунка.

Диагноз ОИП устанавливают на основании признаков воспалительного поражения легких (повышенная температура тела, хрипы в легких, кашель), быстрого прогрессирования одышки, изменений по данным КТ в виде обширных зон «матового стекла», инфильтративных изменений, линейно-сетчатой дезорганизации легочного рисунка.

Прогноз при ОИП, как правило, неблагоприятный. Течение заболевания часто сочетается с острым респираторным дистресс-синдромом.

Респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальными заболеваниями легких (РБ-ИЗЛ)

РБ-ИЗЛ — синдром, который включает признаки интерстициальной болезни легких у курильщиков или бывших курильщиков.

Основными клиническими признаки РБ-ИЗЛ являются прогрессирующая одышка, кашель, рентгенологически определяются нежные сетчатоузелковые интерстициальные инфильтраты. Характерный аускультативный признак — грубая крепитация на вдохе, которая выслушивается над всей поверхностью легких. Наиболее важным отличием РБ-ИЗЛ от хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является быстрота развития основных клинических симптомов, в то время как при ХОЗЛ клинические признаки развиваются в течение многих лет.

При КТ выявляются диффузные, неоднородные изменения по типу «матового стекла» и нежные узелки. Проведенные исследования по выявлению сходных гистологических и КТ-признаков при респираторном бронхиолите, РБ-ИЗЛ и ДИП показывают, что эти состояния представляют различные степени тяжести поражения мелких дыхательных путей и паренхимы в результате курения.

Важным является проведение дифференциальной диагностики различных форм бронхиолита: бронхиолита известной этиологии (инфекционного, токсического), криптогенного бронхиолита, бронхиолита, сочетающегося с ИЗЛ, бронхиолита при диффузных заболеваниях соединительной ткани. Бронхиолы представляют собой мелкие воздухоносные пути диаметром менее 2—3 мм, не имеющие хрящей в своей стенке. Они создают около 25% общего бронхиального сопротивления, в то время как площадь их поперечного сечения намного больше площади сечения центральных воздухоносных путей, что предполагает возможность бессимптомного течения при выраженных морфологических изменениях.

Трудность диагностики бронхиолитов состоит в том, что на фоне тяжелых клинических или функциональных нарушений могут определяться минимальные рентгенологические изменения. В ряде случаев рентгенограмма грудной клетки может оставаться нормальной или иметь неспецифические изменения — гипервоздушность легочных полей, обедненный сосудистый рисунок, нечеткие сетчатоузелковые затемнения. Большую помощь в диагностике различных форм бронхиолита оказывает КТ с высоким разрешением, особенно изображения, полученные после выдоха. Характерным признаком всех бронхиолитов является «мозаичность» легочной ткани, создаваемая за счет неоднородной плотности, т.е. чередование участков повышенной и пониженной плотности. Частичная обструкция мелких воздушных путей ведет к образованию «воздушных ловушек», что лучше всего визуализуется на сканограммах во

время выдоха. Отличительной особенностью респираторных бронхиолитов при ИИП является появления симптома «матового стекла» в результате вовлечения в патологический процесс альвеол, заполнения их экссудатом и увеличения легочной плотности.

Таким образом, для диагностики ИИП решающее значение имеет выявление известных признаков ИЗЛ — прогрессирующей дыхательной недостаточности и рентгенологического синдрома двусторонней легочной диссеминации. Важную дополнительную информацию несет выявление рестриктивных нарушений вентиляции и снижение диффузионной способности легких. Большое значение имеет снижение насыщения гемоглобина кислородом в покое и при физической нагрузке, что может быть использовано как для диагностики, так и в совокупности с другими клиническими признаками для прогноза заболевания. Полезную информацию можно получить при проведении обычной пульсоксиметрии. Важнейшим аускультативным признаком, свидетельствующим о поражении дистальных отделов респираторного тракта, является стойкая поздняя инспираторная крепитация («fine crackles»). Из общих неспецифических симптомов необходимо обращать внимание на потерю массы тела, имеющую отрицательную прогностическую значимость для выживаемости больных ИИП.

Конечным итогом диагностического поиска при ИИП является исключение всех других причин легочных изменений, т.е. установление первичного идиопатического характера заболевания и определение гистологического варианта болезни. Основной задачей гистологического исследования является отграничение ИЛФ от других форм ИИП.

Значительный прогресс в диагностике ИИП за последние годы был обусловлен применением КТ легких высокого разрешения. Проведенные многочисленные сравнительные гистологические и радиологические исследования дали возможность определить основные рентгенологические особенности ИИП, что позволяет с большой долей вероятности не только диагностировать эту группу заболеваний, но и определять клинико-рентгенологический вариант. Активно изучаются некоторые плазменные маркеры ИИП, имеющие определенную диагностическую и прогностическую значимость (дактатлегидрогеназа, муцинантигены 3EG5, KL-6, протеины сурфактанта A и D, проколлаген I и II типов), а также поиски биологических и генетических дефектов. Для диагностики ИИП и определения клинико-рентгенологического варианта помощь может оказать исследование клеточного и биохимического состава бронхиального секрета, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа. Перспективным направлением диагностики ИИП является исследование газового состава выдыхаемого воздуха и биохимического спектра его конденсата, что особенно актуально у больных, у которых по жизненным показаниям не могут быть применены инвазивные методы исследования. Однако наибольшую диагностическую информацию можно получить при проведении гистологического исследования биоптатов легкого. В этих случаях диагностическая информативность может составлять 95%. Исследование биопсийного материала на ранних стадиях болезни облегчает его гистологическую верификацию и позволяет своевременно назначить адекватную терапию. Необходимо учитывать ряд сообщений, в которых указывается, что проведение открытой биопсии легких ухудшало течение и прогноз заболевания.



Печение

КС в настоящее время являются препаратами выбора для лечения ИИП. КС могут назначаться как внутрь, так и в виде пульс-терапии. Первичный ответ на терапию может использоваться для оценки прогноза, однако только 20% взрослых пациентов с ИИП положительно отвечают на терапию КС. При неэффективности терапии КС, а в некоторых случаях — сразу после установления диагноза необходимо рассмотреть вопрос об использовании ЦС (метотрексата, азатиоприна, циклофосфамида). В качестве альтернативных препаратов применяют циклоспорин, колхицин, пеницилламин, у-интерферон, глутатион, N-ацетилцистеин.

Существуют различные схемы проведения КС-терапии. Согласно последним рекомендациям (стандартный протокол SEPAR 2004) преднизолон или его аналоги назначают в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сутки (максимум 80 мг в сутки) в течение 4 недель, затем дозу преднизолона уменьшают на 10 мг каждые 15 дней до достижения суточной дозы 20 мг, которую применяют еще 2 недели с последующим снижением до 5 мг в сутки или 10 мг через день до клинической стабилизации. При отсутствии эффекта КС-терапии добавляют азатиоприн.

Другая схема предполагает назначение преднизолона по 0,5 мг на 1 кг массы тела (LBW) в сутки внутрь в течение 4 недель, затем по 0,25 мг/кг (LBW) в сутки в течение 8 недель, а затем снижение дозы до 0,125 мг/кг (LBW) через день. КС рекомендовано комбинировать с иммунодепрессантами азатиоприном или циклофосфамидом в суточной дозе 2-3 мг/кг (LBW) или начинать с дозы 25-50 мг с дальнейшим медленным повышением на 25 мг каждые 7—14 дней до достижения максимальной дозы 150 мг в сутки. Имеются сообщения об улучшении течения и прогноза заболевания при добавлении к КС и ЦС антиоксиданта и муколитика N-ацетилцистеина в суточной дозе 1800 мг. Таким образом, начальная терапия ИИП должна включать комбинацию КС. ЦС и N-ацетилцистеина. Начальное лечение продолжается в течение 6 месяцев с последующей оценкой клинической эффективности. В случае стабилизации заболевания или улучшения состояния пациента лечение продолжается без изменения в течение 12-18 месяцев, при ухудшении клинической и рентгенологической картины заболевания к базисной терапии добавляют антифиброзный препарат колхицин, пеницилламин, интерферон. Длительность лечения вышеуказанными препаратами -18 месяцев, в дальнейшем терапию продолжают только у пациентов, у которых наблюдается улучшение или стабилизация течения заболевания. Важными индикаторами хорошей выживаемости при ИИП являются:

- молодой возраст больного (менее 50 лет);
- женский пол:
- недавнее развитие симптомов, менее выраженное диспноэ, относительно сохранные функциональные по-
- наличие изменений по типу « матового стекла» по данным КТ;
- повышение содержания лимфоцитов до 20-25% в жидкости бронхоальвеолярного лаважа;
- клиническое улучшение или стабилизация течения заболевания через 3-6 месяцев терапии кортикостероидами.

дайджест

дайджест

дайджест

Атипичная пневмония

Атипичная пневмония, или синдром острого респираторного заболевания (SARS), — неизвестная форма острого респираторного поражения с разрушением нижних дыхательных путей. Возбудителями являются атипичные микроорганизмы, относящиеся к группе респираторных вирусов и имеющие схожесть с возбудителями гриппа А и С. Заражение и течение атипичной пневмонии не зависят от возраста пациента: большая часть заболевших — молодые люди с крепким физичес-

Эта инфекция, подобно всем другим респираторным заболеванием, передается воздушно-капельным путем при близком контакте с больным, а также через предметы, которыми пользовался пациент с атипичной пневмонией.

Период выявления признаков заболевания после заражения — от 2 до 10 дней. Симптомы схожи с симптомами обычной пневмонии: общее недомогание, озноб, потливость, головная боль, першение в горле, сухой кашель, первоначальное неустойчивое повышение температуры тела до 38–39°C, реже наблюдаются диарея, тошнота, нечастая необильная рвота. В дальнейшем, в течение нескольких дней указанная симптоматика сохраняется или даже наблюдается кратковременное улучшение с возможной нормализацией температуры тела. При прогрессировании болезни температура тела вновь становится высокой, нарастают слабость, головная боль, появляется ощущение «нехватки воздуха», дыхание становится затрудненным, учащенным, больные выражают беспокойство, жалуются на стеснение в груди, сердцебиение. Смерть наступает при явлениях нарастающей легочно-сердечной недоста-

Лечить больных атипичной пневмонией очень сложно, обычно назначается антимикробная химиотерапия. При нетяжелом течении болезни применяются внутрь макролиды в среднетерапевтических дозах — эритромицин, кларитромицин, азитромицин и т.д. При тяжелом течении атипичной пневмонии макролиды вначале назначают внутривенно в высоких дозах (эритромицин), затем больные переходят на пероральный прием антибиотика. Эпидемическая ситуация по заболеваемости атипичной пневмонией в мире продолжает осложняться. По оперативным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 28.04.2003 г. в 29 странах мира зарегистрировано 5050 случаев тяжелого SARS, из которых 321 закончился летально.

ВОЗ определила самые неблагополучные регионы: Канада (Торонто), Сингапур (Сингапур), Китай (вся территория), США (регионы не указаны), Великобритания (Лондон).

Инкубационный период заболевания составляет 5-6 дней, редко — до 10 дней.

Основные клинические признаки SARS: повышение температуры тела выше 38°C, кашель, одышка, затрудненное дыхание. Дополнительные признаки: озноб, головная боль, миалгии, слабость, потеря аппетита, иногда — высыпания и диарея.

Объективный статус: притупление легочного звука при перкуссии, при аускультации легких — ослабление дыхания, возможны хрипы, крепитация. При рентгенологическом исследовании выявляются инфильтраты — вначале ограниченные, затем они сливаются. Результаты анализа крови на ранних стадиях заболевания — в пределах нормы либо определяется лейкоцитопения, лимфопения. Далее развивается лейкоцитопения и тромбоцитопения, повышается уровень креатинфосфокиназы до 3000 ед., в 2-6 раз повышается уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы.

ВОЗ рекомендует применять антивирусные препараты, в частности рибоверин. В тяжелых случаях назначают внутривенно стероидные гормоны в комплексе с рибоверином и антибиотиками для профилактики бактериальных осложнений.

http://gigamir.net/

В.В. Ефимов, В.И. Блажко, В.И. Хрипко*, В.П. Мартынюк*, ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», *13-я городская клиническая больница, г. Харьков

Современные подходы к лечению и мониторингу больных бронхиальной астмой при тяжелом обострении и угрозе остановки дыхания

од обострением бронхиальной астмы (БА) понимают появление или усиление эпизодов прогрессирующего затрудненного дыхания, кашля, свистящего дыхания, скованности в грудной клетке или комбинации этих симптомов, которые характеризуются уменьшением потока воздуха на выдохе, что количественно определяется при измерении объема форсированного выдоха $(O\Phi B_1)$ и пиковой объемной скорости выдоха $(\Pi OC_{\text{выд}})$. Выделяют 4 степени тяжести обострения БА: легкое, средней тяжести, тяжелое и угроза остановки дыхания.

У 3–5% больных БА существует угроза развития очень тяжелого обострения заболевания, которое трактуют как астматическое состояние/статус (АС). В последние годы используется термин «острая тяжелая астма (acute severe asthma)», который имеет такое же смысловое значение.

AC — это «необычный» по тяжести астматический приступ, резистентный к обычной для больного терапии бронходилататорами. Формирование этой резистентности связано с прогрессирующей функциональной блокадой β-адренорецепторов. Кроме этого, большое значение в возникновении астматического статуса имеет выраженное расстройство мукоцилиарного транспорта. АС — это синдром острой дыхательной недостаточности, развивающийся вследствие резко выраженной бронхиальной обструкции, резистентной к стандартной терапии. От обычных приступов бронхиальной астмы АС отличается более тяжелым и длительным течением, резистентностью к стандартной терапии, отчетливыми признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН). Продолжительность АС может быть от нескольких часов до 4-6 суток и более. АС потенциально опасен для жизни. Понятие «астматическое состояние» предполагает тяжелую бронхообструкцию с развитием метаболических и полиорганных нарушений, когда обычно применяемые средства в лечении астматического приступа становятся неэффективными. Зачастую трудно провести грань между тяжелым затянувшимся приступом БА и АС. Доказано: чем дольше продолжается некупируемый приступ удушья — тем он сильнее, чем приступ сильнее — тем дольше продолжается.

Этиология астматического статуса

Среди основных факторов, приводящих к развитию АС, выделяют: массивное воздействие аллергенов, в том числе бронхов, инфекционные болезни, ошибки в лечении больных, психоэмоциональные нагрузки (стрессы), неблагоприятные метеорологические влияния. Почти в половине случаев не удается установить причину АС. Более половины случаев АС диагностируют у больных стероидозависимой бронхиальной астмой.

Тактические ошибки проведения медикаментозной терапии у больных БА почти в 70% случаев становятся причинами развития АС. Неоправданная или быстрая отмена глюкокортикостероидных препаратов является причиной АС в 17—24% случаев. Также в 16—52% наблюдений развитию АС способствует бесконтрольное применение ингаляционных симпатомиметиков. Наблюдаемый при этом и хорошо изученный синдром «рикошета» характеризуется прогрессирующим утяжелением приступов удушья из-за бронхоконстрикторного действия накапливающихся метаболитов β-адреномиметиков.

Основной элемент патофизиологии AC — выраженная бронхиальная обструкция, обусловленная отеком бронхиальной стенки, бронхоспазмом, нарушением бронхиального дренирования и обтурацией бронхов мукозными пробками. Все это приводит к затруднению вдоха, активизации и удлинению выдоха, что регистрируется в виде снижения жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ и $\Pi OC_{выд}$.

Кроме выраженной бронхиальной обструкции в патогенезе АС значительную роль играет «перераздувание» легких. На вдохе происходит некоторое расширение бронхов, и пациент вдыхает больше воздуха, чем успевает выдохнуть через суженные, обтурированные вязким трахеобронхиальным секретом дыхательные пути. Попытки больного выдохнуть весь дыхательный объем приводят к резкому повышению внутриплеврального давления и развитию феномена экспираторного коллапса мелких бронхов, приводящего к избыточной задержке воздуха в легких. При этом прогрессирует артериальная гипоксемия, повышается



легочное сосудистое сопротивление, появляются признаки правожелудочковой недостаточности, резко снижается сердечный индекс. Кроме этого, развивается синдром утомления дыхательных мышц вследствие их огромной, но малоэффективной работы. Повышается кислородная цена лыхания, развивается метаболический ацилоз.

Артериальная гипоксемия, сопровождающая АС почти в 100% случаев, связана также с выраженной негомогенностью участков легочной паренхимы и резким нарушением вентиляционно-перфузионных отношений.

При АС наблюдается также гиперкапния, однако в значительно меньшем числе случаев, являясь результатом снижения альвеолярной вентиляции вследствие бронхообструкции и утомления дыхательных мышц. Респираторный ацидоз, вызываемый гиперкапнией, часто сопровождается метаболическим алкалозом, но иногла наблюлается и развитие метаболического ацидоза вследствие длительной тканевой гипоксии и повышенной респираторной работы.

В зависимости от патогенетических особенностей АС различают три его варианта.

- 1. Медленно развивающийся АС, обусловленный нарастающей воспалительной обструкцией бронхов, отеком, сгущением мокроты, глубокой блокадой β-адренорецепторов и выраженным дефицитом глюкокортикоидов, что усугубляет блокаду β-адреноренепторов.
- 2. Немедленно развивающийся АС (анафилактический), обусловленный развитием гиперергической анафилактической реакции немедленного типа с высвобождением медиаторов аллергии и воспаления, что приводит к тотальному бронхоспазму и асфиксии в момент контакта с аллергеном.
- 3. Анафилактоидный АС, обусловленный рефлекторным холинергическим бронхоспазмом в ответ на раздражение рецепторов дыхательных путей различными ирритантами; высвобождением гистамина из тучных клеток под влиянием неспецифических раздражителей (без участия иммунологических механизмов); первичной гиперреактивностью бронхов.

Все больные с АС должны быть немедленно госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Клинические проявления

- 1. Нарастающая резистентность к бронхолитикам, сочетающаяся с проявлениями их побочных эффектов вследствие передозировки.
- 2. Прогрессирующее затруднение отхождения мокроты.
- 3. Проявления, характерные для обычного приступа БА, но выраженные в крайней степени. Продолжительность выдоха резко удлинена, выслушиваются сухие свистящие и гудящие хрипы, при прогрессировании дыхание становится ослабленным, вплоть до «немых легких» (отсутствие дыхательных шумов при аускультации), что отражает крайнюю степень бронхиальной обструкции.

Клиническое течение АС делят на три стадии.

• І стадия (относительная компенсация) характеризуется развитием длительно не купирующегося приступа удушья. Больные находятся в сознании, адекватны. Одышка, цианоз, потливость умеренно выражены. Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, при аускультации дыхание ослабленное, проводится во все отделы, сухие рассеянные хрипы. В этой стадии чаще всего наблюдаются гипервентиляция, гипокапния, умеренная гипоксемия. ОФВ, снижается до 30% от должной величины. Наиболее тревожным симптомом является отсутствие выделения

- II стадия (декомпенсация или «немое легкое») характеризуется тяжелым состоянием, дальнейшим нарастанием бронхообструкции, гипервентиляция сменяется гиповентиляцией, усугубляется гипоксемия, появляются гиперкапния и респираторный ацидоз. Аускультативно выслушиваются зоны «немого легкого» при сохранении дистанционных хрипов. Больной не может сказать ни одной фразы, не переводя дыхания. Грудная клетка эмфизематозно вздуга, экскурсия ее почти незаметна. Пульс слабый, до 140 ударов в минуту, часто наблюдаются аритмии, гипотензия.
- ІІІ стадия (гипоксическая гиперкапническая кома) характеризуется крайне тяжелым состоянием, церебральными и неврологическими расстройствами. Дыхание редкое, поверхностное. Пульс нитевидный, гипотензия, коллапс.

Смерть больных при АС наступает в результате прогрессирующей бронхиальной обструкции, при безуспешности проводимых лечебных мероприятий, а также вследствие тяжелых гемодинамических нарушений, остановки сердца или в результате пневмоторакса. Достаточно часто к летальному исходу приводят также тактические ошибки врачей: позднее и в недостаточном объеме назначение кортикостероидных препаратов, передозировка теофиллина, гликозидов, адреномиметиков, седативных препаратов, избыточное введение жидкости, усиление бронхоспазма во время санационной бронхоскопии, прогрессирование бронхолегочной инфекции на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Причинами смерти при АС могут быть:

- прогрессирующее астматическое состояние, не поддающееся терапии;
- неадекватная терапия недостаточное применение стероидов, передозировка β₂-адреномиметиков, теофиллина, седативных или наркотических средств;
- инфекционные осложнения, пневмоторакс, аспирация рвотных масс;
 - неадекватное проведение ИВЛ;
- гемодинамические нарушения гиповолемия, шок, отек легких, гиперволемия, отрицательное давление в плевральной полости;
 - внезапная остановка сердца.

Лечение

Лечебная тактика при развившемся АС имеет свои особенности в зависимости от стадии.

I стадия — стадия сформировавшейся резистентности к симпатомиметикам, или стадия относительной компенсации.

Лечение глюкокортикостероидами

Раннее применение кортикостероидов при тяжелом приступе БА способствует быстрому его прекращению, уменьшает риск осложнений, а также снижает необходимость госпитализации.

Кортикостероиды назначают в средних и высоких дозах. Так, доза гидрокортизона для взрослых колеблется от 200 мг внутривенно 4 раза в сутки до 4-6 мг/кг каждые 4-6 ч, доза метилпреднизолона — от 60 мг до 250 мг внутривенно

каждые 6 ч. Доза метилпреднизолона для детей составляет 1-2 мг/кг внутривенно каждые 6 ч. Если через 24 ч после начала лечения существенное улучшение не наступает, дозу удваивают каждые 24 ч до максимально допустимой.

Применение глюкокортикоидов является обязательным в лечении АС, как только поставлен диагноз этого угрожающего жизни состояния. Глюкокортикоиды в этом случае оказывают следующее действие:

- восстанавливают чувствительность β2-адренорецепторов:
- усиливают бронходилатирующий эффект эндогенных катехоламинов:
- ликвидируют аллергический отек, уменьшают воспалительную обструкцию бронхов;
- снижают гиперреактивность тучных клеток, базофилов и, таким образом, тормозят выделение ими гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления;
- устраняют угрозу острой надпочечниковой недостаточности вследствие гипоксии.

Лечение бронхолитиками

Бета-2-агонисты короткого действия применяют через небулайзер — одна доза (5 мг сальбутамола) каждые 20 минут, далее — трижды с интервалом 1 час и далее каждые 4—6 ч. При АС эффект от небулайзерной терапии ниже, что обусловлено закупоркой бронхов слизью, выраженной обструкцией дыхательных путей. Если нет ожидаемой реакции на β₂-агонисты, можно попытаться перейти на парентеральное их введение, хотя данные об эффективности такого подхода противоречивы, а токсические реакции препарата при таком введении неизбежны, особенно у пациентов старше 40 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. В случае тяжелого обострения парентеральное введение обеспечивает доставку β₂-агониста системным кровотоком к дистальным отделам дыхательных путей, куда ингаляционный препарат не может попасть вследствие выраженной обструкции и закупорки бронхов вязким густым секретом. Внутривенно рекомендуют медленную инфузию 0,5 мг (или 4-8 мкг/кг) сальбутамола или тербуталина в течение 1 часа.

Холинолитики эффективны в связи с повышенным вагусным тонусом при AC. Комбинация β_2 -агонистов с холинолитиками (дополнительное назначение ингаляции 0,5 мг атровента каждые 6 часов через небулайзер или использование раствора беродуала — 20-40 капель на одну ингаляцию) усиливает бронходилатирующий эффект.

Роль теофиллина (эуфиллина) в лечении АС остается противоречивой. Несмотря на узкий терапевтический интервал (токсическая доза ненамного превышает терапевтическую), предпочтение теофиллину отдается при передозировке β_2 -агонистов, при утомлении дыхательных мышц, а также для продления бронходилатирующего действия. Начальная доза для внутривенного введения — 3-6 мг/кг (т.е. приблизительно 15 мл 2% раствора для человека с массой тела 70 кг), введение производится очень медленно в течение 10-15 минут, после этого препарат вводится внутривенно капельно со скоростью 0,9 мг/кг в час (т.е. приблизительно 2,5-3,0 мл 2% раствора в час) до улучшения состояния, а затем такая же доза в течение 6-8 ч (поддерживающая доза). Для обеспечения такого режима введения препарата 10 мл 2% эуфиллина разводят в 480-500 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 40 капель в минуту, в этом случае скорость вливания эуфиллина будет приближаться к 0,9 мкг/кг в час.

Допускается введение больному 1,5-2 г эуфиллина в сутки (70-90 мл 2% раствора).

Широкий диапазон концентраций эуфиллина связан с различиями в скорости метаболизма у отдельных пациентов.

Клиренс теофиллина снижен у пожилых людей (старше 55 лет), а также у пациентов с хроническими заболеваниями печени, нелостаточностью кровообрашения, легочным сердцем. Снижается клиренс также при лихорадке, при параллельном приеме эритромицина, аллопуринола, Н₂-блокаторов, верапамила, эстрогенов, пропранолола, хинолонов. Для этих категорий больных поддерживающее введение эуфиллина требует минимальных доз.

Повышен клиренс теофиллина у детей, курящих и употребляющих марихуану, а также принимающих фенобарбитал и другие вещества, повышающие активность микросомальных ферментов печени. В этих случаях необходимо ориентироваться на большие дозы (0,5-1 мг/кг в час).

Применение теофиллина совместно с β_2 -агонистами не дает дополнительного бронхолитического эффекта, но повышает риск развития побочных эффектов.

Адреналин, неселективный адреномиметик, имеет ряд побочных эффектов и не является средством выбора для купирования обострения БА. Введение его показано при оказании помощи больным в анафилактическом шоке и при ангионевротическом отеке, а также при критически тяжелом обострении и отсутствии эффекта от других препаратов или при отсутствии других бронхолитиков. Вводят адреналин подкожно в разведении 1:1000 и дозе 0,3 мл.

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия проводится с целью гидратации, улучшения микроциркуляции. Эта терапия восполняет дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК) и внеклеточной жидкости, устраняет гемоконцентрацию, способствует отхождению и разжижению мокроты.

Инфузионная терапия проводится путем внутривенного капельного вливания 5% глюкозы, раствора Рингера, изотонического раствора натрия хлорида. При выраженной гиповолемии, низком артериальном давлении целесообразно введение реополиглюкина. Общий объем инфузионной терапии составляет около 3-3,5 л в первые сутки, в последующие дни — около 1,6 л/м 2 поверхности тела, т.е. около 2,5-2,8 л в сутки. Инфузию жидкости продолжают в течение 6-12 ч, затем по возможности переходят на прием жидкости внутрь. Во избежание перегрузки объемом необходимо следить за количеством введенной жидкости и ее потерями.

Внутривенные капельные вливания проводят под контролем центрального венозного давления (ЦВД), диуреза. ЦВД не должно превышать 120 мм вод. ст., а темп диуреза должен быть не менее 80 мл в час без применения диуретиков. При повышении ЦВД до 150 мм вод. ст. необходимо ввести внутривенно 40 мг фуросемида.

Необходимо также контролировать содержание в крови электролитов — натрия, калия, кальция, хлоридов и при нарушении их уровня производить коррекцию. В частности, во вводимую жидкость надо добавлять соли калия, так как при АС часто возникает гипокалиемия, особенно при лечении глюкокортикостероидами.

Лечение метаболического ацидоза

При ацидозе снижается чувствительность β-адренорецепторов к эндогенным и экзогенным катехоламинам. При нормализации функции внешнего дыхания выработка молочной кислоты снижается, а накопившийся лактат





быстро метаболизируется в печени, поэтому при коррекции метаболический ацидоз следует компенсировать не более чем наполовину. Сода-буфер — средство для восстановления щелочного резерва крови и коррекции метаболического ацидоза. При диссоциации натрия гидрокарбоната высвобождается бикарбонатный анион, он связывает ионы водорода с образованием углеродной кислоты, которая потом распадается на воду и углекислый газ, выделяющийся при дыхании. Раствор, имеющий показатель рН 7,3-7,8, предупреждает скачкообразное ощелачивание и обеспечивает плавную коррекцию ацидоза при одновременном увеличении щелочных резервов крови. Препарат повышает также выделение из организма ионов натрия и хлора, осмотический диурез, ощелачивает мочу, предупреждает осаждение мочевой кислоты в мочевыводящей системе. В клетки бикарбонатный анион не проникает. Назначают взрослым и детям в возрасте старше 1 года внутривенно капельно со скоростью 1,5 ммоль/кг в час (4,2% сода-буфер 3 мл/кг в час) под контролем рН крови и показателей кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса организма.

В случае корригирования метаболического ацидоза дозирование определяется с учетом уровня нарушения баланса кислот и оснований. Доза рассчитывается в зависимости от показателей газового состава крови по формуле:

объем 0,5-молярного буферированного гидрокарбоната натрия 4,2% (мл) = дефицит баз (-BE) \times масса тела больного (кг) \times 0,3 \times 2,

где фактор 0,3 соответствует частице объема внеклеточной жидкости по сравнению с объемом общей жидкости.

Максимальная доза препарата для взрослых — 300 мл в сутки (при избыточной массе тела — 400 мл); для детей в зависимости от массы тела — от 100 до 200 мл в сутки. Можно применять бикарбонат натрия. Дозу бикарбоната натрия (ммоль) рассчитывают по следующей формуле:

 $0,3 \times$ масса тела (кг) \times BE (мэкв/л).

В отсутствие респираторного ацидоза или алкалоза бикарбонат натрия в этой дозе повышает, но не нормализует рН.

Борьба с гипоксемией

Уже в I стадии AC у больных имеется умеренная артериальная гипоксемия ($PaO_2=60-70~\text{мм}$ рт. ст.) и нормо- или гипокапния ($PaCO_2$ в норме, т.е. 35–45 мм рт. ст. или менее 35 мм рт. ст.). Купирование артериальной гипоксемии является важнейшей частью в комплексной терапии AC. Производят ингаляции кислородно-воздушной смеси с содержанием кислорода 35–40%, ингаляции увлажненного кислорода через носовые катетеры со скоростью 2–6 л в минуту. Ингаляции кислорода — это заместительная терапия острой дыхательной недостаточности. Она предупреждает неблагоприятные воздействия гипоксемии на процессы тканевого метаболизма.

Мероприятия по улучшению отхождения мокроты

Доминирующим патологическим процессом при АС является обструкция бронхов вязкой мокротой. Для улучшения отхождения мокроты рекомендуется:

- инфузионная терапия, уменьшающая дегидратацию и способствующая разжижению мокроты;
- внутривенное введение 10% раствора натрия йодида от 10 до 30 мл в сутки, в некоторых случаях рекомендуется вводить его до 60 мл в сутки внутривенно, а также принимать внутрь 3% раствор по 1 столовой ложке каждые 2 ч 5—6 раз в день. Йодистый натрий является одним из наиболее

эффективных муколитических отхаркивающих средств. Выделяясь из крови через слизистую оболочку бронхов, он вызывает их гиперемию, увеличение секреции и разжижение мокроты, нормализует тонус бронхиальных мышц;

- дополнительное увлажнение вдыхаемого воздуха, что способствует разжижению мокроты и ее откашливанию; увлажнение вдыхаемого воздуха производится путем распыления жидкости; можно вдыхать также воздух, увлажненный теплым паром:
- внутривенное или внутримышечное введение амброксола (лазолвана) по 2–3 ампулы (15 мг в ампуле) 2–3 раза в день, а также прием препарата внутрь 3 раза в день по 1 таблетке (30 мг). Препарат стимулирует продукцию сурфактанта, нормализует бронхолегочную секрецию, уменьшает вязкость мокроты, способствует ее отхождению.

Применение ингибиторов протеолитических ферментов

В ряде случаев в комплексную терапию АС целесообразно включать ингибиторы ферментов протеолиза. Эти препараты блокируют действие медиаторов аллергии и воспаления в бронхопульмональной системе, уменьшают отечность бронхиальной стенки. Внутривенно капельно вводится контрикал из расчета 1000 ЕД на 1 кг массы тела в сутки в 4 приема в 300 мл 5% глюкозы.

Лечение антикоагулянтами

Антикоагулянты уменьшают опасность развития тромбоэмболии (угроза тромбоэмболии существует в связи с дегидратацией и сгущением крови при АС), обладают десенсибилизирующим и противовоспалительным действием, уменьшают агрегацию тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию. Низкомолекулярные гепарины обладают высокой анти-Ха активностью (100 анти-Ха МЕ/мг) и слабой ингибирующей активностью в отношении фактора IIa (тромбина), активируют антитромбин III, что приводит к угнетению образования и активности фактора Ха и тромбина. Эноксипарин вводится в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Гепарин вводится (при отсутствии противопоказаний) под кожу живота в суточной дозе 20 000 ЕД, распределив ее на 4 инъекции.

II стадия — стадия декомпенсации (стадия «немого легкого», стадия прогрессирующих вентиляционных расстройств).

Лечение глюкокортикоидами

По сравнению с I стадией АС разовая доза преднизолона увеличивается в 1,5—3 раза и введение его осуществляется каждые 1—1,5 ч или непрерывно внутривенно капельно. Преднизолон в дозе 90 мг вводится внутривенно каждые 1,5 часа, а при отсутствии эффекта в ближайшие 2 часа разовую дозу увеличивают до 150 мг и одновременно вводят гидрокортизона гемисукцинат по 125—150 мг каждые 4—6 ч. Если с началом лечения состояние больного улучшается, начинают вводить 60 мг, а затем 30 мг преднизолона через каждые 3 ч. Отсутствие эффекта в течение 1,5—3 ч и сохранение картины «немого легкого» указывает на необходимость бронхоскопии и посегментарного лаважа бронхов.

На фоне глюкокортикостероидной терапии продолжают кислородную ингаляционную терапию, инфузионную терапию, внутривенное введение эуфиллина, мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов.

Эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких с санацией бронхиального дерева

Если лечение большими дозами глюкокортикоидов и остальная вышеизложенная терапия в течение 1,5 ч не ликвидируют картину «немого легкого», необходимо производить эндотрахеальную интубацию и переводить больного на ИВЛ. Показания к ИВЛ:

- ухудшение психического статуса больного с развитием волнения, раздражительности, спутанности сознания и, наконец, комы;
- нарастающее клиническое ухудшение, несмотря на проведение энергичной лекарственной терапии;
- выраженное напряжение вспомогательных мышц и втягивание межреберных промежутков, выраженное утомление и опасность полного истощения сил больного;
 - сердечно-легочная недостаточность;
- прогрессирующее нарастание уровня СО, в артериальной крови, установленное путем определения газов в крови, или снижение сатурации О2, установленное путем пульсоксиметрии;
- уменьшение и отсутствие дыхательных звуков на влохе, так как уменьшается лыхательный объем, что сопровождается уменьшением или исчезновением экспира-

Одновременно с ИВЛ производится неотложная лечебная бронхоскопия с посегментарным лаважем бронхов. Бронхиальное дерево промывается 1,4% раствором натрия гидрокарбоната, подогретым до 30-35°C, с последующим отсасыванием бронхиального содержимого.

ИВЛ прекращается после купирования II стадии АС («немого легкого»), но продолжается бронходилатирующая терапия, лечение глюкокортикоидами в снижающихся дозах, отхаркивающими средствами.

III стадия — гипоксемическая, гиперкапническая кома.

В III стадии выполняется следующий объем лечебных мероприятий.

- 1. Искусственная вентиляция легких. Больной немедленно переводится на ИВЛ. В период ее проведения каждые 4 ч определяется напряжение в крови кислорода, углекислоты, рН крови.
- 2. Бронхоскопическая санация также является обязательным лечебным мероприятием, проводится посегментарный лаваж бронхиального дерева.
- 3. Глюкокортикоидная терапия. Дозы преднизолона в III стадии увеличиваются до 120 мг внутривенно каж-
- 4. Коррекция ацидоза производится путем внутривенных вливаний 200-400 мл 4% раствора натрия бикарбоната под контролем рН крови, дефицита буферных оснований. Для расчета нужного количества натрия бикарбоната можно воспользоваться формулой:

необходимое количество бикарбоната (мэкв) = дефицит буферных оснований $\times 0.3$ массы тела (кг); 1 г натрия бикарбоната = 11, ммоль (мэкв).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация крови

При острой дыхательной недостаточности ИВЛ не всегда дает положительный результат даже при высокой концентрации кислорода (до 100%). Поэтому иногда применяют экстракорпоральную мембранную оксигенацию крови, что позволяет выиграть время и продлить жизнь больного, давая возможность острой дыхательной недостаточности пойти на спад под влиянием терапии.

Лечение анафилактического варианта АС

- 1. Вводится внутривенно 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида. При отсутствии эффекта через 15 мин проводится внутривенное капельное вливание 0,5 мл 0,1% раствора адреналина в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида. При возникновении затруднений с внутривенным вливанием адреналина в кубитальную вену адреналин вволят в полъязычную область. Благоларя обильной васкуляризации этой зоны адреналин быстро попадает в системный кровоток (вводится 0,3-0,5 мл 0,1% раствора адреналина). И одновременно — в трахею путем прокола перстневидно-щитовидной мембраны. Адреналин или изадрин стимулируют β2-адренорецепторы бронхов, уменьшают отек бронхов, купируют бронхоспазм, увеличивают сердечный выброс.
- 2. Проводится интенсивная глюкокортикоидная терапия. Немедленно внутривенно струйно вводят 200-400 мг гидрокортизона гемисукцината или фосфата или 120 мг преднизолона с последующим переходом на внутривенное капельное вливание той же дозы в 250 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 40 капель в минуту. При отсутствии эффекта можно снова ввести внутривенно струйно 90-120 мг преднизолона.
- 3. Вводится внутривенно 0,5-1 мл 0,1% раствора атропина сульфата на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Препарат является периферическим М-холинолитиком, расслабляет бронхи, устраняет анафилактический бронхоспазм, уменьшает гиперсекрецию мокроты.
- 4. Вводится внутривенно медленно (в течение 3-5 мин) 10 мл 2% раствора эуфиллина в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида.
- 5. Антигистаминные средства вводятся внутривенно по 2-3 мл на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Они блокируют Н₂-гистаминовые рецепторы, способствуют расслаблению бронхиальных мышц, уменьшают отек слизистой оболочки бронхов.
- 6. При отсутствии эффекта от перечисленных мероприятий применяют фторотановый наркоз и при отсутствии эффекта от него — ИВЛ. Ингаляция 1,5-2% раствора фторотана по мере углубления наркоза устраняет явления бронхоспазма и облегчает состояние больного.
- 7. Ликвидация метаболического ацидоза проводится под контролем рН, дефицита буферных оснований путем внутривенного вливания 200-300 мл 4% раствора натрия бикарбоната.
- 8. Для улучшения реологических свойств крови вводят гепарин внутривенно или под кожу живота в суточной дозе 20 000-30 000 ЕД (распределив на 4 инъекции). Гепарин уменьшает агрегацию тромбоцитов и отек слизистой оболочки бронхов.
- 9. Для борьбы с отеком мозга вводится внутривенно 80-160 мг лазикса, 20-40 мл гипертонического 40% раствора глюкозы.
- 10. Применение α-адреноблокаторов (дроперидола) внутривенно в дозе 1-2 мл 0,25% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида под контролем артериального давления снижает активность а-адренорецепторов и способствует купированию бронхоспазма.



И.А. Зайцев, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Печеночная энцефалопатия: современное состояние проблемы

еченочная энцефалопатия ($\Pi \Theta \Pi$) — это комплекс чаще всего обратимых нервно-психических расстройств, развивающихся у больных в связи с имеющимся у них острым или хроническим заболеванием печени. У большинства больных ПЭП является следствием метаболической энцефалопатии. При острой печеночной недостаточности клинические симптомы ПЭП являются результатом преимущественно отека головного мозга (ОГМ) и нарушения церебральной гемоперфузии и варьируют от незначительного нарушения сознания до глубокой комы. При длительном прогрессирующем течении ПЭП, ассоциированной с портосистемным шунтированием или гепатоцеллюлярной недостаточностью, может развиваться атрофия мозга. Нарушения личности и интеллекта чаще всего проявляются облегченными социальными контактами, гностической апраксией, неврологические — включают тремор, астериксис, но могут проявляться изменением сухожильных рефлексов и децеребрационной ригидностью.

Существует большое число теорий патогенеза ПЭП, однако ни одна из них не является всеобъемлющей и не объясняет всего многообразия имеющихся у больного клинических симптомов, метаболических нарушений и данных, выявляемых при инструментальном и биохимическом обследовании. Эти теории не являются взаимоисключающими. Все доступные в настоящее время терапевтические подходы к лечению ПЭП основываются на упомянутых теориях.

Основные теории патогенеза печеночной энцефалопатии

- Теория аккумуляции токсинов головным мозгом
- Теория ложных нейромедиаторов
- Теория стимуляции ГАМК- и бензодиазепиновых рецепторов вследствие накопления нейроингибирующих субстанций
- Теория избыточного накопления магния
- Теория нарушения метаболизма моноаминов
- Теория нарушения обмена эндогенных опиатов

Можно выделить ключевые положения, объединяющие патогенез большинства существующих теорий. Считается, что в организме больного циррозом печени или пациента с фулминантным гепатитом никакие специальные субстанции, ответственные за развитие энцефалопатии, не вырабатываются. Токсическим действием обладают обычные метаболиты, которые у здорового человека захватываются, а затем метаболизируются или выводятся печенью. В случае печеночной недостаточности или портосистемного шунтирования крови их концентрация в большом круге кровообращения увеличивается. Они преодолевают гематоэнцефалический барьер либо путем простой диффузии, либо вследствие активного транспорта (например, ароматические кислоты активно конкурируют за переносчик с аминокислотами с разветвленной цепью), и их концентрация в головном мозге увеличивается. Церебральные эффекты «токсинов» являются результатом их прямого или опосредованного воздействия на структуры, ответственные за процессы торможения (в этом случае речь идет о потенцировании «токсинами» тормозных влияний) или напротив — возбуждения (в этом случае речь идет о снижении уровня бодрствования, моторной



Рис. 1. Комплексная схема патогенеза ПЭП [1]

гастроэнтерология

и когнитивной функций) в центральный нервной системе (рис. 1) [1–3]. Некоторые субстанции обладают непосредственным повреждающим действием. Например, аммиак метаболизируется в астроцитах до глутамина. Последний увеличивает внутриклеточную осмолярность [4, 5]. В случае фулминантного гепатита это наиболее вероятная причина ОГМ [6]. При ПЭП, связанной с циррозом печени, наблюдается повышение гидратации астроцитов без клинически очевидного повышения внутричерепного давления (ВЧД). Вначале это приводит к нарушению, затем — к гибели клеток.

При вскрытии больных, погибших от острой печеночной недостаточности, чаще всего обнаруживают явления ОГМ. У пациентов с хроническим заболеванием печени могут быть обнаружены явления астроцитоза, сходные с болезнью Альцгеймера (увеличеные астроциты с хорошо заметными большими бледными ядрами и краевым расположением хроматина).

Определение различных форм ПЭП было рассмотрено и принято в ходе согласительной конференции в рамках 11-го Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Вене в 1998 году. ПЭП классифицируют в зависимости от заболевания печени, вызвавшего ее развитие, а также продолжительности и характера неврологических проявлений (табл. 1).

Тип А чаще всего связан с фулминантной печеночной недостаточностью и характеризуется быстропрогрессирующим нарушением сознания, комой, судорогами и децеребрационной ригидностью. У таких больных в терминальной стадии могут быть обнаружены явления ОГМ. Характерна высокая летальность. Непосредственными причинами смерти больных являются ОГМ, вклинение и гипоксия мозга, что, в свою очередь, ведет к повышению ВЧД и снижению церебрального перфузионного давления.

Тип В встречается при портосистемном шунтировании и отсутствии признаков гепатоцеллюлярной недостаточности, например при внепеченочной портальной гипертензии.

| Таблица 1. К | Классификация ПЭП |
|--------------|-------------------|
|--------------|-------------------|

| Тип | Описание | Категория | Субкатегория | Стадия | |
|------------------------|---|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--|
| с острой печеночной | | Сверхострая (до 1 недели) | | Прекома 1 Прекома 2 Кома 1 | |
| | недостаточностью | Острая (1–4 недель) | | Кома 1 Кома 2 | |
| | | Подострая (4 недели) | | | |
| В | Ассоциированная с портосистемным шунтированием без наличия гепатоцеллюлярной недостаточности | | | | |
| С | С Ассоциированная с циррозом печени и портосистемным шунтированием и/или гепатоцеллюлярной недостаточностью | Эпизодическая | С пусковыми факторами | 1 2 3 4 | |
| | | | Спонтанная | | |
| | | | Возвратная | | |
| | | Персистирующая | Мягкая | | |
| | | | Тяжелая | | |
| | | | Зависимая от лечения | | |
| | | Минимальная | | | |

Тип С обычно ассоциирован с циррозом печени. Эпизодическая ПЭП (спонтанная или с пусковыми факторами) предполагает развитие клинически явных нейропсихических симптомов у больных циррозом. Симптомы заболевания развиваются в течение короткого промежутка времени, степень их выраженности может флюктуировать. Термин «спонтанная» требует исключения таких преципитирующих факторов, как желудочно-кишечное кровотечение, уремия, прием психотропных лекарственных препаратов, чрезмерное употребление белка с пищей, инфекции, запор, нарушение водноэлектролитного обмена. Эпизодическая ПЭП может развиться однажды или иметь рецидивирующее течение (возвратная ПЭП). Для нее характерны постепенное начало, слабая выраженность и непродолжительное течение

Хроническая ПЭП предполагает нарушение познавательной функции, негативно отражающееся на социальном статусе личности и профессиональном функционировании, а также наличие неврологических проявлений (экстрапирамидные расстройства, мозжечковая дегенерация, поперечная миелопатия, периферическая невропатия, нарушение сна). Симптомы обычно персистируют, несмотря на адекватную медикаментозную терапию.

Субклиническая ПЭП не имеет каких-либо клинических проявлений и может быть выявлена только при использовании специальных психометрических тестов. Некоторые авторы считают более правильным называть эту форму энцефалопатии минимальной.

Выявление пусковых (преципитирующих) факторов, служащих причиной манифестации ПЭП, чрезвычайно важно в диагностике и лечении этого состояния, поскольку они должны быть устранены в первую очередь. Наиболее часто (примерно в трети всех случаев) провоцирующим фактором является азотемия, связанная с пролукцией аммиака в кишечнике, снижением фильтрационного давления в клубочках или избыточным диурезом (гепаторенальный синдром). У каждого четвертого больного причиной манифестации ПЭП является прием седативных средств, транквилизаторов, наркотических анальгетиков, обладающих прямым угнетающим воздействием на мозг. Желудочно-кишечное кровотечение является пусковым фактором ПЭП у 18% больных. В 100 мл излившейся крови содержится 15-20 г белка, являющегося исходным субстратом для продукции аммиака. В случае развития геморрагического шока дополнительным фактором является гиповолемия, служащая причиной преренальной азотемии. Метаболический алкалоз является пусковым фактором у 11% больных, увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для аммиака. Одной из распространенных причин ПЭП является чрезмерное употребление с пищей животного белка. Его протеолиз в кишечнике сопровождается увеличением концентрации азотсодержащих субстанций. Иногда (примерно в 3% случаев) развитие ПЭП провоцирует банальный запор, увеличивающий время образования аммиака кишечными бактериями в кишечнике и способствующий задержке образовавшегося аммиака [8].

Больные, страдающие ПЭП, обычно имеют симптомы хронических заболеваний печени, явившихся причиной ПЭП, таких как желтуха, асцит, пальмарная эритема, сосудистые звездочки, мышечная гипотрофия,



гинекомастия и др. У ранее здоровых пациентов с фулминантным гепатитом, сопровождающим развитие ПЭП, эти симптомы отсутствуют, поскольку для их развития требуется значительный промежуток времени.

Нарушение сна (бессонница или сонливость) является частым симптомом ПЭП и обычно предшествует другим неврологическим проявлениям. Чаще других встречаются астериксис, повышение сухожильных рефлексов, менее часто — преходящие децеребрационные расстройства. При острой ПЭП астериксис не встречается.

У некоторых больных могут быть выявлены очаговые неврологические симптомы. Они были описаны в 17% наблюдений, включавших 38 эпизодов ПЭП у 24 больных [9]. Наиболее часто встречалась гемиплегия. Ни у одного из этих больных не были выявлены изменения при компьютерной томографии (КТ) головы и исследовании спинномозговой жидкости. У 5 из 8 больных были проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и допплерография сосудов шеи, которые также не выявили какой-либо патологии. У 7 из 8 выживших больных неврологический дефицит разрешился к 6-му месяцу лечения.

У некоторых больных симптомы ПЭП выявляют только при специальных исследованиях (психометрическом тестировании). В этом случае говорят о наличии минимальной (субклинической) ПЭП.

Степень нарушения сознания, выраженность изменений личности и интеллекта, неврологических симптомов позволяют определить стадию ПЭП [10]. Для 1-й стадии характерно нарушение режима сна и бодрствования, забывчивость, незначительная спутанность, повышенная возбудимость, раздражительность. Неврологическая симптоматика обычно представлена тремором, апраксией, нарушением координации и письма. Больной со 2-й стадией ПЭП сонлив, медленно отвечает на вопросы. Характерны дезориентация во времени, амнезия, снижение тормозных процессов, неадекватное поведение. Обычно присутствуют астериксис, дизартрия, атаксия, снижение сухожильных рефлексов. При 3-й стадии заболевания больной заторможен, но доступен контакту. Обычно наблюдается дезориентация в месте, нередко встречается агрессивное поведение. Астериксис присутствует и при этой стадии, но сухожильные рефлексы обычно повышены, выявляются симптом Бабинского, мышечная ригидность. Четвертая стадия характеризуется развитием комы. Наблюдается децеребрационная ригидность [10]. В некоторых клиниках предпочитают определять степень нарушения сознания при помощи шкалы комы Glasgow [11].

Для уточнения стадии ПЭП можно использовать определение аммиака в крови, электроэнцефалографию (ЭЭГ), КТ, МРТ, магнитно-резонансную спектроскопию. Однако в повседневной клинической практике гораздо чаще используются психометрические тесты. Широкое их применение позволило установить, что даже при нормальном психическом статусе у 15% больных циррозом печени могут быть выявлены отклонения при тестировании [12]. На этом основании была выделена минимальная (субклиническая) ПЭП. Значимость отклонений, выявляемых при тестировании у больных без явных признаков ПЭП, не ясна. Такие больные имеют худшее качество жизни в сравнении с больными циррозом, у которых нет субклинической ПЭП [13]. Однако похожие изменения в качестве жизни могут быть выявлены у больных хроническим вирусным гепатитом С независимо от тяжести заболевания [14, 15]. Их связь с социальным функционированием также не ясна. Например, в одном из исследований 40 больным с портальной гипертензией без признаков ПЭП были предложены те же самые тесты, которые обычно используют при экспертной оценке способности к вождению [16]. В 60% случаев больные оказались непригодными к вождению, в 25% — сомнительно пригодными. Однако при реальных испытаниях, проведенных в час пик в центре Чикаго, их способность к вождению автомобиля не отличалась от здоровых субъектов [17].

В другое исследование были включены 25 из 116 обследованных, у которых диагностирована субклиническая ПЭП на основании теста связывания чисел, спектрального анализа и данных ЭЭГ [18]. У больных с субклинической ПЭП в последующие 29 месяцев достоверно чаще развивались клинически значимые формы ПЭП. Однако выживаемость у них не отличалась от больных циррозом печени, не имевших ПЭП. Более того, оценка тяжести цирроза по шкале Child-Pugh была более точным предиктором наличия клинически значимой формы ПЭП, чем субклинической. Таким образом, прогностическая значимость субклинической ПЭП нуждается в дальнейшем уточнении.

Лечение ПЭП должно рассматриваться как составляющая комплексной терапии цирроза печени или фулминантного гепатита.

Составляющие комплексной терапии острых и хронических заболеваний печени

- Определение активности и тяжести заболевания
- Установление этиологии и этиотропная терапия
- Лечение алкоголизма и наркомании
- Отбор больных для трансплантации
- Лечение асцита
- Диетотерапия и здоровый образ жизни
- Лечение кровотечения из вен пищевода
- Лечение энцефалопатии
- Химиотерапия и иммунопрофилактика
- Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному

Поскольку аммиак и многие другие субстанции, причастные к развитию ПЭП, образуются при протеолизе белков, лечение следует начинать с диеты. При субклинической и 1-2-й стадиях ПЭП количество белка следует ограничивать до 30-40 г в день (0,4-0,6 г/кг). При 3-4-й стадиях необходимо придерживаться безбелковой диеты (исключить из рациона мясо, рыбу, яйца, сыр с аммонием).

Встречаются рекомендации по замене животного белка растительными протеинами, которые содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. При улучшении состояния диету расширяют, прежде всего — за счет введения молочного белка (кисломолочные продукты, створоженное молоко). Его содержание в пище увеличивают на 10 г в день до 1–1,5 г/кг (при длительном приеме — не более 80–100 г в день).

Влияние белка на течение ПЭП сугубо индивидуально, поэтому эффективность диеты следует контролировать при помощи психометрических тестов. При длительном ограничении белка (менее 60 г в день) необходимо обеспечить должный белковый баланс за счет парентерального введения белковых препаратов (альбумин), аминокислот с разветвленной цепью.

гастроэнтерология

Должная калорийность (обычно 30 ккал/кг в день) обеспечивается путем назначения жиров (70–140 г), углеводов (280–325 г). Последние снижают уровень аммиака, триптофана, однако больные с циррозом печени и часто сопутствующей ему инсулинорезистентностью плохо их переносят. Фруктоза, ксилит, сорбитол противопоказаны из-за риска развития лактацидоза.

Основными направлениями лечения непосредственно $\Pi \ni \Pi$ являются снижение продукции «причинных токсинов» в кишечнике, их выведение оттуда, замедление их всасывания, «обезвреживание» всосавшихся токсинов в крови, а также блокада их церебральных эффектов.

Никогда не следует пренебрегать очищением кишечника при помощи клизм, что особенно показано при острой ПЭП, тяжелом течении персистентной или эпизодической ПЭП, в случае желудочно-кишечного кровотечения, а также у больных, страдающих упорными запорами. Объем сифонной клизмы обычно составляет до $1\,$ л. Возможно использование клизм с ацетатным буфером (рH = 4,5), лактулозой (300 мл лактулозы на $1\,$ л воды). Добиться очищения кишечника можно также при помощи слабительного, которое при тяжелом состоянии больного вводится через назогастральный зонд ($1\,$ л 10% раствора маннита в течение $60-90\,$ минут, $50-100\,$ мл $20-30\%\,$ раствора $MgSO_4$).

Лактулоза, будучи слабительным, ускоряет выведение из кишечника пищевых протеинов. Соответственно, снижается время протеолиза белков, следовательно уменьшается количество образующегося аммиака и прочих «причинных токсинов». Более того, вследствие ускорения пассажа содержимого по кишечнику уменьшается и время их всасывания и концентрация в крови. На первый взгляд, очистительные клизмы должны быть так же эффективны. Однако кроме слабительного эффекта лактулоза подавляет протеолитическую кишечную флору, продуцирующую аммиак, и стимулирует рост сахаролитической, поддерживая тем самым естественный антагонизм между этими двумя группами микроорганизмов. Не исключено, что применение лактулозы способствует снижению рН в просвете кишки. Это изменение может замедлять всасывание образовавшегося аммиака либо за счет его ионизации, либо за счет нарушения его транспорта через кишечную стенку [19, 20].

При фулминантном гепатите лактулозу используют в виде клизм (от 300 до 700 мл лактулозы на 1 л воды). Процедуру повторяют через каждые 6—8 часов. Исследования показали быстрое снижение концентрации аммиака, сопровождавшееся клиническим улучшением показателей ЭЭГ [21—23]. После стабилизации состояния больного переводят на прием лактулозы внутрь (примерно по 15—30 мл 4 раза в день). Назначенные дозы можно вводить через желудочный зонд (под легким давлением или после предварительного разведения лактулозы).

При лечении ПЭП у больных циррозом печени дозу лактулозы следует подобрать индивидуально с таким расчетом, чтобы обеспечить не более трех и не менее двух пассажей стула в день. Суточную дозу препарата при этом целесообразно разбить на 2 приема, принимая его утром и вечером. Необходимо учитывать, что лактулоза достигает слепой кишки в течение одного часа в случае приема с небольшим количеством бескалорийной жидкости. Быстрее всего эффект развивается при приеме препарата натощак.

Проведенные исследования показали, что лечение лактулозой в течение 14 дней в дозах, вызывающих слабительный эффект, приводит к уменьшению или исчезновению нарушений речи, памяти, походки, поведения и письма, а у половины пациентов — «хлопающего» тремора. От двух пятых до одной трети пациентов продемонстрировали улучшение при психометрическом тестировании [24].

Теоретически лактулозу можно принимать неограниченно долго, однако следует руководствоваться состоянием больного, динамикой клинических симптомов и результатами повторных психометрических тестов. Прием препарата ограничивает развивающийся у некоторых больных метеоризм, а также тошноту, рвоту и снижение аппетита, являющиеся следствием сладкого вкуса лактулозы.

Антибиотики также нашли широкое применение в лечении ПЭП. Целью такой терапии является подавление микрофлоры, метаболизирующей протеины. Антибиотики, использующиеся для лечения ПЭП, должны обладать некоторыми общими свойствами. Во-первых, они должны быть активны против микроорганизмов, метаболизирующих протеины, - в первую очередь, это Clostridium, Enterobacter, Bacteroides. Во-вторых, они не должны всасываться из кишечника или, по крайней мере, не обладать гепатотоксическим влиянием. Первым антибиотиком, начавшим широко применяться для лечения ПЭП, стал неомицин. Он снижает продукцию аммиака, аланина и глутамина в кишечнике. Обычная доза — 6-8 г в день внутрь в 3-4 приема со снижением до 2-4 г в день. Обычно на фоне приема неомицина наблюдается послабление стула до 2-3 раз в день, что в данной ситуации является положительным моментом. Несмотря на то, что неомицин плохо всасывается, его длительный прием или высокие дозы способствуют развитию ото- и нефротоксичности, увеличивают риск мальабсорбции, суперинфекции и грибковой колонизации кишечника. В связи с этим лечение обычно продолжается не более одной недели при 2-4-й стадиях ПЭП.

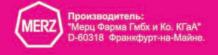
К метронидазолу чувствительны 99% анаэробной флоры кишечника. Его назначают по 0,5 г 3—4 раза в день с последующим снижением кратности приема до 2 раз в день. Препарат часто вызывает тошноту, рвоту. При длительном приеме развивается полиневропатия.

Наиболее часто для лечения ПЭП используют рифаксимин — полусинтетическое производное рифамицина. Препарат обладает широким спектром антибактериальной активности, в том числе по отношению к грамотрицательным (*Bacteroides spp.*) и грамположительным анаэробам (*Clostridium spp., Peptostreptococcus spp*). Рифаксимин практически не всасывается и действует только в просвете кишечника. Для лечения ПЭП взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают по 400 мг (2 таблетки или 20 мл суспензии) каждые 8—12 часов. В отдельных случаях возможно развитие тошноты, диспепсии, рвоты, боли в животе/колик, которые обычно самостоятельно проходят без необходимости изменения дозы или приостановления терапии.

В группу гипоаммониемических средств входят препараты, способные снижать концентрацию аммиака в крови больного за счет усиления синтеза мочевины в печени. В состав препаратов обычно входят аминокислоты, участвующие в орнитиновом цикле (рис. 2).









гастроэнтерология

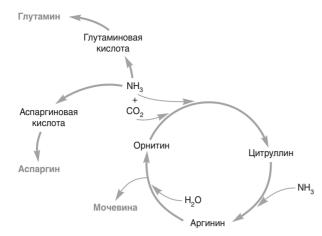


Рис. 2. Схема орнитинового цикла мочевинообразования

Наиболее изучены свойства L-орнитина L-аспартата (LoLa). Орнитин является субстратом цикла мочевинообразования. Еще в 1932 году Н.А. Кгеbs и К. Henseleit установили, что только орнитин способен увеличивать синтез мочевины из аммиака. Кроме того, эта аминокислота является активатором карбамоил-фосфат-синтетазы и орнитин-карбамоил-транспептидазы, которые являются важными составляющими данного метаболического процесса.

Аспартат метаболизируется в перивенозных гепатоцитах и служит субстратом и активатором синтеза глутамина. Последний временно связывает аммиак и доставляет его в перипортальные гепатоциты, где он метаболизируется в мочевину.

Эффективность LoLa доказана в нескольких крупных клинических исследованиях, в частности Henglein и Staedt, которые в качестве критерия рассматривали способность LoLa снижать уровень аммиака в крови, а также в работах Kircheis и Stauch, использовавших как клинические, так и лабораторные показатели эффективности препарата [25, 26]. Так, Kircheis и соавторы продемонстрировали, что уже на 7-й день применения LoLa в виде парентеральных инфузий уровень аммиака снижается, по сравнению с контрольной группой, на 25%. В группе больных, получавших плацебо, также отмечалась положительная динамика, которая, однако, была связана с другими факторами (в частности, с диетой) [27].

Таблица 2. Использование различных лечебных факторов в терапии ПЭП

| Лечебный Латентная | | Манифестная ПЭП | | Хроническая |
|---|-----|-----------------|-----------------|-----------------------|
| фактор | ПЭП | 1–2-я стадии | 3–4-я стадии | персистирующая ПЭП |
| Воздействие на этиологические и триггерные факторы | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Очищение кишечника | + | ++ | ++ | + |
| Диета | + | ++ | ++ | + |
| Лактулоза | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Гепа-Мерц | ++ | ++ | ++ | + |
| Аминокислоты с разветвленной цепью | + | ++ | + | + |
| Антибиотики | - | ++ | ++ | - |
| Флумазенил | - | + | ++ | + |

Примечания: — не рекомендованы; + рекомендованы; ++ принципиально важны.

LoLa, поставляемый на украинский рынок под торговым названием Гепа-Мерц, может вводиться как внутривенно (до 40 г в сутки), так и внутрь по 5 г 2—3 раза в день, после приема пищи. К положительным моментам использования Гепа-Мерца при лечении ПЭП следует отнести способность препарата улучшать белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

Смеси аминокислот с низким содержанием ароматических аминокислот (триптофан, фенилаланин) и обогащенные аминокислотами с разветвленной цепью (валин, изолейцин) применяют для лечения больных с ПЭП, однако убедительных доказательств их эффективности нет. Применение таких смесей оправдано способностью снижать катаболизм белка в печени и мышцах и увеличивать его синтез. Они улучшают синтез мочевины в печени (в комбинации с высокой концентрацией орнитина и N-ацетилглутамата), а также снижают образование ароматических аминокислот в мышцах. Немаловажно, что эти аминокислоты увеличивают концентрацию глутамина и глутамата в мозге, имеющих непосредственное отношение к связыванию аммиака в астроглие [28]. Препараты доступны только для парентерального применения. Их обычная доза составляет 0,3 г/кг в день. Данные аминокислоты могут с успехом использоваться для замещения дефицита белка и аминокислот у больных с ПЭП, которым показана безбелковая лиета.

Наименее эффективны средства, блокирующие церебральные эффекты «токсинов», вызывающих развитие ПЭП. Прежде всего, речь идет о препаратах, влияющих на дофаминергические и бензодиазепиновые рецепторы центральной нервной системы. Они нашли ограниченное применение в практике, однако если причиной манифестации ПЭП является, например, прием бензодиазепинов, такие препараты, как флумазенил, могут с успехом использоваться в комплексном лечении этих больных.

В заключение хотелось бы отметить, что лечение ПЭП всегда должно быть комплексным и предполагать необходимость устранения этиологических и триггерных факторов (табл. 2). В случае манифестной ПЭП следует обязательно назначить диету и очищать кишечник при помощи клизм. Базисными препаратами для лечения ПЭП может быть лактулоза или Гепа-Мерц. Гепа-Мерц является препаратом выбора при субклинической ПЭП, непереносимости лактулозы. В случае тяжелого течения, неэффективности монотерапии должно проводиться комбинированное лечение лактулозой, Гепа-Мерцем и антибиотиками. Дополнительным преимуществом использования Гепа-Мерца в данной ситуации является наличие у него формы для парентерального введения, что принципиально важно для лечения больных, находящихся в бессознательном состоянии. При продолжительном ограничении белка назначают аминокислоты с разветвленной цепью, по показаниям — флумазенил.

Обычно такая терапия эффективна у большинства пациентов. Однако встречается и рефрактерная форма к лечению ПЭП. Данное состояние служит показанием к применению специальных методов лечения, прежде всего — трансплантации печени [29, 30]. В качестве временной меры может быть рассмотрена трансплантация гепатоцитов и заместительная терапия (искусственная печень, молекулярно-абсорбционные рециркуляционные системы) [31, 32].

Список литературы находится в редакции.

©Острые и неотложные состояния в практике врача