

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ 4 2010

Научно-практический
информационно-аналитический журнал
www.mednovosti.by

Доказано в BEAUTIFUL

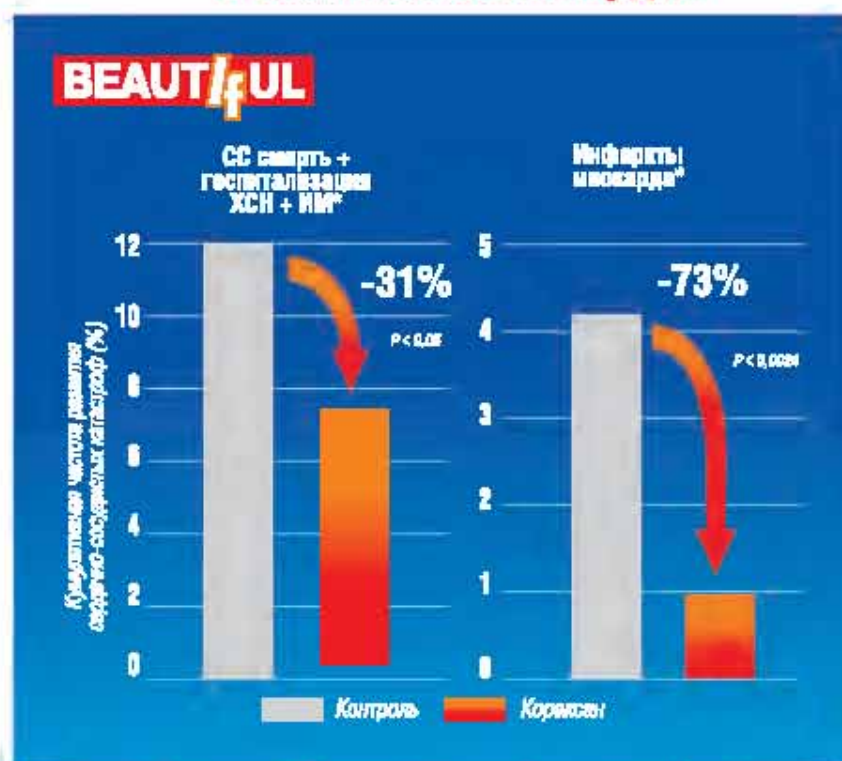
Кораксан®

Ивабрадин

Эксклюзивно снижает ЧСС • Эффективно лечит ИБС



**Прорыв в лечении
стабильной стенокардии**



**Единственный антиангинальный препарат,
улучшающий прогноз у пациентов
со стабильной стенокардией**



1. Fox K, Ford I, Steg P-S, Verdine M, Ford A; BEAUTIFUL Investigators. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and no myocardial infarction: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Data on file.

*Сердечно-сосудистая смертность и госпитализация из-за ИБС

Читайте на с. 17-21, 58

Терапевтическая доза 7,5 мг

1 таблетка 2 раза в сутки



Положа руку на сердце

**Уникальная низкодозовая комбинация
ацетилсалициловой кислоты и гидроксида
магния для первичной и вторичной
профилактики тромбообразования**



Первая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния

Антацидный компонент
препарата — гидроксид магния —
препятствует ульцерогенному
действию кислоты на слизистую
желудка

Специальные кардиологические дозировки — 75 и 150 мг, соответствующие международным стандартам

220050, г. Минск, пл. Свободы, 4
Тел. (017) 2000163
Факс. (017) 2000025
www.nycomed.ru

NYCOMED

[illegible] **GSK** GlaxoSmithKline

КАЛЬЦЕМИН

КАЛЬЦЕМИН

АДВАНС

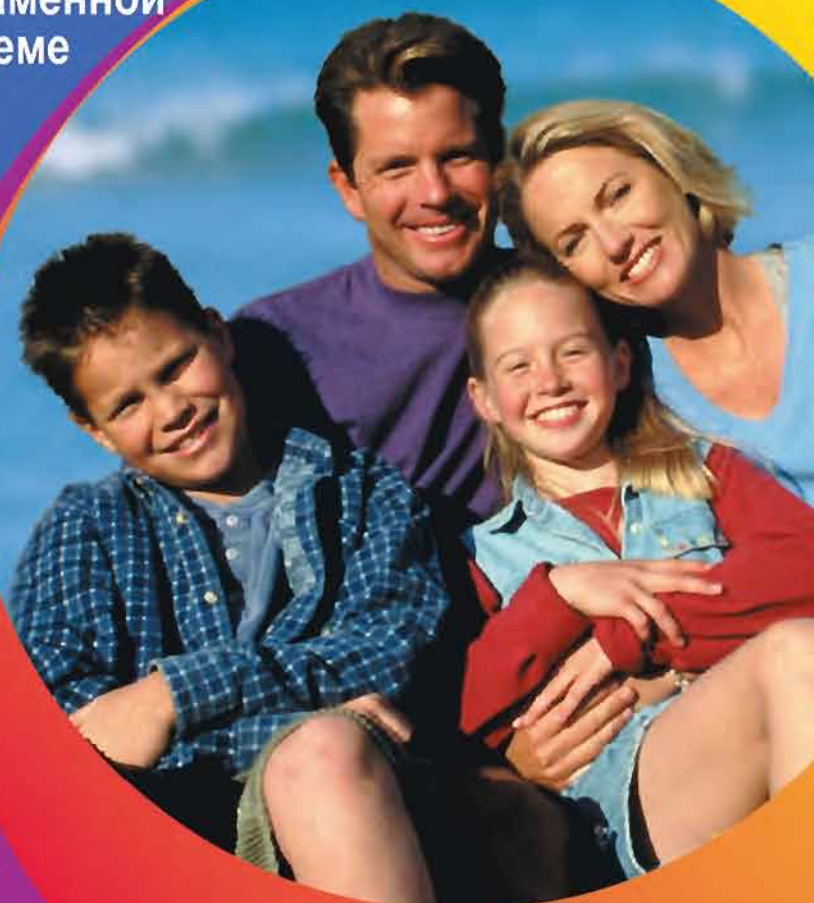
Комплекс кальция, витамина Д₃ и микроэлементов

Крепкие кости – радость движения!

- Восполнение дефицита кальция, витамина Д₃ и минералов у детей и взрослых
- Профилактика и лечение остеопении и остеопороза различного происхождения у детей и взрослых
- Минеральная поддержка костно-хрящевой ткани и пародонта у детей и взрослых
- Вероятность развития мочекаменной болезни при длительном приеме снижена до минимума



Читайте на с. 39-42.



Регистрационные удостоверения:
Кальцецин МЗ РБ ЛС № 3228/98/03/08 от 29.08.08
Кальцецин Адванс МЗ РБ ЛС № 5903/02/07/08 от 28.06.08
Производитель: Сигмел Инк., США/Контракт Фармакал Корп., США.

Лекарственные средства.
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией
и проконсультируйтесь с врачом.

Health Life®

Издатель УП ЮПОКОМ

Научно-практический информационно-аналитический журнал
для врачей и руководителей здравоохранения

Издается в Республике Беларусь ежемесячно с 1995 г.

Редакционная коллегия

Председатель ВАЛЬЧУК Э. А.

Главный редактор
ШАРАВЕЧНЕВ Ю. Т.

АНТОНОВ И.П., БЕЛЬСКАЯ Е.В., БОВА А.А., ВОТЯКОВ В.И., ГАРЕЛИК П.В., ДОСТА Н.И.,
ЛИХАЧЁВ С.А., МАНАК Н.А., МИХАЙЛОВ А.Н., МРОЧЕК А.Г., НЕЧИПУРЕНКО Н.И.,
ПАНКРАТОВ В.Г., ПОЛЯНСКИЙ Ю.П., СИДОРЕНКО Г.И., СМЕРНОВА Л.А., СОРОКА Н.Ф.,
ТРЕТЬЯКОВА И.Г. (отв. секретарь), УЛАШК В.С., ХОЛОДОВА Б.А., ЧИСТЯНКО Г.Н.,
ЧУДАКОВ О.П.

Редакционный совет

АБАЕВ Ю.К. (Минск)
АДАСКЕВИЧ В.П. (Витебск)
БЕКИП О.-Я. Л. (Витебск)
БЕЛЕЦКИЙ А.В. (Минск)
БЕЛЯЕВА Л.М. (Минск)
ВАСИЛЬКОВ Н.А. (Гомель)
ВИЛЬЧУК К.У. (Минск)
ГУРЕВИЧ Г.Л. (Минск)
ДЕЙКАЛО В.П. (Витебск)
ЕПИФАНОВ И.В. (Гродно)
ЖЕРНОСЕК В.Ф. (Минск)
ЖИДКОВ С.А. (Минск)
ЗАЛУЦКИЙ И.В. (Минск)
КАРПОВ И.А. (Минск)
КОВАЛЕВА Л.И. (Минск)
КОРОТКЕВИЧ Е.А. (Минск)
ЛЫЗИКОВ А.Н. (Гомель)
МАЗУР Н.В. (Минск)
МОХОРТ Т.В. (Минск)
ПЕРЕСАДА О.А. (Минск)
ПИНЕВИЧ Д.Л. (Минск)
ПОТАПНЕВ М.П. (Минск)
СИЛИВОНЧИК Н.Н. (Минск)
СМЕЯНОВИЧ А.Ф. (Минск)
СМЫЧЁК В.Б. (Минск)
ТИТОВ Л.П. (Минск)
ФИЛОНОВ В.Л. (Минск)
ШИШКО Г.А. (Минск)
ШРУБОВ В.И. (Могилёв)

Реабилитационное оборудование

MEDEN - INMED

Самостоятельное устройство

Предназначение:

SAM II позволяет людям с дисфункцией двигательной системы, вызванной тетраплегией, параличами, мышечной дистрофией, состоянием комы и др., самостоятельно совершать много различных действий:

- управлять освещением
- управлять включением выбранных электротехнических приборов, например: фанки, вентилятора и др.
- управлять сервоэлектромеханизмом кровати
- обслуживать встроены телефон
- дает возможность дистанционного вызова опекуна.



Комплектация:

- центральная единица
- дистанционный датчик пациента
- дистанционный выключатель
- дистанционная тревога
- кровать с противоопрокидывающим механизмом

Способ действия:

Больной при помощи дистанционного датчика выбирает требуемую опцию из меню на мониторе. Это дает больному возможность пользоваться устройствами бытовой техники с полным управлением как на основе инфракрасных лучей, так и на основе радиоволн.

ЮПОКОМ

Офис: 220018, г. Минск, ул. Ляубовского, 70,
тел.: (+375-17) 238-83-84, факс: 238-84-89
E-mail: info@yupocom.by, Internet: www.yupocom.by

Может ли комбинация измерений АД
в кабинете врача и в домашних
условиях привести к наиболее точной
диагностике и контролю артериальной
гипертензии?

Да, может!



WatchBP – это:

- современная система, состоящая из взаимодополняющего оборудования по измерению АД;
- высокая точность измерений;
- возможность контроля АД в любое время суток;
- создание полного сердечно-сосудистого профиля пациента и расчет баллов риска;
- контроль и анализ адекватности терапии;
- выявление пациентов с гипертензией «белого халата» и маскированной гипертензией;
- тесное сотрудничество пациента с врачом в диагностике АГ и контроле лечения.



WatchBP® home



WatchBP® office



WatchBP® 03

За дополнительной информацией обращайтесь
к нашему специалисту по тел.: (+375 29) 669-44-40 (Velcom)

WHO
Protocol Embedded

ESH
Protocol Embedded

AHA
Protocol Embedded

microlife

В номере

Contents

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • ЛЕКЦИИ Механизмы возникновения и подходы к лечению нейропатических болей у больных со злокачественными новообразованиями / О.В. Мычко, Н.Н.Савва • ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ Интегративные функции фасций и соединительной ткани / С.С. Василевский, А.П. Сиваков • ВОПРОСЫ АТТЕСТАЦИИ И ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ Стратегия антиангинального и антиишемического лечения стабильной стенокардии / Е.Л. Трисветова Использование низкомолекулярных гепаринов в лечении ДВС-синдрома у больных с сепсисом / О.И. Светлицкая • ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЭКОНОМИКА Мета-анализ эффективности антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита / А.А. Литвин, И.Г. Ушкевич • ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Правовая ответственность медицинских работников / А.А. Кралько • ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ Опыт применения препарата «Куриозин» после хирургического лечения новообразований кожи CO₂ лазером / Э.Э. Линкевич Первичная профилактика потерь минерализации костной ткани у женщин в разные возрастные периоды / Л.В. Янковская, Е.Н. Кежун, И.В. Караулько, Л.В. Кежун, К.В. Гончар Цистон в лечении мочекаменной болезни / А.В. Строчкий, В.Н. Борячев, И.А. Купаво Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее лечение / Т.В. Жукова Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом / В.Н. Ткачук, А.Э. Лукьянов, Н.Ю. Носков • НОВОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА • ОБМЕН ОПЫТОМ Клинико-рентгеноморфологическая диагностика опухоли Юинга в плоских костях (таза, лопатки, позвоночника) / И.Р. Воронович, Л.А. Пашкевич • НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ Функциональное состояние щитовидной железы у больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / В.В. Силуанов Лечение уретероцеле у детей с обструктивным мегауретером / Е.И. Юшко, А.В. Строчкий, В.И. Дубров, А.И. Скоробогатых Результаты клинических испытаний и фармакологические свойства дитолония и диэтония / О.Б. Павлов Гематологические аспекты патологического действия ассоциаций возбудителей при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта / С.А. Костюк, Г.В. Шерстюк, О.С. Полуян, Т.В. Руденкова Оценка эффективности санаций брюшной полости при распространенном перитоните / С.А. Жидков, А.П. Трухан, Т.А. Летковская, О.А. Юдина, В.Е. Корик | <ul style="list-style-type: none"> • LECTURES 6 Mechanisms of arising and points of view on therapy of neuropathic pain in patients with malignant neoplasms / O.V.Mychko, N.N.Savva • PROBLEM ARTICLES AND REVIEWS 13 Integrative functions of fasciae and connective tissue / S.S.Vasilevsky, A.P.Sivakov • PROBLEMS OF ATTESTATION AND EDUCATION CONTINUING 17 Strategy for antianginal and anti-ischemic therapy of stable angina pectoris / Ye.L.Trisvetova 22 Use of low-molecular-weight heparins in therapy of disseminated intravascular coagulation (DIC-syndrome) in septic patients / O.I.Svetlitskaya • EVIDENCE-BASED MEDICINE AND PHARMACO-ECONOMICS 25 Meta-analysis of antibiotic prophylaxis' effectiveness of infectious complications of severe acute pancreatitis / A.A.Litvin, I.G.Ushkevich • LEGAL BASIS OF MEDICAL ACTIVITY 30 Legal responsibility of medical workers / A.A.Kral'ko • EXPERIENCE OF NEW PHARMACEUTICALS` CLINICAL USE 36 Experience of preparation of Curiosin use after surgical treatment of skin neoplasm with CO₂ laser / E.E.Linkevich 39 Primary prevention of mineralization loss of bone tissue in women of different age / L.V.Yankovskaya, E.N. Kezhun, I.V. Karaulko, L.V. Kezhun, K.V. Gonchar 42 Cystone in patients with urolithiasis / A.V.Strotsky, V.N. Borychev, I. A. Kupavo 45 Gastroesophageal reflux disease and its therapy / T.V.Zhukova 51 Place of systemic enzyme therapy in complex treatment of patients with chronic prostatitis / V.N.Tkachuk, A.E.Luk'yanov, N.Yu.Noskov • NEWS OF PHARMACEUTICAL MARKET 56 • EXPERIENCE'S EXCHANGE 57 Clinical and roentgen-morphological diagnosis of Ewing's sarcoma in flat bones of pelvis, scapula, vertebral column / I.R.Voronovich, L.A.Pashkevich • SCIENTIFIC RESEARCHES 64 Function of thyroid gland in patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation / V.V.Siluyanov 67 Treatment of ureterocele in children with obstructive megaureter / Ye.I.Yushko, A.V.Strotsky, V.I.Dubrov, A.I.Skorobogatykh 71 Results of clinical trials and pharmacological properties of dytolonium and dietonium / O.B.Pavlov 75 Hematologic aspects of pathologic effect of agents association in inflammatory disease of urogenital tract / S.A.Kostuck, G.V.Sherstuck, O.S. Poluyan, T.V. Rudenkova 80 Assessment of effectiveness of abdominal sanitations in generalized peritonitis / S.A.Zhidkov, A.P.Trukhan, T.A.Letkovskaya, O.A.Yudina, V.Ye.Korik |
|--|---|

О.В. Мычко, Н.Н.Савва

Механизмы возникновения и подходы к лечению нейропатических болей у больных со злокачественными новообразованиями

Больница паллиативного ухода «Хоспис», Минск
Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Злокачественные новообразования – сложная медико-социальная проблема во всем мире. Ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев, из которых две трети имеют летальный исход [1]. У детей отмечаются значительно более высокие показатели долгосрочной выживаемости, тем не менее у четверти из них развиваются прогрессия или рецидив болезни, не поддающиеся лечению и требующие паллиативной помощи [2].

Боль представляет собой самую распространенную проблему у больных со злокачественной опухолью в терминальной стадии, принося страдания более чем 60% пациентов и ухудшая качество жизни как больного, так и членов его семьи. Именно некупируемые болевые ощущения приводят к мыслям о самоубийстве, а также порождают в обществе дискуссию о необходимости и правомочности эвтаназии [3].

При этом более половины пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, могут быть успешно обезболены при условии наличия квалифицированного медицинского персонала и современного арсенала лекарственных средств и оборудования [4]. Знания в области патофизиологии и клинических проявлений различных видов боли определяют правильное назначение лечения [5]. Особенно это важно при нейропатических болях, которые плохо диагностируются, а потому и не лечатся, что приводит ко всем описанным негативным последствиям некупируемых болевых ощущений [6–9].

Понятие и патофизиология нейропатических болей. Мы все знакомы с болью – головной, зубной, в мышцах после физической нагрузки. Но есть совсем другая боль, которая встречается у 6–7 из 100 человек и связана с поражением нервов. Именно она зачастую становится мучительной, нарушает жизнь человека на протяжении многих месяцев или лет. Эту боль принято называть нейропатической. Нейропатическая боль может сделать выполнение даже самых элементарных действий (одеться, прогуляться) невозможным. Зачастую люди не понимают, что это за боль и как рассказать о ней врачу, не могут найти слова для ее описания. Поэтому нередко эти пациенты не получают должной помощи и нужного лечения.

Боли при злокачественных новообразованиях могут иметь разные причины и по-разному проявляться, в зависимости от опухолевого поражения органа или ткани [10]. В онкологической

практике нейропатическая боль встречается часто – у 15–40% пациентов.

Основные факторы возникновения нейропатической боли в онкологии: 1) осложнения опухолевого процесса (патологические переломы, изъязвления, лимфостаз); 2) осложнения противоопухолевого лечения; 3) опухолевые повреждения нервной системы; 4) системные метаболические нарушения (неопластические и паранеопластические). Наиболее частые причины нейропатических болей в онкологии – повреждения, вызывающие компрессию нервных структур (79%), осложнения противоопухолевого лечения (15–40%), дифференцированное повреждение нервов (16%), симпатически усиленная боль (5%) [11, 12].

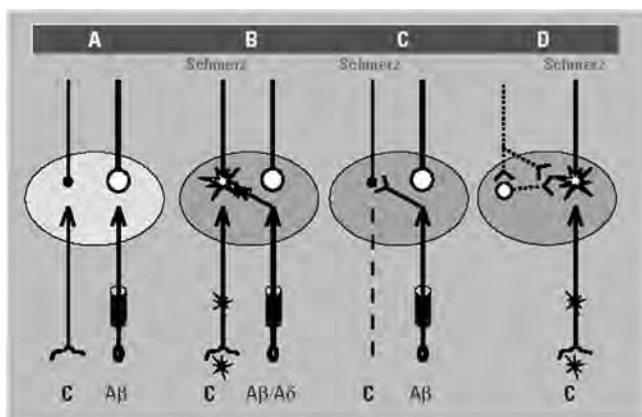
С позиций патофизиологии принято различать ноцицептивную и нейропатическую боль.

Ноцицептивная боль вызвана повреждением ткани или воздействием на нее какого-либо фактора (механическая травма, ожог, воспаление и т. д.) при интактности всех отделов нервной системы. Включает два вида: соматическую (кожа, кости, суставы, мышцы) и висцеральную (со стороны внутренних органов) боль.

Под нейропатической подразумевается боль, возникающая при органическом поражении или нарушении функций различных отделов нервной системы. У больных при прогрессировании опухолевого процесса во многих случаях присутствуют как ноцицептивная, так и нейропатическая боль, а также боли в нескольких локализациях.

Нейропатические болевые синдромы отличаются по своей этиологии и лежащим в основе патофизиологическим механизмам. Причинами возникновения нарушений периферической нервной системы могут быть как механические (опухолевое поражение или сдавливание ЦНС, периферической нервной системы опухолью), так и воспалительные, метаболические или токсические воздействия (постлучевые плексопатии, лекарственные полинейропатии, послеоперационные боли, герпетическое поражение и пр.).

Необходимо различать заболевания с фокальным поражением нервной системы, при которых поражается только один нерв или нервный корешок, и заболевания с диффузным поражением, при которых одновременно поражается несколько нервов (полинейропатия).



Механизм возникновения нейропатической боли (Ralf Baron, Keil, 2003): А – обычные условия (овал представляет спинной мозг); В – периферическая и центральная сенситизация; С – синаптическая реорганизация в центральной нервной системе вследствие дегенерации первичного афферентного ноцицептора (C-Nozi-zeptor); D – дегенерация системы нейронов

Анатомическим субстратом возникновения боли является иннервация органов тонкими миелинизированными (Аδ) нервными волокнами. Окончания этих нервных волокон возбуждаются раздражителями высокой интенсивности и, таким образом, в физиологических условиях проявляют потенциально повреждающие раздражительные воздействия. Поэтому они также получили название ноцицепторы. Возбуждение периферических ноцицепторов после переработки в спинном мозге проводится в центральную нервную систему, где, наконец, и возникает ощущение боли. В патофизиологических условиях чувствительность периферических ноцицепторов, а также центральной переработки боли увеличиваются. Так, сигнал тревоги «боль» становится требующим лечения симптомом. Повышенная чувствительность в области периферических ноцицепторов может проявляться как спонтанная активность или как сенситизация к термическим или механическим раздражениям. Мощный приток ноцицептивной информации (нейрональная активность в ноцицепторах) из области воспаления может, кроме того, вызвать повышенную переработку боли в спинном мозге (центральная сенситизация). На рисунке показан механизм возникновения нейропатической боли.

Клинические проявления и лечение нейропатических болей.

Пациенты часто испытывают затруднения в подборе слов при описании нейропатической боли и характеризуют ее как «жжение», «онемение», «мурашки», «давящая», «стреляющая», «иррадиирующая». В качестве локализации может указываться вся область, иннервируемая поврежденным нервом. В табл. 1 представлена клиническая классификация нейропатических болей.

Для купирования нейропатических болей используют медикаментозную (лекарственную) и немедикаментозную терапию. Лечение нейропатической боли направлено, как правило, на достижение следующих целей: сокращение боли более чем на 30–50%; улучшение качества сна; улучшение качества жизни; поддержание социальной активности; поддержание трудоспособности.

Цель лечения необходимо обсудить с пациентом, чтобы избежать разочарований, которые могут привести к усилению боли [13].

При многих нейропатических болевых синдромах проводят только медикаментозную терапию согласно действующим правилам назначения препаратов. Базисная лекарственная терапия включает трициклические антидепрессанты, противосудорожные и наркотические анальгетики в различных комбинациях (табл. 2). Каждому пациенту назначают лекарство в зависимости от ожидаемого и побочных эффектов. Доза подбирается индивидуально путем тщательного титрования с учетом переносимости и противопоказаний. Во многих случаях с помощью лекарственной терапии полностью освободиться от болевого синдрома практически невозможно, но можно достичь снижения интенсивности боли на 30–80% [14].

Различные патофизиологические механизмы при определенных условиях могут вызывать одну и ту же по силе или ощущениям боль. Так как до сих пор точно не известно, какой механизм является определяющим в каждом конкретном случае, необходимо путем тестирования найти правильный и действенный медикамент для каждого отдельного пациента. Кроме того, нужно помнить, что есть случаи нейропатических болей, когда антидепрессанты или противосудорожные не помогают, но с помощью определенных наркотических анальгетиков, например метадона, можно достичь уменьшения или купирования болевых ощущений [15].

При нейропатических болях такие анальгетики, как парацетамол и метамизол, малоэффективны.

Таблица 1

Клиническая классификация нейропатических болей

| Название | Клинические проявления |
|---------------------------------------|--|
| Парестезия и дизестезия | Полинейропатия |
| Спонтанные боли | Постоянные жгучие боли или приступы стреляющей боли (наиболее частый симптом при всех видах нейропатических болей в большинстве случаев – постоянные жгучие боли, в основном наружные, реже – частые приступы стреляющей боли продолжительностью в несколько секунд) |
| Гипертермочувствительность | Повышенная болевая чувствительность к жаре (повышение температуры усиливает боль, локализация – только в области поврежденных нервных окончаний) |
| Механическая и динамическая аллодиния | Легкое безболезненное раздражение кожи вызывает боль (например, прикосновение ватным шариком; может распространяться и на неповрежденные участки кожи – вторичная зона) |
| Температурная аллодиния | Легкое холодное раздражение вызывает боль (например, прикосновение ампулой из холодильника; типично при травматических нарушениях нервов и полинейропатии) |

Базисная терапия нейропатических болей у взрослых

| Лекарственное средство | Рекомендуемая начальная доза (мг), кратность приема | Максимальная доза (мг/сут) | Побочные действия |
|---|---|-------------------------------------|--|
| Антидепрессанты | | | |
| Амитриптилин (Amitriptylin) Нортриптилин (Nortriptylin) | 10–25 0–0–1 | 50–75 (150) | Сухость во рту, сонливость, слабость, расстройство сна, забывчивость, увеличение массы тела, запоры, головокружение, дизурия, тошнота. Противопоказаны при глаукоме, нарушении мочеиспускания, гипотонии |
| Дезипрамин (Desipramin) Мапротилин (Maprotylin) | 10–25 1–0–0 | 50–75 (150) | См. у амитриптилина |
| Венлафаксин (Venlafaxin) Дулоксетин (Duloxetine) | 37,5 1–0–1 30 1–0–0 | 75–225 (375) 60 (120) | Тошнота, рвота |
| Противосудорожные (действующие через каналы Ca) | | | |
| Габапентин (Gabapentin) Прегабалин (Pregabalin) | 300 0–0–1 75 1–0–1 | 1200–2400 (3600) 150 (600) | Слабость, головокружение, изредка периферические отеки Слабость, головокружение, изредка периферические отеки, атаксия |
| Противосудорожные (действующие через каналы Na) | | | |
| Карbamазепин (Carbamazepin) (эффективен при невралгии тройничного нерва) | 100–200 0–0–1 | 600–1200 (1400) | Изменения со стороны крови, нарушение функции печени |
| Ламотригин (Lamotrigin) | 25 0–0–1 | 100–200 (400) | Практически отсутствуют |
| Наркотические анальгетики | | | |
| Трамадол (Tramadol) | 50–100 1–0–1 | Титрование (600) | Тошнота, гипотония |
| Морфина сульфат (Morphini sulphatis) пролонгированный | 10–30 1–0–1 | — | Тошнота, гипотония, усиление действия при почечной недостаточности и у пожилых людей |
| Гидроморфона гидрохлорид (Hydromorphoni hydrochloridi) пролонгированный | 8–16 1–0–0 | — | См. у морфина |
| Тетрагидроканнабинол (Tetrahydrocannabinol) | 2,5 1–0–0 | Титрование (40) | Тахикардия, гипотония |
| Местная терапия | | | |
| Лидокаин (Lidocain) (например, в виде пластыря) Капсаицин (Capsaicini) (например, в виде мази) | 5% / 700 мг 1 ежедневно через 12 часов | До 3 пластырей ежедневно | Системные побочные действия отсутствуют |

Для анальгетического действия используют антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты блокируют болевой синдром и обладают симпатолитическими свойствами. Показаниями к применению являются нейропатические боли или боли смешанного характера с нейропатическим компонентом [16]. В

этих же ситуациях используют такие противосудорожные, как габапентин и прегабалин. Габапентин блокирует $\alpha 2\delta$ субъединицу кальциевых каналов, более глубоко его действие еще не изучено. Прегабалин имеет высокую аффинность к $\alpha 2\delta$ протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит

к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров, прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях. Прегабалин эффективен при лечении периферических и центральных нейропатических болей, обладает хорошей переносимостью. При лечении периферической нейропатической боли стартовая доза составляет 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут через 3–7 дней. При необходимости можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сут) через 7-дневный интервал. При необходимости прекращения приема рекомендуется постепенно снижать дозу в течение недели. Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому он практически не взаимодействует с другими лекарствами.

Каннабиноиды могут иметь дополняющий (или синергетический) эффект при использовании опиатов, поскольку каннабиноид СВ1-рецептор частично участвует в патогенетических путях, вовлеченных в ответ на опиаты в ЦНС и периферической нервной системе. Каннабиноиды имеют анальгетический эффект, эквивалентный кодеину, используются для терапии нейропатического компонента боли. Наиболее широко они применяются в виде буккального спрея.

При нейропатической боли, устойчивой к вышеперечисленной базисной терапии, может использоваться кетамин путем интратекального, эпидурального, внутривенного титрования, подкожного введения и *per os* [17]. Введение этого препарата осуществляется только в клинике и для обезболивания назначая дозу 0,1–0,3 мг/кг.

При злокачественных новообразованиях перечисленные выше препараты, как правило, назначаются как адъювантная (дополнительная) терапия к ненаркотическим/наркотическим анальгетикам в случае недостаточной их эффективности, так как при опухолевом процессе изолированный нейропатический болевой синдром практически не встречается.

Немедикаментозная терапия широко используется в лечении нейропатических болей как дополнительный метод обезболивания у больных с хроническим болевым синдромом в терминальной стадии рака [18, 19].

Основными видами немедикаментозной терапии являются чрескожная электронейростимуляция (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation, TENS); стимуляция спинного мозга (Spinal Cord Stimulation, SCS); психотерапия; физическая терапия и трудотерапия; нейрохирургические манипуляции.

Чрескожная электронейростимуляция (TENS) представляет собой один из самых популярных и эффективных методов лечения. Базируется на электрическом стимулировании нейронов, которые из-за своего возбужденного состояния не допускают передачи болевых импульсов к спинному мозгу. Помимо этого, электростимуляция побуждает в спинном мозге выделение эндорфинов и энкефалинов, которые уменьшают ощущение боли. С помощью этого метода пациент имеет возможность самостоятельно воздействовать на острую или хроническую боль и, тем самым, снизить прием болеутоляющих средств. Очень важен факт, что такая терапия не имеет побочных эффектов.

Стимуляция спинного мозга (SCS) – это метод воздействия слабых электрических импульсов на нервные структуры спинного мозга, чтобы блокировать различные нейрогенные патологические состояния. Нейростимуляция осуществляется с помощью небольшого прибора-генератора электрических импульсов и специального электрода, который имплантируется в область спинного мозга над твердой мозговой оболочкой и соединительных микропроводов. Вся система внешне не видна, так как находится под кожей и не стесняет движений пациента. Перед постановкой постоянной нейростимулирующей системы обязательно проводится пробная (тестовая) стимуляция, при которой врач и сам пациент могут убедиться в эффективности стимуляции с помощью наружного тестового электрода. Если на этом этапе достигнут положительный эффект, то имплантируется нейростимулятор. После имплантации электрода, период пробной стимуляции может продолжаться несколько дней. В это время подбирается правильный режим стимуляции: параметры напряжения генератора импульсов и длительность непрерывной работы. Главным преимуществом метода нейростимуляции перед всеми существующими сегодня методами, помимо ее наибольшей эффективности, является ее обратимость и отсутствие побочных эффектов и клинически значимых осложнений. Все имплантированные части системы могут быть удалены или полностью отключены, если не достигается желаемого эффекта. В отличие от многих лекарственных препаратов, стимуляция спинного мозга не влияет на функцию печени и почек, не вызывает сонливости, потери ориентации или тошноты.

Психотерапия играет в лечении хронического болевого синдрома огромную роль, особенно при наличии нейропатического компонента. Ее применение полностью оправдано, так как в большинстве случаев она способствует улучшению лечения и качества жизни пациента. Главное, что пациентов учат бороться со своей болью.

Физическая и трудотерапии предоставляют больше возможностей и являются необходимыми компонентами любой междисциплинарной помощи при лечении нейропатической боли. Цель этой терапии – не только успокоение боли, но и устранение дефектов, компенсация патологических процессов движения и поддержание соответствующих функций. К физиотерапии относятся массажные процедуры, лечебные ванны, укутывания, лечебная гимнастика и мануальная терапия. Различного рода физические упражнения хорошо дополняют медикаментозное лечение. Многие физиотерапевтические процедуры, запрещенные к использованию у онкологических больных, разрешены в терминальной стадии заболевания в качестве паллиативных мероприятий.

Интервенционное ведение боли (инвазивная терапия) введено в 1996 г. как 4-я ступень «обезболивающей лестницы», так как у 25% больных полного обезболивания можно не достичь [20, 21]. Показаниями для ее назначения являются боли, которые не отвечают на увеличение дозы опиатов и адъювантную терапию, направленную на лечение нейропатического компонента, или если анальгезия сопряжена с непереносимыми побочными эффектами. Интервенционная терапия дается в качестве дополнительной к тому лечению, которое получает пациент. Включает нейролизис (прерывание передачи нервных импульсов) путем химической анестезии (введение лекарств), термического воздействия (криоабляция, радиочастотное воздействие), хи-

рургических манипуляций (кордотомия). Мишени для нейролизиса выбираются в зависимости от локализации опухоли и боли: цервикоторакальные ганглии (при нейропатической боли при опухолях головы и шеи, боли после мастэктомии); чревное сплетение (при болях в верхней половине живота или спины, связанной со злокачественными новообразованиями пищевода, поджелудочной железы, печени, желудка); поясничные ганглии (при болях в нижней половине живота при урологическом раке); верхнее гипогастральное сплетение (боль в области таза при гинекологическом раке, раке прямой кишки, толстой кишки); непарные ганглии (перинеальный или ректальный рак). Все нейрохирургические процедуры, такие как DREZ-операции (Dorsal Root Entry Zone) или кордотомия (рассечение спиноталамических трактов в шейном отделе спинного мозга) вызывают дегенерацию нейронов и могут тем самым привести со временем к хроническому болевому синдрому. Эти процедуры оправданы для пациентов с явно ограниченной продолжительностью жизни.

Таким образом, нейропатическая боль вызывается повреждением или дисфункцией нервной системы на любом уровне (от периферии до коры головного мозга). При нейропатической боли классические анальгетики, включая наркотические анальгетики даже в очень высоких дозах, часто бывают мало эффективными или вовсе неэффективными. Поэтому у больных со злокачественными новообразованиями в дополнение к рутинным анальгетикам должны назначаться препараты, воздействующие на нейропатическую боль (антидепрессанты, противосудорожные, кортикостероиды, метадон), а также немедикаментозные методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jost L., Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. 2008.
2. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. — Минск: РНМБ, 2008. — 260с.
3. Осипова Н.А. // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 5. — С. 20–25.
4. Susman E. // J. National Cancer Institute. — 2005 — Vol. 97, N 10. — P.94–96.
5. Савва Н.Н., Горчакова А.Г., Сытый В.П. // Медицина. — 2003. — Т. 43, № 4. — С. 13–14.
6. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли: Метод. указания. — М., 2005. — 79 с.
7. Осипова Н.А. // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — №5. — С. 20–25.
8. Савва Н.Н., Горчакова А.Г., Спивак Л.В. // Онкол. журн. — 2008. — Т. 2, № 3. — С. 92–104.
9. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р. Барьеры для опиоидной терапии в практике врача. // Боль. — 2007. — №5 (14). — С. 40–45.
10. Catanel R., Beck A., Inbar Y et al. // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18, N 1. — P.163–167.
11. Potter J., Higginson I., Scadding J. et al. // J. Royal Soc. Med. — 2002. — Vol. 96. — P.379–383.
12. Beuken-van Everdingen M., Rijke J., Kessels A. et al. // Ann. Oncol. — 2007. — Vol. 18. — P.1437–1449.
13. Fallon M., Hanks G. // BMJ. — 2006. — Vol. 332. — P.1022–1024.
14. Gregory H., Pharo D., Lingju Z. // JAOA. — 2007. — Vol. 107, Suppl. 7. — P. 22–32.
15. Clemens K., Klaschik E. // Japan. J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 37, N 4. — P.302–309.
16. Myers J., Shetty N. Going beyond efficacy: strategies for cancer pain management // Current Oncology. — Vol.15, Suppl 1. — S41–49.
17. Benrath J., Scharbert G., Gustorff B. et al. // Brit. J.Anesthesia. — 2005. — Vol. 95, N 2. — P. 247–249.
18. Lynette A. Menefee P., Daniel A. // JAOA. — 2007. — Vol. 107, Suppl. 7. — P. 15–21.
19. Filshinie J. // Acupuncture in medicine. — 2001. — 19, N 2. — P. 117–122.
20. Fine P. // Anesth. Analg. — 2005. — Vol. 100. — P.183–188.
21. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. // Anesthesia and Analgesia. — 2003. — Vol. 97, N 1. — P.187–188.

ЭТО ПОЛЕЗНО ЗНАТЬ

УВЕЛИЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Фотодинамическая терапия — метод локального воздействия на опухоль за счет взаимодействия фотосенсибилизатора (ФС), избирательно накапливающегося в опухолевых тканях, и света с длиной волны, соответствующей спектру поглощения ФС. Фотохимические реакции вызывают образование синглетного кислорода и других биологических окислителей, оказывающих цитотоксический эффект, способствуя разрушению сосудистой сети опухоли с последующей активацией иммунного ответа. Одним из главных ограничивающих факторов применения этого метода лечения является глубина проникновения светового излучения. Например, при использовании красного лазера (661–670 нм) эта величина проникновения не превышает 0,8–0,9 см. Поэтому актуальна разработка метода интерстициальной фотодинамической терапии (ИФДТ), позволяющего увеличить объем и глубину воздействия на опухоль. В эксперименте на белых беспородных крысах с имплантированной саркомой М-1 проводилась ИФДТ с помощью одного диффузора и оценивалась ее различная мощность и время воздействия. Установлено, что с увеличением параметров облучения увеличивался процент полной регрессии опухолей. Наиболее выраженные изменения наблюдались при мощности излучения 200 мВт в течение 25 мин и 300 мВт в течение 10–15 мин. Показана высокая эффективность лечения саркомы М-1 методом ИФДТ. Установлено также, что оптимальным режимом является использование небольшой выходной мощности при сравнительно длительном облучении опухоли, так как при увеличении параметров воздействия увеличивается и зона повреждения тканей.

О.А. Скугарева и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2009. — № 11. — С. 561–563.

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нередкими осложнениями при гематологических заболеваниях, ухудшающих состояние больного, является анемия как вследствие опухолевого процесса, так и цитостатической терапии. На сегодняшний день доказана высокая эффективность применения рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) у больных с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями, сопровождающимися анемией. Показания к применению ЭПО-терапии в последнее время расширяются.

Проведен анализ эффективности ЭПО-терапии с помощью рекомбинантного эритропоэтина при различных видах гемобластозов. Доказано, что использование рЭПО в различных режимах (3 и 1 раз в неделю) существенно улучшает качество жизни с сокращением потребности в заместительных трансфузиях. Считается, что целевой уровень гемоглобина (Hb) 120 г/л достаточен для сохранения высокого качества жизни пациента. Лечение анемии рЭПО принято начинать с уровня Hb < 110 г/л и стартовой дозы препарата 150 МЕ/кг по 3 раза в неделю. Удовлетворительные результаты отмечаются через 4 недели непрерывной терапии. В случае отсутствия выраженного эффекта рекомендуется дозу рЭПО увеличить вдвое. Клинически доказана наиболее высокая эффективность препаратов Эпрекс, Рекормон и Эпокрин. В литературе существуют убедительные доказательства облегчения состояния усталости под влиянием эритропоэтина и дарбэпоэтина у больных с анемией, индуцированной химиотерапией, в то время как препараты прогестерона и пароксетина по эффективности не превосходят плацебо.

С.С. Бессмельцев, С.А. Гусева // Укр. журн. гематол. и трансфузиол. — 2009. — №1 (9). — С.5–17.



журниста™

(гидроморфона гидрохлорид, таблетки пролонгированного действия)



- Простота и удобство применения – 1 таблетка в сутки¹
- Равномерная анальгезия в течение 24 часов^{2,3,4}
- Меньший наркогенный потенциал в сравнении с короткодействующими опиоидами⁵
- Улучшение ночного сна⁶ и качества жизни³

1. Claxton, et al. Clin Ther 2001;23(8):1296-310.

2. Sathyan et al. BMC Clinical Pharmacology 2007;7:3.

3. Palengio, M. et al: Dose conversion and titration with a novel, one-daily, OROS® osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage 2002, 23 (5): 355-68.

4. Angst, M.S. et al: Pharmacodynamics of orally administered sustained-release hydromorphone in humans. Anesthesiology 2001, 94: 63-73.

5. Shram, et al. CPT Abstract 2008

6. Hanna, M. et al: APS Annual Meeting San Antonio, TX 2006.



ЯНССЕН-СИЛАГ

Отпускается строго по рецепту врача. Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу: 220088, г. Минск, ул. Путилова, 45, офис 3Н-А, тел.: +375 17 334 80 75.

Регистрационное удостоверение МЗ РБ №872308, действителен до 28.09.2013 г.

ПЕРИНДОПРИЛ 5 мг + ИНДАПАМИД 1,25 мг

Нолипрел **форте** А

Предотвращает кардиоваскулярные катастрофы

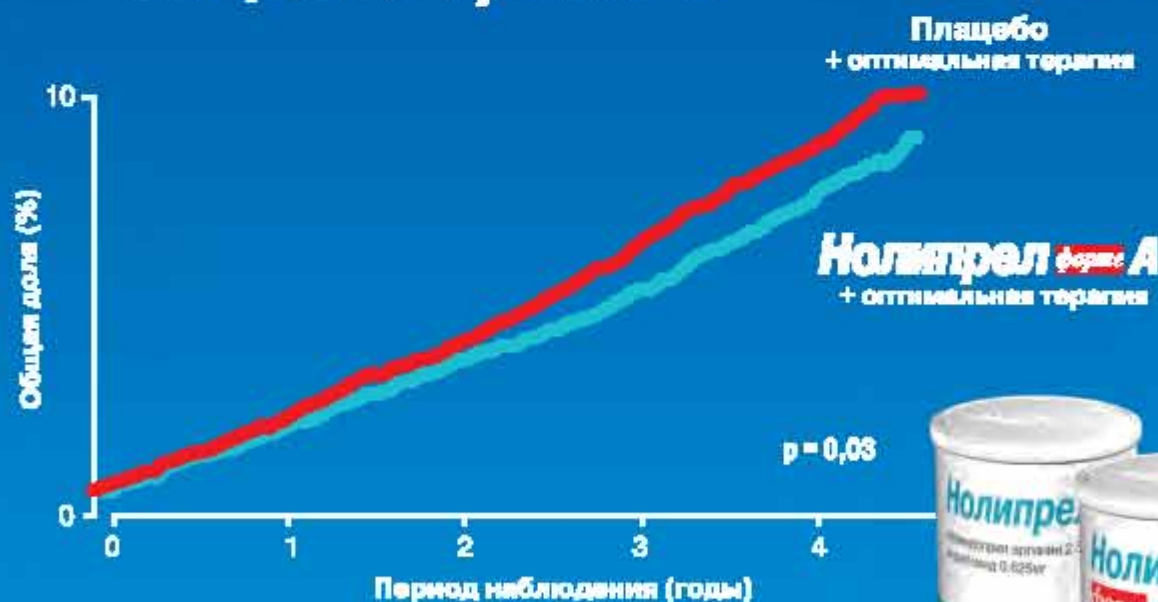
- ➔ быстрое и эффективное снижение АД
- ➔ улучшение микро- и макроциркуляции
- ➔ оптимальная защита органов-мишеней

ADVANCE

Актив в лечении АГ, профилактике инфаркта миокарда и инсульта, сердечной недостаточности



- 14% снижение общей смертности



- 18% сердечно-сосудистая смертность
- 21% предотвращение и регресс нефропатии
- 14% риск коронарных событий



**1 таблетка в день
1 упаковка в месяц**

С.С. Василевский, А.П. Сиваков

Интегративные функции фасций и соединительной ткани

**ВАСИЛЕВСКИЙ****Сергей Сергеевич,**

*кандидат медицинских наук,
доцент кафедры рефлексотерапии
Белорусской медицинской академии
последипломного образования*

**СИВАКОВ****Александр Павлович,**

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой рефлексотерапии
Белорусской медицинской академии
последипломного образования*

Понятие о «мягком остоле человека» появилось в середине 19 века и связано с именами русских ученых И.Быстрова (1842) и И.П.Матишенкова (1848) [21]. Мягким остовом, или гибким скелетом, человеческого тела обозначали все волокнисто-клетчатые, фиброзные и хрящевые образования, связующие, окружающие, поддерживающие собой другие органы и системы организма.

В настоящее время в систему соединительной ткани объединяются различные по строению и предназначению ткани. Большинство авторов выделяют рыхлую неоформленную и плотную оформленную соединительные ткани [11, 15, 19, 31], указывая, что это разделение условно [25].

К первому типу соединительной ткани относят подкожную клетчатку, межорганные прослойки, межмышечные фасциальные прослойки и строуму органов. Ко второму – сухожилия, связки, плотные фасции и апоневрозы, наружные капсулы внутренних органов, хрящевую ткань, межпозвонковые диски, фиброзные капсулы суставов и т.д. [1, 21].

Выделяют фасции поверхностные и собственные. В свою очередь, в собственных выделяют фасции органов, сосудов и нервов, фасции сгибов, а также фасции мышц и относящиеся к ним поддерживающие связки, межмышечные перегородки, узлы и комплексы [11].

Все эти внешне столь не похожие друг на друга разновидности соединительной ткани отличаются особенностями строения в соответствии с их специализированными функциями. Но эти отличия заключаются в основном в микро- и макроархитектонике и в различных количественных соотношениях структурных и

химических элементов. Эти элементы сравнительно немногочисленны и постоянно обнаруживаются во всех разновидностях соединительной ткани, что и позволяет говорить о системе, объединенной общим мезенхимальным происхождением, общими принципами структуры и функций [13, 16, 32].

Гистологические исследования показали, что важной отличительной особенностью соединительной ткани является значительное преобладание межклеточного вещества над клеточными элементами. Межклеточный матрикс состоит из волокнистых компонентов, пространство между которыми заполнено основным веществом, содержащим углеводно-белковые комплексы (протеингликаны и глюкопротеины). Волокнистые элементы представлены коллагеновыми и эластическими волокнами [1, 5].

Несмотря на специфическую роль каждого из своих компонентов, межклеточное вещество, являясь составной частью соединительной ткани, выполняет общую с ней функцию [21]. Такое тесное единство межклеточного вещества, соединительной ткани и фасций обеспечивается общностью происхождения (все компоненты соединительной ткани продуцируются фибробластами), химическими связями между протеингликанами, глюкопротеидами, коллагеном и эластином, а также тесным структурным взаимодействием всех этих элементов на различных уровнях – от молекулярного до тканевого [5, 8].

Выявлена ведущая роль соединительной ткани и межклеточного вещества в осуществлении функций метаболизма [5, 21]. Еще А.А. Богомолец (1941) различал трофическую, пластическую, защитную и механическую функции соединительной ткани. Каждая из названных функций получила значительно более

полное обоснование, выявлены новые свойства соединительной ткани и фасций.

Все исследователи едины во мнении, что биомеханическая (опорная) функция – важнейшая для соединительной ткани. Фасции образуют «каркас» внутренних органов, что позволяет поддерживать их анатомическую целостность, связывая органы между собой и стабилизируя их положение. Фасция не только объединяет органы и ткани, но и разъединяет их на составные части [34].

Существует мнение, что опорные структуры человеческого организма, в частности фасции, формируются под влиянием массы тела и его элементов, смещения частей тела относительно друг друга в процессе опоры и движения организма, а также под влиянием гравитации. Ведущими в причине формирования фасций считают силы напряжения, которые возникают в окружающей соединительной ткани при боковом давлении сокращающейся мышцы или увеличении органа в процессе его функционирования [11, 25].

Разделяя эту точку зрения и дополняя ее, другие исследователи отмечают, что именно благодаря фасциям может функционировать мышечная система, согласованная с фасциальной механикой. Благодаря фасциям суставы сохраняют свою стабильность и функции, а различные органы могут поддерживать свою анатомическую форму и фиксироваться к костным структурам. Присутствуя на всех уровнях человеческого организма, фасции обеспечивают взаимодействие органов и систем, что позволяет им физиологически функционировать, поэтому фасция обладает большой приспособляемостью и варьированием в зависимости от участия защищаемого сегмента и функциональной задачи [4].

Опорная функция фасций чрезвычайно важна для нервной, сосудистой и лимфатической систем. Данные образования окружены фасциальной оболочкой, которая сама соединяется и управляется более плотными фасциями. Функция опоры отчетливо видна на уровне глубокого шейного апоневроза, неразрывного с шейным сплетением и с шейными симпатическими ганглиями, на уровне оболочек, которые поддерживают сосуды и нервы [6, 9, 10].

Исследования микроструктуры соединительной ткани показали, что ведущую роль в осуществлении биомеханической функции играют коллагеновые волокна, обладающие наибольшей прочностью. Поэтому концентрация коллагена и плотность упаковки коллагеновых волокон прямо пропорциональна механическому напряжению, которое испытывают соответствующие разновидности соединительной ткани. Наиболее высоки они в связках и сухожилиях [1, 5, 21]. На уровне очень мощных стабилизаторов, каковыми являются связки, фасциальное покрытие наиболее выражено, а коллагеновые волокна максимально уплотнены. При значительной нагрузке фасция также может уплотняться, а в некоторых случаях целиком замещать мышечные пучки. Наиболее показательные примеры этого феномена – подвздошно-большеберцовый тракт и очень устойчивая грудопоясничная фасция [18, 23, 24, 31].

Способность фасции к амортизации весьма важна для обеспечения защитной роли в организме. При достаточно больших усилиях и сжатиях фасция принимает на себя интенсивную часть силовой нагрузки и, чтобы избежать чрезмерного давления на мышцы и органы, распределяет эту нагрузку по всему организму. Это происходит благодаря стимуляции нервных окон-

чаний фасции [26]. Кроме этого, роль амортизации усиливается наличием жировой ткани в уязвимых местах (перинеальный жир, абдоминальный жир и жир на уровне сальника), а также в районах, подверженных сильному давлению, например на уровне седалищно-ректальных впадин [18, 33].

Дальнейшие исследования амортизирующей роли фасций на макромолекулярном уровне показали, что ее структура в виде сетей протеогликанов активно участвует в механическом сцеплении тканей. Протеогликаны, амортизаторы ударов, выступают как эластические элементы, которые при повторных интенсивных воздействиях трансформируются в вязкоэластичное вещество. Протеогликаны и гиалуроновая кислота создают ретикулярную молекулярную структуру в основном веществе, покрывают клеточные поверхности, образуют межклеточное вещество и проникают в волокна коллагена и эластина, придавая вязкоэластичные свойства буферу, необходимые для нормальной клеточной и тканевой функции [2, 28, 34].

Это подтверждено в работах зарубежных авторов, которые выявили, что вязкоэластичная структура грудопоясничной фасции, подвергающаяся регулярным повышенным нагрузкам, уплотнялась, а после прекращения нагрузок ее эластичность восстанавливалась [13].

Развитие мануальной терапии, в частности ее остеопатических техник, явилось предпосылкой для нового подхода в изучении соединительной ткани. Изучая воздействие руки мануального терапевта на соединительную ткань, исследователи пришли к выводу, что волокна эластина и коллагена, содержащиеся в фасциальной матрице, способны сокращаться под влиянием превосходящего физиологические параметры давления и возвращаться к начальной длине, если давление становится физиологическим. Это самый эффективный универсальный механизм, заключающийся в сгибании и удлинении этих биополимеров. Этот универсальный механизм лежит в основе большинства биоэнергетических превращений. Это отражает остеопатическую теорию о воздействии остеопатии на клеточный метаболизм [7, 12, 16, 22, 27].

Защитная (барьерная) функция соединительной ткани проявляется в нескольких аспектах. Серозные оболочки и капсулы внутренних органов подобно кожным покровам защищают организм от проникновения патогенных веществ. На клеточном уровне защитная функция реализуется в фагоцитарной активности макрофагов (а также фибробластов, эндотелия сосудов), поглощающих чужеродные экзогенные и эндогенные вещества, а также в роли иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов и плазмоцитов) в иммунологической защите организма. Глюкозамингликаны, особенно гиалуроновая кислота, заполняющие тканевые промежутки, противодействуют распространению инфекций и токсинов, а также обладают способностью к инаktivации бактериальных ферментов [6, 16].

Сами органы имеют фасциальную оболочку, которая поддерживает их структуру. Эта оболочка проникает внутрь органа и многократно делится, создавая изолированные друг от друга части, что предотвращает проникновение инфекции из одного сегмента в другой. Самые наглядные примеры – морфологическое строение печени и легких [4, 24].

Фасции не только поддерживают, но и защищают от компрессии, растяжения и травматизма сосудисто-нервный пучок. Именно поэтому главные артерио-венозные и нервные стволы, распо-

ложенные на уровне глубоких фасций, обернуты в фасциальные оболочки или содержатся в наиболее прочных частях фасции, например в корне брыжейки.

Фасции выполняют также функцию защиты жизненно важных органов, окружая их плотным, но эластичным футляром. Эту роль соединительной ткани иллюстрируют функции брюшины и большого сальника. Большой сальник имеет тенденцию перемещаться к месту инфекции и присоединяться к пораженному очагу и, соответственно, увеличивать локальную васкуляризацию. Он может способствовать предупреждению распространения инфекции [16, 17].

Трофическая (метаболическая) функция соединительной ткани определяется тем, что соединительная ткань является внутренней средой организма и вместе с проходящими в ней кровеносными и лимфатическими капиллярами обеспечивает все другие ткани питательными веществами и выводит продукты метаболизма. Ведущую роль в осуществлении этой функции играют клеточные элементы и протеоглики. В процессе транспорта воды, солей, питательных веществ и метаболитов в тканях важную роль выполняют глюкозамингликаны [3, 12].

Депонирование – разновидность метаболической функции соединительной ткани. Она связана со способностью ее клеток поглощать и депонировать на длительное время необходимые соединения, питательные вещества. Например, депонирование жирорастворимых активных соединений (гормонов и витаминов), меланиновых пигментов и т.д. [3].

Способность к депонированию и элиминации продуктов метаболизма и токсинов получила дальнейшее развитие в теории гомеостатологии [14]. Согласно с данной теорией, в организме человека существует биологический барьер, находящийся между фазами депонирования и импрегнации. Этот барьер разграничивает процессы, происходящие при депонировании токсинов в соединительной ткани от импрегнации токсичных веществ в его структурные компоненты. Если в фазе депонирования еще возможно выведение продуктов метаболизма или токсинов, то в фазе импрегнации структурные и функциональные нарушения в соединительной ткани нарастают.

Структурообразовательная функция соединительной ткани активно изучается с начала 1990-х годов [8]. Наиболее наглядно данная функция проявляется в эмбриональном периоде развития и осуществляется благодаря регулирующему влиянию коллагена и глюкозамингликанов на размножение клеток не только соединительнотканых, но также мышечных и эпителиальных, т.е. благодаря сложному мезенхимально-эпителиальному взаимодействию, при котором одна ткань влияет на дифференцировку другой [5, 32].

Репаративная функция – одно из проявлений пластической, приспособительной роли соединительной ткани. Она заключается в ликвидации дефектов ткани, вызванных экзогенными или эндогенными факторами – травмой, инфекцией, циркуляторными нарушениями и т.д. [6, 15].

В отличие от большинства дифференцированных тканей, которые в зрелом возрасте утрачивают способность к регенерации путем клеточной пролиферации, соединительная ткань сохраняет эту способность в высокой степени. Вследствие этого она заполняет дефекты не только соединительнотканых, но и паренхиматозных органов (заместительная регенерация).

Говоря об амортизирующей роли фасций, следует уделить особое внимание менингеальным оболочкам. Они устилают черепную коробку, а также позвоночный столб и осуществляют питательную и защитную функции головного и спинного мозга. Они участвуют в создании резервуара для спинномозговой жидкости, выполняющей амортизирующую функцию для мозга, смягчая всевозможные давления и предупреждая возникновение нарушений [29, 30].

Венозные и лимфатические сосуды неотделимы от фасциальной системы. Фасции играют роль периферического насоса для облегчения притока крови к сердцу. Фасции непрерывно движутся с частотой от 8 до 12 периодов в минуту [12, 26]. Следует отметить, что передача лимфы внутри сосудов осуществляется благодаря последовательным сокращениям клапанных сегментов с частотой 10 – 12 в минуту, это эквивалентно периодичности движений фасций. Этот механизм усиливается мышечными сокращениями, передаваемыми фасциями. Фасции – это не параллельные пластины, они состоят из разных слоев, направленных косо, поперечно и вкруговую [1, 5]. Эти разные ориентации фасциальных волокон позволяют говорить, что общий фасциальный покров имеет вид спирали. При сокращении мышц окруженные фасциями лимфатические сосуды и вены сжимаются, направляя жидкость к сердцу [16].

Нарушение функции фасций может приводить к возникновению в организме определенных патологических изменений. Фасция в состоянии повышенного напряжения может сдавливать судисто-нервный пучок и вызывать застой крови [13, 29].

Г. Селье рассматривал соединительную ткань как регулятор синдрома стресса. Он утверждал, что синдром стресса приводит к преждевременному старению организма и снижению его адаптационных способностей [20].

Изучая функциональное состояние соединительной ткани после травмы, Ж.П. Барраль пришел к выводу, что фасциальная ткань с высоким содержанием коллагеновых волокон при воздействии внешних сил наиболее склонна к хранению памяти о механическом напряжении, а вязкоэластичность фасции обеспечивает хранение информации об энергии травмы [3].

Соединительная ткань не только связывает различные части человеческого тела, но в более широком смысле она соединяет многочисленные ветви медицины. Знание функции соединительной ткани и фасций в организме создает предпосылки для более глубокого понимания механизма действия мягкотканых и нейромышечных техник мануальной терапии, приемов массажа в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [22, 34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев, Ю.И. Гистология, цитология, эмбриология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина. – М.: Медицина, 1999. – 744 с.
2. Барраль, Ж.П. Травма, остеопатический подход / Ж.П. Барраль, А. Кробьер. – Иваново: МИК, 2003. – 336 с.
3. Бирюков, А.А. Лечебный массаж / А.А. Бирюков. – М.: Издат. центр «Академия», 2004. – 368 с.
4. Гудимов, Б.С. Практикум по топографической анатомии / Б.С. Гудимов. – Минск: Выш. школа, 1984. – 255 с.
5. Данилов, Р.К. Гистология, эмбриология, цитология / Р.К. Данилов. – М.: Мед. информ. агентство, 2006 – 454 с.
6. Елизаровский, С.П. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / С.П. Елизаровский, Р.Н. Калашникова. – М.: Медицина, 1979. – 511 с.

7. Иваничев, Г.А. Мануальная медицина / Г.А. Иваничев. — Казань, 2000. — 650 с.
8. Карлсон, Б.М. Основы эмбриологии по Пэттену. Т. 1 / Б.М. Карлсон; пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — 357 с.
9. Кишш, Ф. Анатомический атлас человеческого тела. Т. 1. / Ф. Кишш, Я. Сентаготи. — Будапешт: Медицина, 1973. — 305 с.
10. Кишш, Ф. Анатомический атлас человеческого тела. Т. 3. / Ф. Кишш, Я. Сентаготи. — Будапешт: Медицина, 1973. — 290 с.
11. Кочетков, А.Г. Общая анатомия опорных структур человеческого организма: метод. пособие / А.Г. Кочетков, А.П. Сорокин, И.Г. Стельникова. — Н. Новгород: НГМИ, 1992. — 89 с.
12. Лоуренс, Х.Д. Стрэйз — констрэйн. Остеопатическое лечение чувствительных к боли точек / Х.Д. Лоуренс. — СПб., 2006. — 160 с.
13. Майерс, Т.В. Анатомические поезда. Миофасциальные меридианы для мануальной и спортивной медицины / Т.В. Майерс. — Harcourt Publish. Limited, 2007. — 273 с.
14. Общая терапия. Каталог по препаратам фирмы «Биологише Хайльмittle Хеель Гмбх» / сост. С.А. Рабинович. — М.: Арнебия, 2006. — 352 с.
15. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / В.В. Кованов (и др.); под общ. ред. В.В. Кованова. — М.: Медицина, 1978. — 416 с.
16. Паолетти, С. Фасция. Анатомия, дисфункция, лечение / С. Паолетти. — М.: Русаки, 2009. — 302 с.
17. Привес, М.Г. Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенко, В.И. Бушкович. — М.: Медицина, 1995. — 672 с.
18. Рохен, И.В. Большой атлас по анатомии / И.В. Рохен, Ч. Йокочи, Э. Лютен-Дреколл. — М.: Внешсигма, 1997. — 474 с.
19. Самусев, Р.П. Атлас цитологии, гистологии и эмбриологии / Р.П. Самусев, Г.И. Пупышева, А.В. Смирнов; под. ред. Р.П. Самусева. — М.: Издат. дом «ОНИКС21 век», 2004. — 400 с.
20. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. — М.: Прогресс, 1978. — 126 с.
21. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. — М.: Медицина, 1981. — 312 с.
22. Сиваков, А.П. Топографическая анатомия точек акупунктуры конечностей: практ. пособие / А.П. Сиваков, В.П. Юрченко. — Минск: Макбел, 2010. — 224 с.
23. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека. Т. 1. / Р.Д. Синельников. — М.: Медицина, 1972. — 458 с.
24. Синельников, Р.Д. Атлас анатомии человека. Т. 2. / Р.Д. Синельников. — М.: Медицина, 1972. — 468 с.
25. Сорокин, А.П. Общие закономерности строения опорного аппарата человека / А.П. Сорокин. — М.: Медицина, 1973. — 263 с.
26. Стефаниди, А.В. Мышечно-фасциальная боль (патогенез, алгоритмы диагностики и лечения) / А.В. Стефаниди. — Иркутск: гос. мед. ун-т, 2008. — 252 с.
27. Стоддарт, А. Учебник остеопатических техник / А. Стоддарт, пер. и науч. ред. О.Н. Лукаша. — Алматы: Аркаим, 2002. — 304 с.
28. Фергюсон, Л.У. Лечение миофасциальной боли: клинич. рук-во / Л.У. Фергюсон, Р. Гервин; пер. с англ.; под общ. ред. М.Б. Цыкунова, М.А. Еремушкина. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 544 с.
29. Чикуров, Ю.В. Мягкие мануальные техники / Ю.В. Чикуров. — М.: Триада-Х, 2005. — 176 с.
30. Faller, A. The Human Body. An Introduction to Structure and Function / A. Faller, M. Schunke. — Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2004. — 707 p.
31. Gray's anatomy 38th end. — New York Churchill Livingstone, 1995. — 730 p.
32. Moore, K. The developing human 6th end / K. Moore, T. Peraundt. — London: WB Saunders, 1999. — 398 p.
33. Netter, F.H. Atlas of Human Anatomy / F.H. Netter. — Icon Learning Sistem, New Jersey, 2003. — 542 p.
34. Snyder, G. Fascia: applied anatomy and physiology / G. Snyder — Kirksville, Kirksville College of Osteopathy, 1975. — 254 p.

ЭТО ПОЛЕЗНО ЗНАТЬ

ИЗ ИСТОРИИ ГРИППА A / CALIFORNIA / 2009 (H1N1)

Вирус типичного «свиного гриппа» A/H1N1 был выделен у свиней в 1930 г. и на протяжении 60 лет циркулировал преимущественно в популяции североамериканских свиней в Мексике и США, поэтому он относился к эндемичному зоонозу. С 1930 по 2005 г. во всем мире было подтверждено около 50 случаев заболевания людей «свиным гриппом». При этом клиническое течение «свиного гриппа» не отличалось от симптомов сезонного гриппа, вызванного штаммами, циркулирующими среди людей. До 2005 г., по данным американского Центра по контролю за заболеваниями и профилактике, случаи «свиного гриппа» встречались только у людей, работающих на свиноводческих фермах при контакте с больными животными, с частотой 1–2 случая в год. Передача вируса от человека к человеку наблюдалась редко. Однако с 1991 г. были зарегистрированы вспышки гриппа у североамериканских свиней, вызванные серотипом H3N2, что привело к антигенному шифту с образованием нового «тройного» реассортантного вируса гриппа A/H1N1, включающего генетический материал трех серотипов вирусов (H1N1, H3N2, H1N2), циркулирующих среди людей, птиц и свиней. В 2005 г. в Мексике был зарегистрирован первый случай заболевания человека «тройным» вирусом гриппа A/H1N1 в США, а 24 февраля 2009 г. первый случай заболевания 6-месячного ребенка новым штаммом гриппа A/H1N1. Наибольшая восприимчивость к вирусу гриппа A/H1N1 отмечена среди лиц в возрасте от 5 до 24 лет (26,7 на 100 000 населения), на втором месте дети младше 5 лет (22,9 на 100 000). Вирус гриппа A/2009 (H1N1) распространяется воздушно-капельным и контактно-бытовым путями, но не передается через мясо и воду. Человек является заразным за 1 день до появления симптомов гриппа и в течение 7 дней болезни. По данным 49-й Конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии, проходившей 14–15 сентября 2009 г. в Сан-Франциско, приблизительно 19% людей, перенесших грипп A/2009 (H1N1), несмотря на адекватную терапию ингибиторами нейраминидазы, продолжают выделять вирус при кашле и разговоре еще в течение 10–16 дней. Инкубационный период при гриппе A/2009 (H1N1) составляет в среднем 1–4 дня, но может удлиняться до 7 суток. Клиника гриппа A/2009 (H1N1) во многом сходна с симптомами «сезонного гриппа» H1N1 и H3N2: лихорадка до 39,5–40,0 °C, головная боль, слабость, сухой кашель, боли в горле, миалгии, затрудненное носовое дыхание. В отличие от «сезонного» гриппа, у четверти пациентов грипп A/H1N1 сопровождается диспеп-

сическими расстройствами: тошнота, рвота, диарея. Вместе с тем чаще регистрируются среднетяжелые формы гриппа. Диагностика основывается на определении РНК вируса гриппа A/2009 (H1N1) в носоглоточных смывах методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Согласно рекомендациям ВОЗ, единственной группой препаратов для лечения и профилактики гриппа A/2009 (H1N1) являются ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир и занамивир, действие которых основано на блокировании откалывания вирусами гриппа А и В остатков сиаловых кислот от гликопротеиновых рецепторов, расположенных на мембране инфицированной клетки-хозяина, что ведет к нарушению выхода из нее новых вирионов и прекращению репликации вирусов.

Ю.Б.Белан, М.В. Старикович // Лечащий врач. — 2009. — №10. — С.50–53.

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 — новый класс противовоспалительных средств, уже продемонстрировавших эффективность и приемлемую переносимость у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в доклинических и начальных клинических исследованиях. Среди последних *рофлумиласт* — препарат второй генерации, оказывающий мощное противовоспалительное действие за счет подавления хемотаксиса и активации лейкоцитов, продукции цитокинов, обнаруженной как *in vitro*, так и *in vivo*, значительно уменьшающий содержание нейтрофилов и эозинофилов в мокроте больных ХОБЛ.

Результаты 4 клинических рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности рофлумиласта при умеренной и тяжелой ХОБЛ длительностью 24 недели, подтвердили высокую эффективность терапии. Снизилась частота обострений у больных ХОБЛ, улучшилась функция внешнего дыхания, в том числе при комбинировании препарата с салметеролом или тиотропиумом. Однако применение рофлумиласта сопровождалось увеличением частоты класс-зависимых побочных реакций, что требует дальнейшего изучения баланса эффективности/безопасности препарата в конкретных подгруппах пациентов.

P.M.A. Calverley, K.F.Rabe, U.M. Goehring et al. // Lancet. — 2009. — Vol. 374. — P. 685–694.

Е.Л. Трисветова

Стратегия антиангинального и антиишемического лечения стабильной стенокардии



ТРИСВЕТОВА

Евгения Леонидовна,

доктор медицинских наук,

профессор 2-й кафедры внутренних болезней

Белорусского государственного медицинского университета

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к распространенным заболеваниям с высокой смертностью населения в странах с различным уровнем жизни. Многообразие клинических форм ИБС, наличие природных и социальных факторов риска, коморбидность у лиц среднего и пожилого возраста вызывают трудности в выборе антиангинальной терапии, наращивании оптимальной дозы препаратов и достижении эффективного лечения. Вместе с тем, в исследованиях доказана сопоставимость медикаментозной терапии и интенсивной модификации факторов риска с высокозатратными хирургическими методами лечения (коронарной ангиопластикой) [6]. Новые медикаментозные подходы в лечении хронических форм ИБС могут применяться в случаях создания лекарственных препаратов новых классов. В 2005 г. были представлены результаты клинических исследований нового класса антиангинальных средств – ингибиторов f-каналов – и рекомендован Европейским обществом кардиологов первый представитель этого класса – ивабрадин (Кораксан). Ивабрадин проявляет выраженную способность блокировать f-каналы и ингибировать I_f-токи, вызывая

замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оказывая антиангинальное действие.

К часто встречающимся формам хронической ИБС относится стабильная стенокардия (СС). Стенокардия – это клинический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область [4]. К причинам развития СС относят несоответствие между доставкой кислорода, что часто обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных артерий, и его потреблением, вследствие увеличения потребностей миокарда в условиях физического напряжения, сопряженного с повышением ЧСС, миокардиальной сократимости и сосудистого стресса [5].

Распространенность СС увеличивается с возрастом: в 45 – 54 года у женщин встречается в 0,1–1% случаев, у мужчин – в 2–5%; в 65–74 года у женщин – в 10–15%, у мужчин – в 10–20% случаев, и достигает в европейских странах 20 000–40 000 человек на 1 000 000 населения [5]. С увеличением возраста пациентов расширяется спектр и возрастает доля

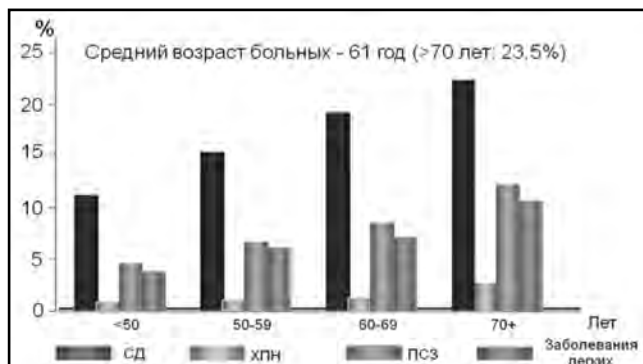


Рис. 1. Euro Heart Survey of stable angina: сопутствующие заболевания у больных СС (Daly C.A. et al., 2005)



Рис. 2. Доля СС у мужчин и женщин в возрасте <75 лет среди четырех форм ИБС

лиц, имеющих сопутствующие заболевания, ограничивающие применение некоторых антиангинальных препаратов (рис. 1).

Летальность при СС составляет 2–3% в год, она возрастает при развитии острого коронарного синдрома: нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и ИМ с подъемом сегмента ST. Появление острого ИМ отмечают у 2–3% пациентов с СС в год [8]. У населения в возрасте 25–74 лет среди четырех форм ИБС (внезапная смерть, острый ИМ, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия) СС определяется в 46% случаев, при этом у женщин частота встречаемости выше (52% против 43%) по сравнению с мужчинами (рис. 2) [21].

Лечение СС проводят по двум основным направлениям:

- предупреждение развития осложнений, улучшение прогноза, увеличение продолжительности жизни;
- уменьшение частоты, снижение интенсивности приступов стенокардии и улучшение качества жизни.

Важным этапом лечения являются общие мероприятия, включающие устранение модифицируемых факторов риска (курение, диетический режим, доступная физическая активность), коррекция артериального давления (АД) и нарушений углеводного обмена.

Предупреждение развития осложнений, улучшение прогноза, увеличение продолжительности жизни достигаются при применении медикаментозного и немедикаментозного лечения. Всем пациентам с СС, не имеющим противопоказаний к применению, рекомендуют следующие препараты: антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрель), гиполипидемические (статины), β -адреноблокаторы (предпочтительнее кардиоселективные) после перенесенного ИМ (метопролол замедленного высвобождения, бисопролол, небиволол, карведилол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (периндоприл, рамиприл) [4]. К мероприятиям, улучшающим прогноз, относят хирургические методы лечения – реваскуляризацию миокарда (коронарную ангиопластику).

Для симптоматического антиишемического и антиангинального лечения, улучшающего качество жизни больного СС, применяют препараты нескольких групп [11, 19]:

- β -адреноблокаторы пациентам без ИМ;
- блокаторы кальциевых каналов (БКК);
- нитраты;
- ингибитор I_1 -каналов ивабрадин;
- триметазидин.

Критериями эффективности антиангинального лечения считают устранение либо снижение частоты и интенсивности приступов стенокардии, снижение потребности в нитроглицерине, улучшение переносимости физической нагрузки, возвращение пациента к профессиональной деятельности или способности бытового обслуживания, улучшение выживаемости.

Более чем пятидесятилетним опытом применения β -адреноблокаторов доказано, что они являются препаратами первого выбора для лечения стенокардии. Бета-адреноблокаторы оказывают антиангинальный эффект, улучшают прогноз жизни, особенно у лиц, перенесших ИМ, снижая риск повторного ИМ на 25% [6, 12].

Основной механизм действия β -адреноблокаторов, заключающийся в способности блокировать β -адренорецепторы, обуславливает уменьшение вызванного катехоламинами

Таблица 1

Основные препараты группы β -адреноблокаторов для лечения СС

| Действующее вещество | Селективность | Внутренняя симпатомиметическая активность | Обычная дозировка при стенокардии |
|---|-----------------|---|-----------------------------------|
| Метопролол | β_1 | нет | 50 – 200 мг 1 – 2 р/сут |
| Бисопролол | β_1 | нет | 5 – 10 мг/сут |
| Бетаксолол | β_1 | нет | 10 – 20 мг/сут |
| β -адреноблокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами | | | |
| Небиволол | β_1 | нет | 2,5 – 5 мг/сут |
| Карведилол | α, β | нет | 25 – 50 мг 2 р/сут |

прироста ЧСС и повышения АД, снижение сократимости миокарда, уменьшение работы сердца и потребности миокарда в кислороде [1]. Снижение ЧСС сопровождается удлинением времени диастолического наполнения и увеличением коронарной перфузии.

Известно, что благоприятное влияние на прогноз и симптомы СС β -адреноблокаторы проявляют в случае отчетливой блокады β -адренорецепторов. К клиническим признакам таковой относится снижение ЧСС, при этом оптимальным при СС является достижение частоты 55–60 уд./мин [11]. Дозу препаратов подбирают индивидуально, ориентируясь на средние терапевтические дозы, которые применялись в крупных клинических исследованиях (табл. 1). Нередко возникающие нежелательные реакции, а также противопоказания ограничивают применение или наращивание эффективной дозы β -адреноблокаторов.

Таблица 2

Основные препараты группы блокаторов кальциевых каналов для лечения СС

| БКК | Действующее вещество | Продолжительность действия | Обычная дозировка при стенокардии |
|----------------------|----------------------|------------------------------|---|
| Дигидропиридиновые | Нифедипин | Короткого действия | 10 мг (для купирования приступа вазоспастической стенокардии) |
| | | Умеренно пролонгированный | 30–100 мг/сут |
| | | Значительно пролонгированный | 30–120 мг/сут |
| | Амлодипин | | 5–10 мг/сут |
| | Фелодипин | | 5–10 мг/сут |
| | Исрадипин | | 2,5–10 мг/сут |
| Недигидропиридиновые | Лацидипин | | 2–4 мг/сут |
| | Дилтиазем | | 120–320 мг/сут |
| | Верапамил | | 120–480 мг/сут |

Таблица 3

Основные препараты группы нитратов и нитратоподобных для лечения СС

| Действующее вещество | Продолжительность действия | Обычная дозировка при стенокардии |
|-----------------------------------|--|--|
| Нитроглицерин (глицерилтринитрат) | Короткого действия (<1 ч) | 0,3–1,5 мг под язык при приступе стенокардии |
| Изосорбида динитрат | Короткого действия | 1,25–3,75 мг под язык |
| | Умеренной продолжительности (<6 ч) | 20–80 мг/сут |
| | Длительного действия (6–16, иногда 24 ч) | 40–120 мг/сут |
| Изосорбида 5-мононитрат | Умеренной продолжительности (<6 ч) | 40–120 мг/сут |
| | Длительного действия (6–16, иногда 24 ч) | 40–240 мг/сут |
| Молсидомин | Умеренной продолжительности | 4–12 мг/сут 2–4 мг 2–3 раза в сутки |
| | Длительного действия | 8 мг 1–2 раза в сутки |

К нежелательным эффектам препаратов относятся усталость, нарушение половой функции, депрессия, артериальная гипотония (систолическое АД <100 мм рт. ст.), ухудшение бронхиальной проходимости, особенно у лиц с обратимой либо необратимой бронхиальной обструкцией, ухудшение периферического кровообращения, нестабильность хронической сердечной недостаточности, снижение чувствительности к гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом (часто 1-го типа), высокая степень атриовентрикулярной блокады, дисфункция синусового узла [11].

Дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин) и недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем) БКК проявляют антиангинальное действие вследствие прямого и непрямого вазодилатирующего влияния (табл. 2). Блокада медленных кальциевых каналов L-типа, обеспечивающих активность синусового узла, проведение импульса по атриовентрикулярному тракту, миофибриллам миокарда, локализованным в гладкомышечных клетках стенок сосудов, скелетных мышцах, приводит к расширению

коронарных сосудов, улучшению кровоснабжения миокарда. В свойствах дигидропиридиновых БКК преобладает вазодилатация периферических сосудов, обуславливающая снижение периферического сосудистого сопротивления и АД. Уменьшение дигидропиридиновыми БКК посленагрузки сопровождается снижением работы сердца и потребности миокарда в кислороде [17].

Недигидропиридиновые БКК, проявляя тропность к сосудам и миокарду, снижают риск смерти и нефатального ИМ после перенесенного ИМ без признаков сердечной недостаточности или систолической дисфункции [18].

Нежелательные эффекты в виде отрицательного хроно- и инотропного влияния, снижения сократительной активности миокарда и гемодинамики, гипотонии, симптомов, вызванных периферической вазодилатацией (головная боль, отеки голеней, гиперемия лица и кожных покровов), активации симпатоадреналовой системы, нарушений проводимости сердца ограничивают применение БКК.

Низкие дозы препаратов группы БКК, применяемые вследствие снижения метаболизма лекарственного средства в печени у пациентов пожилого возраста, нередко являются недостаточными для достижения клинического эффекта в лечении СС [3].

Одну из «старых» антиангинальных групп препаратов – нитраты, а также сиднонимы применяют в клинической практике для профилактики и купирования приступов стенокардии. В настоящее время используют три препарата группы нитратов: нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида 5-мононитрат (табл. 3). Основным фармакологическим эффектом нитратов является превращение в результате сложных биохимических реакций в оксид азота – вещество, представляющее собой так называемый эндотелиальный релаксирующий фактор. Под влиянием нитратов происходит расширение сосудов (в первую очередь сосудов венозного русла), депонирование крови в венах и снижение преднагрузки на сердце. В результате уменьшается конечное диастолическое давление в левом желудочке, повышается субэндокардиальная перфузия и снижается потребность миокарда в кислороде. Нитраты проявляют антиангинальный и антиишемический эффекты, увеличивают переносимость физической нагрузки, не оказывают влияния на течение СС, прогноз жизни у пациентов с высоким риском осложнений [13].

Для нитратов, так же, как и для других антиангинальных препаратов, характерна значительная индивидуальная вариабельность эффективной дозы. Клиническую эффективность выбранной дозы нитратов оценивают по уменьшению либо исчезновению болевого синдрома при приступе стенокардии, а также по снижению систолического АД в состоянии покоя на 15–25 мм рт. ст. через 5–10 мин после приема препарата короткого действия или через 1–2 ч после приема пролонгированных форм нитроглицерина. В случае меньшего снижения систолического АД действие препарата считают недостаточным, при превышении указанной величины возрастает риск развития нежелательных явлений [4].

К нежелательным реакциям при приеме нитратов относят интенсивную головную боль, появляющуюся часто при первом приеме препарата (при регулярном приеме интенсивность боли снижается), развитие привыкания, синдрома «рикошета» при резком прекращении поступления препарата в организм, активацию симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с увеличением ЧСС и прогрессированием недостаточности кровообращения (рис. 3).



Рис. 3. Негативные последствия длительного лечения нитратами

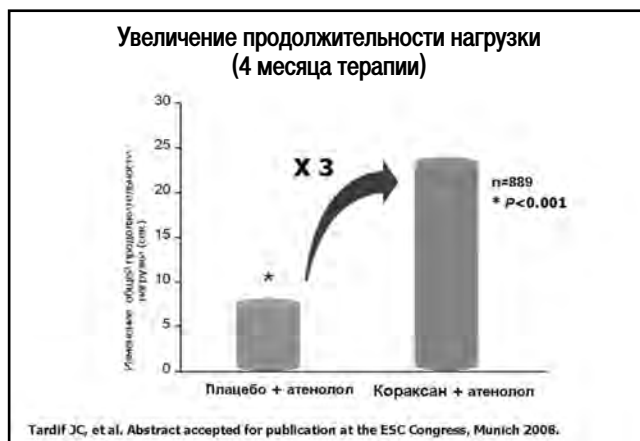


Рис. 4. Антиишемическая эффективность Кораксана в монотерапии и в комбинации с β -блокатором (улучшение показателей физической нагрузки)

Для предупреждения возникновения толерантности к нитратам используют несколько подходов [2]:

- кратковременную (3–5 дней) отмену препарата и замену на другой вазодилатор;
- прерывистое назначение нитратов (с «безнитратным» периодом 6–8 ч в течение суток);
- чередование приема нитрата и дигидропиридинового БКК короткого действия (нифедипина);
- применение вместе с нитратами донаторов SH-группы (метионин, N-ацетилцистеин, каптоприл, периндоприл, антиоксиданты).

Противопоказания к назначению нитратов: обструкция выносящего тракта левого желудочка (при гипертрофической кардиомиопатии), аортальный стеноз, повышение внутричерепного давления, кровоизлияние в мозг.

Антиангинальное и антиишемическое действие, подобное нитратам, проявляет молсидомин, применяемый для профилактики приступов стенокардии. Известно, что в некоторых исследованиях молсидомин уменьшал напряжение стенки сосудов, улучшал коллатеральное кровообращение в миокарде и обладал антиагрегационными свойствами [16]. Эффект молсидомина проявляется через 15–20 мин, продолжительность действия составляет 1–6 ч. Ретардную форму молсидомина 8 мг принимают 1–2 раза в сутки, так как действие препарата длится более 12 ч. Препараты сиднониминов не имеют каких-либо преимуществ перед нитратами и применяются в случае непереносимости последних.

Антиишемические и антиангинальные эффекты нового класса препаратов для лечения ИБС – ингибитора I_1 -каналов ивабрадина (Кораксан, «Les Laboratoires Servier») – обусловлены снижением ЧСС, удлинением диастолы и увеличением времени перфузии миокарда. При лечении ивабрадином не изменяется диаметр коронарных артерий, что сопровождается увеличением коронарного кровотока [7]. К отличительным особенностям ивабрадина, помимо высокой антиангинальной и антиишемической эффективности, относится отсутствие влияния на функции сердца (сократимость миокарда, атриовентрикулярную и внутрижелудочковую проводимость), к тому же препарат не снижает АД [20].

Высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина при монотерапии и в комбинации с

β -блокаторами убедительно продемонстрирована в ходе широкомасштабной программы клинических исследований с участием 5000 пациентов. Результаты исследования INITIATIVE продемонстрировали увеличение общей длительности нагрузочного теста на 86,8 с в группе пациентов, получавших ивабрадин в дозе по 7,5 мг 2 раза в сутки, и на 78,8 с в группе атенолола 100 мг в сутки. При этом при снижении ЧСС на каждый удар в минуту ивабрадин в 2 раза превосшел β -блокатор в увеличении общей длительности нагрузочного теста – 10,1 и 5,6 с соответственно [22]. В исследовании

Таблица 4

Снижение сердечно-сосудистого риска на фоне лечения ивабрадином у пациентов со стабильной стенокардией

| Конечная точка | Пациенты со стенокардией с любым уровнем ЧСС | | Пациенты со стенокардией с исходным уровнем ЧСС ≥ 70 уд./мин | |
|--|--|-------|---|-------|
| | снижение риска | p | снижение риска | p |
| Первичная комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть + госпитализация по поводу ХСН + госпитализация по поводу ИМ) | 24% | 0,05 | 31% | 0,06 |
| Общая смертность | 13% | 0,41 | 17% | 0,40 |
| Сердечно-сосудистая смертность | 12% | 0,51 | 10% | 0,66 |
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности | 16% | 0,45 | 4% | 0,91 |
| Госпитализация по поводу ИМ | 42% | 0,021 | 73% | 0,002 |
| Реваскуляризация миокарда | 30% | 0,19 | 59% | 0,04 |

ASSOCIATE принимали участие пациенты со стенокардией, получавшие β -блокаторы. Добавление ивабрадина в 3 раза улучшило переносимость физической нагрузки при выполнении нагрузочных тестов (рис. 4) [23].

Результаты исследования ASSOCIATE имеют особое значение, поскольку описания эффективности при СС гемодинамических активных препаратов в виде комбинированной терапии, несмотря на ее широкое использование в клинической практике, носили противоречивый характер. «На сегодняшний день из всех имеющихся публикаций о комбинированном применении антиангинальных гемодинамических препаратов, результаты исследования ASSOCIATE являются наиболее убедительной демонстрацией преимуществ комбинированной терапии (с использованием ивабрадина и β -блокатора), с точки зрения масштабов исследования, соответствия рекомендациям и клинической значимости существенных улучшений всех параметров теста с физической нагрузкой, полученных в исследовании», — заявил доктор Жан-Клод Тардиф (Jean-Claude Tardif), ведущий исследователь Института сердца в Монреале (Канада).

В исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction) применение ивабрадина пациентами со стабильной стенокардией сверх базисной превентивной терапии, включающей антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, на 42% позволило снизить риск развития фатального и нефатального ИМ и на 24% — первичную комбинированную конечную точку, включающую сердечно-сосудистую смертность, госпитализацию по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ИМ [10]. У пациентов со стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд./мин отмечено снижение на 73% риска развития ИМ (табл. 4). Полученные результаты объясняются высокой антиишемической эффективностью ивабрадина, а также недавно полученными данными, подтверждающими модулирующее влияние препарата на эндотелиальную функцию и предотвращение прогрессирования атеросклероза [9].

Таким образом, ивабрадин — первый антиангинальный препарат, не только устраняющий симптомы стенокардии, но и улучшающий прогноз у пациентов со стабильной ИБС.

Результаты исследований явились основанием к принятию нового решения по применению ингибитора I_f -каналов ивабрадина. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) 15 декабря 2009 г. одобрило новое показание к назначению ивабрадина — лечение пациентов с хронической ИБС, у которых не удается снизить ЧСС ниже 60 ударов в минуту, несмотря на применение оптимальной дозы β -блокатора.

Достаточная доказательная база существует для антиангинального препарата триметазидина (Предуктала MR). Механизм антиангинального действия препарата обусловлен селективным ингибированием длинноцепочечной 3 кетоацил-КоА тиолазы, приводящим к частичному уменьшению окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях и восстановлению сопряжения гликолиза и окисления пирувата, нарушенного ишемией. В этом случае сердце затрачивает на окисление глюкозы меньше кислорода, вследствие того в условиях ишемии синтезируется достаточное количество АТФ для поддержания нормальной работы. Указанный механизм препятствует развитию клеточного ацидоза и накоплению недоокисленных жирных кислот, лактата,

которые являются одной из причин возникновения ангинозной боли [10]. Улучшение метаболизма миокарда под влиянием триметазидина препятствует нарушению сократимости миокарда, появлению ишемических изменений ЭКГ. Цитопротективное действие препарата проявляется в способности стимулировать включение жирных кислот и их остатков в состав фосфолипидных компонентов мембран, увеличивая их стабильность и структурную целостность.

Предуктал MR применяют по 35 мг 2 раза в сутки, что обеспечивает достаточную терапевтическую концентрацию препарата и антиангинальный эффект в течение суток.

По результатам метаанализов клинических исследований, при применении Предуктала MR происходит высоко достоверное снижение частоты приступов стенокардии, потребности в нитроглицерине, улучшение переносимости физической нагрузки, увеличение времени до появления депрессии сегмента ST при пробе с физической нагрузкой [15], а также увеличение фракции выброса левого желудочка при постоянном приеме.

Таким образом, выбирая антиангинальную терапию пациенту с СС, необходимо оценить показания и противопоказания к назначению β -адреноблокаторов. Выбрав препарат, титровать дозу до максимальной эффективной и переносимой больным. В случае непереносимости препаратов группы β -адреноблокаторов назначить недигидропиридиновые БКК и/или ингибитор I_f -каналов ивабрадин. При неэффективности назначенной терапии β -адреноблокаторами добавляют ивабрадин и/или дигидропиридиновые БКК и нитраты длительного действия. Триметазидин назначают на любом этапе терапии СС для усиления антиишемического эффекта гемодинамических препаратов, а также в случае их непереносимости и противопоказаний к применению. Для достижения антиангинального эффекта используют комбинированную терапию из двух либо трех препаратов, наиболее эффективной является комбинация β -адреноблокатор и ивабрадин. До назначения следующего препарата рекомендуют титровать дозу уже назначенного лекарственного средства до оптимального уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лупанов В.П. // Рус. мед. журнал. — 2002. — № 10. — С. 450–457.
2. Марцевич С.Ю. // Рус. мед. журнал. — 2002. — № 10 (21). — С. 955–957.
3. Марцевич С.Ю. // Рац. фармакотер. в кардиол. — 2008. — № 4. — С. 76–79.
4. Национальные клинические рекомендации: Сб. под ред. Р.Г. Оганова. 2-е изд. — М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. — 333 с.
5. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092–2198.
6. Boden W.E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, N 15. — P. 1503–1516.
7. Colin P. et al. // J. Pharm. Experim. Therap. — 2004. — Vol. 308. — P. 236–240.
8. Conroy R.M. et al. // Eur. Heart. J. — 2003. — Vol. 24. — P. 987–1003.
9. Custodis F. et al. // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 2377–2387.
10. Fox K. et al. // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30. — P. 2337–2345.
11. Fox K. et al. // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 1341–1381.
12. Graham I. et al. // Рац. фармакотер. в кардиол. — 2008. — № 3. — С. 111–128.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, N 11. — P. 1341–1373.
14. Kjekshus J. // Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57. — P. 43F–49F.
15. Marzilli M., Klein W.W. // Coronary Artery Dis. — 2003. — Vol. 14. — P. 171–179.
16. Messin R. et al. // Int. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 98. — P. 79–89.
17. Pepine C.J. et al. // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 2805–2816.
18. Pool-Wilson P.A. et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 849–857.
19. Savonitto S., Ardissino D. // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1998. — Vol. 12. — P. 197–210.
20. Simon L. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 275. — P. 659–666.
21. Sutcliffe S.J. et al. // BMJ. — 2003. — Vol. 326. — P. 20.
22. Tardif J.C. et al. // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 2529–2536.
23. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30. — P. 540–548.

О.И. Светлицкая

Использование низкомолекулярных гепаринов в лечении ДВС-синдрома у больных с сепсисом

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Несмотря на успехи клинической медицины проблемы диагностики и патогенетической терапии острого и подострого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) не теряют своей актуальности [2, 3, 5, 6, 14, 22, 33, 35, 36].

Благодаря прогрессу знаний в области молекулярной биологии, иммунологии и биохимии произошел настоящий прорыв в понимании патофизиологической сути изменений, сопровождающих воспалительные заболевания. Установлено, что нарушения процесса свертывания крови на фоне синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсиса независимо от вида бактериального агента проявляются активацией коагуляционного каскада и угнетением фибринолиза [2–5, 11, 12, 20, 21, 25]. Дезинтеграция регуляторных процессов активации свертывания крови и фибринолиза опосредована влиянием провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), что подтверждено целым рядом экспериментальных и клинических исследований [5, 7]. Активация свертывания крови обусловлена, прежде всего, влиянием ИЛ-6 за счет увеличения синтеза тканевого фактора эндотелиоцитами и моноцитами, а также подавления синтеза ингибитора пути тканевого фактора (TFPI, tissue factor pathway inhibitor). Будучи потенциальным агонистом тканевого фактора, ИЛ-1 также способствует гиперкоагуляционным изменениям. ФНО- α влияет на функциональное состояние системы фибринолиза, повышая уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1), а также тормозит активацию системы протеина С за счет подавления экспрессии тромбомодулина эндотелиоцитами [5, 7, 8]. Локальное повышение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α) носит защитный характер и способствует ограничению гнойно-воспалительного очага. Генерализация процесса (ССВО, сепсис) активирует диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови с одновременным угнетением фибринолиза, что приводит к множественному микротромбообразованию, гипоксии и гибели клеток органов и тканей организма с развитием полиорганной дисфункции. Тканевые некрозы, феномен реперфузии, в свою очередь, являются стимулами для повторной выработки медиаторов воспаления и реактивации ССВО, замыкая порочный круг «воспаление–гиперкоагуляция» [2, 5, 10–12, 20, 21, 26, 29]. Таким образом, ДВС при сепсисе является коагуляция-доминирующим процессом, закономерно сопровождается

нарушением микроциркуляции, тяжелой тканевой гипоксией, клеточной дисфункцией с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и требует проведения адекватной своевременной интенсивной терапии.

Традиционно комплексная интенсивная терапия любого ДВС-синдрома включает:

1. Лечение основного заболевания и устранение всех возможных причинных факторов активации ДВС, а также влияний, которые могут его поддерживать и усугублять.

2. Коррекция нарушений гемостаза (зависит от стадии ДВС).

3. Профилактика и лечение полиорганной недостаточности.

Успех лечения зависит от ранней диагностики ДВС, желательно в фазе гиперкоагуляции, отказа от беспорядочной терапии без учета стадии синдрома. Лечить следует не только нарушения гемостаза, но и основное заболевание, в рамках которого имеется осложнение в виде ДВС-синдрома. Невозможно провести адекватное лечение ДВС без антибактериальной терапии в случае сепсиса, деструктивной пневмонии, перитонита. Нельзя ликвидировать ДВС без коррекции гемодинамических нарушений при шоке.

Базисными препаратами в лечении ДВС-синдрома являются свежезамороженная плазма (СЗП) и гепарин [1–3, 5, 37]. В арсенале клинициста находятся также антиагреганты, ингибиторы протеаз, кристаллоидные и коллоидные растворы для коррекции гемодинамических и метаболических нарушений, а также препараты крови.

В качестве источника АТ III в клинике традиционно используется одноклупная донорская плазма [1, 3, 13]. Однако переливание СЗП может сопровождаться рядом побочных эффектов [9]. В первую очередь, это риск переноса вирусных инфекций, передающихся парентеральным путем. Высокое содержание белковых компонентов обуславливает частые аллергические реакции на введение СЗП. Серьезным и опасным для жизни осложнением является трансфузионно-обусловленное поражение легких – синдром TRALI (transfusion-related acute lung injury) [9]. Учитывая то, что факторами риска непрямого повреждения легких и развития острого респираторного дистресс-синдрома являются, прежде всего, сепсис и ССВО, сопровождающий тяжелую патологию: панкреатит, перитонит, тяжелые пневмонии, ожоги II и III степени, политравма и т.д., необходимо серьезно задуматься об обоснованности назначения СЗП септическим больным. Российское многоцентровое исследование выявило увеличение частоты развития и тяжести дыхательной недостаточ-

ности у пациентов отделений интенсивной терапии, получавших многократные трансфузии СЗП [9].

На сегодняшний день в отсутствие кровотечения или запланированной инвазивной процедуры у пациентов с сепсисом не рекомендуется рутинное применение СЗП для коррекции нарушенных коагуляционных показателей [22, 27].

Использование концентрата АТ III, вопреки ожиданиям, оказалось неэффективным. Крупномасштабные исследования не подтвердили его эффективность у больных сепсисом. Применение концентрата АТ III не только не привело к увеличению 28-дневной выживаемости, но при совместном использовании с нефракционированным гепарином сопровождалось значительным повышением частоты кровотечений [17, 18, 38].

Гепарин все также остается одним из тех единственных препаратов, способных кардинально повлиять на гемокоагуляцию при всех гиперкоагуляционных состояниях. Ключевой момент в патогенезе ДВС-синдрома – избыток тромбина. В то же время при интенсивном нарастании тромбинемии активация фактора X (более раннее звено коагуляции) является более тромбогенной, чем накопление избытка тромбина (конечное звено коагуляции). Следовательно, для успешного купирования начавшегося ДВС крови и обрыва этой цепной реакции необходимо воздействовать как на тромбин, так и на фактор Ха.

Широкое внедрение в практическую медицину низкомолекулярных гепаринов (НМГ) ставит вопрос о возможности и целесообразности их использования при ДВС-синдромах. Действительно, несмотря на множество плюсов обычного нефракционированного гепарина (НФГ), он все-таки обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые, в основном, обусловлены его структурой. Низкая биодоступность (около 30%) НФГ – следствие гетерогенности структуры молекулы и связывания с множеством белков и клеток (макрофаги, эндотелиоциты). Кроме того, гепарин подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор 4 тромбоцитов), образуя комплекс «гепарин-фактор 4», что, в свою очередь, потенцирует агрегацию тромбоцитов с развитием тромбоцитопении, патологической кровоточивости и может неблагоприятно сказаться на клиническом течении острого ДВС-синдрома. Стимулируя агрегацию тромбоцитов, НФГ сам по себе способствует высвобождению из них фактора 4, который помимо инактивирования самого гепарина ингибирует высвобождение из сосудистой стенки эндогенного гепаринсульфата и приводит к дальнейшей активации коагуляции. Кроме того, активированные тромбоциты секретируют антифибринолитический фактор, в результате чего активность фибринолиза в условиях использования НФГ снижается [1, 10]. Нефракционированный гепарин также тормозит образование простациклина в эндотелии, приводя к активации агрегации тромбоцитов и усилению внутрисосудистого свертывания крови [24]. Достаточно часто (у 2–7% пациентов) на 7–12-й день терапии развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения [2, 3]. Еще одним неприятным свойством НФГ является его способность уменьшать уровень активности антитромбина III (АТ III). Таким образом, возможен рикошетный тромбоз при назначении высоких доз природного (биологического) гепарина. При терапии НФГ помимо определения активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и расчета индекса АЧТВ необходим контроль содержания АТ III.

В связи с этим, как альтернативу в данной ситуации можно использовать НМГ, которые практически не обладают эффектом стимуляции агрегации тромбоцитов, имеют более высокую биодоступность, более выраженные антитромботические свойства, включая способность к ингибированию фактора Ха и устойчивость к фактору 4 тромбоцитов. Низкомолекулярные гепарины в меньшей степени, чем нефракционированный гепарин, связываются с белками острой фазы воспаления, не вызывают иммунных реакций. При применении НМГ наблюдается меньшее число гепарининдуцированных тромбоцитопений. Данные препараты способны связывать одновременно тромбин и АТ III, поэтому не могут ускорять инактивацию тромбина, но сохраняют способность катализировать замедление фактора Ха антитромбином III.

Положительным моментом использования НМГ при ДВС-синдроме является сохранение их антикоагулянтной активности в условиях дефицита АТ III. Сравнительный анализ динамики активности АТ III в зависимости от вида антикоагулянтной терапии выявил, что у больных, получавших НМГ, она имела тенденцию к повышению на всем периоде наблюдения. В то же время у больных на фоне терапии НФГ отмечалась тенденция к снижению активности антитромбина III, что объясняется более высоким аффинитетом обычного нефракционированного гепарина к АТ III, чем у НМГ. Данный факт обосновывает применение НМГ при остром ДВС-синдроме в условиях депрессии эндогенных антикоагулянтов [3, 34].

Важную роль в реализации антитромботического действия НМГ в условиях ДВС может также иметь профибринолитический эффект препарата. Механизм активации фибринолиза НМГ при остром ДВС-синдроме заключается в том, что они не ингибируют XIIa-зависимый фибринолиз ввиду незначительной анти-XIIa-активности и, кроме того, способны стимулировать выделение в кровотоке тканевого активатора плазминогена. Практически полное отсутствие проагрегационного эффекта НМГ на тромбоциты способствует уменьшению высвобождения из них фактора, инактивирующего действие плазмина. Данный профибринолитический эффект особенно важен при исходной депрессии фибринолиза, в частности у пациентов с сепсисом и ССВО в плане профилактики и редукции клинических проявлений полиорганной дисфункции [16].

В РФ зарегистрированы и широко используются три препарата: далтепарин (фрагмин, молекулярная масса – 5,8 кДа), надропарин (фраксипарин – 4,9 кДа) и эноксапарин (клексан – 4,4 кДа). Отмечено снижение антитромбиновой активности по мере уменьшения молекулярной массы гепаринов. В зависимости от препарата соотношение анти-ф.Ха/анти-ф.IIa в тестах составляет от 2:1 до 4:1 (далтепарин – 2:1, надропарин – 3,2:1, эноксипарин – 3,8:1).

При молекулярной массе менее 4800 Да НМГ не могут ускорять инактивацию тромбина АТ III при достаточном ингибирующем влиянии на фактор Ха. Следует учитывать, что даже при выраженной гипокоагуляции в кровотоке у пациентов с острым ДВС-синдромом циркулируют активированные факторы свертывания, в т.ч. и определяющий фактор патогенеза внутрисосудистого свертывания крови – фактор IIa (тромбин), который при использовании НМГ с молекулярной массой ниже 4800 Да остается без должного влияния. Поэтому среди доступных НМГ наибольший интерес для анестезиолога-реаниматолога в плане

включения в комплексную интенсивную терапию ДВС-синдрома, особенно у септических больных, представляет натриевая соль далтепарина (фрагмин) с молекулярной массой 5800 Да.

В ряде исследований *in vitro* было выявлено, что экспрессия антигена тканевого фактора на культивируемых человеческих капиллярных эндотелиальных клетках (human microvascular endothelial cells [HMEC-1]) и культуре человеческих эндотелиальных клеток пупочной вены (human umbilical vein endothelial cells [HUVEC]), индуцированная липополисахаридом *Escherichia coli*, значительно ($p=0,014$) варьировала при использовании фрагмина в дозе 1,0 антиХа МЕ/мл ($87\pm 6\%$ ингибирования по отношению к контролю), по сравнению с НФГ ($67\pm 8\%$) [34].

Далтепарин натрия является единственным НМГ, утвержденным для лечения ДВС по рекомендации Консенсуса Экспертов по лечению ДВС в Японии (2009) [37].

Открытыми остаются вопросы о необходимости применения антикоагулянтов при геморрагических проявлениях ДВС. Британское руководство по диагностике и лечению ДВС (2009) рекомендует назначение гепаринов в профилактических дозах всем пациентам с риском тромбоэмболических осложнений, при отсутствии противопоказаний, а в лечебных дозах только при тромботических проявлениях ДВС: артериальная или венозная тромбоэмболия, тяжелая молниеносная пурпура, акральная ишемия, инфаркты кожных покровов [22]. В то же время Консенсус Экспертов по лечению ДВС в Японии (2009) отмечает клиническую пользу от применения далтепарина как при тромботических (рекомендации B1), так и при умеренных геморрагических проявлениях ДВС (рекомендации B2) [37]. При необходимости применения далтепарина у пациентов с ДВС и риском геморрагических осложнений рекомендуется способ введения путем постоянного внутривенного титрования в дозе 50–75 МЕ/кг/сут [6, 37]. Это укорачивает период полувыведения далтепарина до 2 ч, делает антикоагулянтное действие более управляемым и улучшает биодоступность. Именно значительное снижение биодоступности и анти-Ха при подкожном введении энноксапарина и надропарина у пациентов в критическом состоянии [13, 23, 28] поднимает вопрос о целесообразности внутривенного постоянного введения НМГ.

Суточное внутривенное введение требует разведения НМГ и сохранения его активности в разведенном состоянии как минимум 1 сут. В двух исследованиях была подтверждена полная сохранность антиХа активности фрагмина при разведении 1:10 изотоническим раствором натрия хлорида на протяжении 30 дней независимо от температуры хранения [15, 19].

Снижение количества тромбоцитов является одним из типичных лабораторных проявлений ДВС, и степень снижения коррелирует с тяжестью состояния [21–24]. В случае тромбоцитопении (тромбоциты менее $50 \times 10^9/\text{л}$) введение далтепарина надо прекратить до тех пор, пока число тромбоцитов не достигнет более $50 \times 10^9/\text{л}$. При уровне тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ доза должна быть снижена в зависимости от массы пациента (в среднем на 17–33%). При показателе более $100 \times 10^9/\text{л}$ НМГ вводится в полной дозе.

Далтепарин из-за отсутствия аккумуляции в дозе 75 МЕ/кг/сут может применяться у пациентов с любой степенью снижения клубочковой фильтрации и в дозе 200 МЕ/кг/сут при скорости клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин [30, 31, 32].

Выводы:

1. Нарушения коагуляции при сепсисе представляют собой сочетание активации коагуляционного каскада и угнетения фибринолиза. ДВС при сепсисе является коагуляция-доминирующим процессом, закономерно сопровождается нарушением микроциркуляции, тяжелой тканевой гипоксией, клеточной дисфункцией и развитием СПОН.

2. У больных с сепсисом при отсутствии кровотечения или запланированной инвазивной процедуры не рекомендуется рутинное применение СЗП для коррекции сдвигов коагуляционных показателей.

3. При использовании гепарина в комплексной интенсивной терапии ДВС-синдрома у септических больных необходимо отдавать предпочтение НМГ (фрагмин). При тромбоцитопении и/или тромбоцитопатии, тяжелой коагулопатии использование гепаринов ограничивают.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. // Вестн. гематол. – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 5–14.
3. Воробьева Н.А. ДВС-синдром – что нового в старой проблеме? – Архангельск, 2006. – 180 с.
4. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 139 с.
5. Дмитриев В.В. Практическая коагулология / В.В. Дмитриев. – Минск: Белорусская наука, 2004. – 544 с.
6. Дмитриев В.В. и др. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 89–92.
7. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. – Тверь: Трида, 2005. – 227 с.
8. Кирсанова А.К. // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 72 – 75.
9. Петриков С.С. // Вестн. интенс. тер. – 2007. – № 1. – С. 95–96.
10. Шиффман Ф.Дж. Патология физиологии крови: пер. с англ. – СПб.: Нев. диалект, 2001. – 446 с.
11. Brown G. // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7. – P. 117–118.
12. Dempfle C.E. // J. Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 213–224.
13. Dorffler-Melly J., de Jonge E., Pont A.C. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 849–850.
14. Gando S., Iba T., Eguchi Y. et al. // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 625–631.
15. Goldenberg N.A. et al. // Ann Pharmacother. – 2008. – Vol. 42. – P. 511–515.
16. Harada N., Okajima K., Kohmura H., Uchiba M., Tomita T. // Thromb Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 81–87.
17. Hoffmann J.N., Muhlhaber D., Jochum M., Inthorn D. // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1851–1859 (Level 2b).
18. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J. et al. // J. Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 4. – P. 90–97 (Level 2b).
19. Laposata M., Johnson S.M. // Clin Ther. – 2003. – Vol. 25. – P. 1219–1225.
20. Levi M. // J. Tromb. Haemost. – 2003. – Vol. 16. – P. 43–47.
21. Levi M. // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 99–100.
22. Levi M., Toh C.H. et al. // Brit. J. of Haematol. – 2009. – Vol. 145. – P. 24–33.
23. Mayr A.J., Dunser M., Jochberger S. et al. // Thromb. Res. – 2002. – Vol. 105. – P. 201–204.
24. Mizutani A., Okajima K., Uchiba M. et al. // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 3029–3036.
25. Opal S.M. // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7. – P. 23–38.
26. Okabayashi K., Wada H., Ohta S., Shiku H., Nobori T., Maruyama K. // Am. J. Hematol. – 2004. – Vol. 76. – P. 225–229.
27. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P. et al. // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126. – P. 11–28.
28. Priglinger U., Karth D., Geppert A. et al. // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31 (5). – P. 1405–1409.
29. Riewald M. // Crit. Care. – 2003. – Vol. 7. – P. 123–129.
30. Schmid P., Brodmann D. et al. // J. of Thrombosis and Haemost. – 2009. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03556.
31. Shprecher A.R., Cheng-Lai A., Madsen E.M. et al. // Pharmacotherapy. – 2005. – Vol. 25. – P. 817–822.
32. Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Willemin W.A. // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5 (suppl 2):P – T. – 674.
33. Taylor F.B.Jr., Toh G.H., Hoots W.K. et al. // J. Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86. – P. 1327–1330.
34. Vignoli A. et al. // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 207–214.
35. Wada H., Gabazza E.G., Asakura H. et al. // Am. J. Hematol. – 2003. – Vol. 74. – P. 17–22.
36. Wada H. // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 344. – P. 13–21.
37. Wada H. et al. // Thromb. Res. (2009), doi:10.1016/j.thromres.2009.08.017.
38. Wiedermann C.J., Kaneider N. // Blood Coagul. and Fibrinol. – 2006. – Vol. 17. – P. 521–526 (Level 2a).

А.А. Литвин, И.Г. Ушкевич

Мета-анализ эффективности антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита

Гомельская областная клиническая больница,
Гомельский государственный медицинский университет

Оптимизация использования антибактериальных препаратов при тяжелом остром панкреатите – сложная и далекая от разрешения проблема. Выявляемые современными методами визуализации очаги некроза формируются примерно у 15–25% пациентов с острым панкреатитом. В этом случае летальность составляет 12–35% [25, 28, 32]. Ранняя наблюдаемая в первые 2 недели заболевания летальность связана с токсемией и полиорганной недостаточностью, поздняя – с инфицированным панкреонекрозом и осложнениями стерильного некроза. Инфекционные осложнения, в том числе с вовлечением брюшинного пространства (инфицированный панкреонекроз, панкреатогенный абсцесс, инфицированная псевдокиста, флегмона забрюшинной клетчатки) наблюдаются у 16–47% пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП) [5, 6, 22, 31, 37]. Риск инфицирования возрастает при увеличении объема некротической ткани, а раннее развитие инфекции (до 3 недель) увеличивает риск неблагоприятного исхода [26]. Осложнение (инфицирование некротической ткани) наиболее часто развивается в первые 3 недели заболевания: в 1-ю – у 25%, во 2-ю – у 45% и 3-ю – у 60% пациентов. По окончании 5 недель риск инфицирования становится минимальным [9].

Гнойно-септические осложнения панкреонекроза представляют серьезную угрозу для жизни пациента: примерно 80% летальных исходов при ТОП непосредственно обусловлены инфекцией [8, 10, 35]. В связи с большой частотой инфекционных осложнений панкреонекроза и высоким в этом случае риском летального исхода актуален вопрос целесообразности профилактического применения антибиотиков и определение наиболее эффективных режимов антибактериальной профилактики. Исследования, проведенные в 1970-е годы, не выявили существенного влияния на исходы заболевания профилактического назначения антибиотиков [11, 15, 21]. Однако в этих исследованиях были изучены режимы антибактериальной терапии с применением антибактериальных препаратов

узкого спектра, таких как ампициллин или цефалоспорины I поколения, к которым уже в те годы был отмечен серьезный уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов. В более поздних исследованиях была изучена эффективность антибактериальных препаратов широкого спектра действия, назначаемых с целью профилактики инфекционных осложнений и уменьшения летальности при ТОП. Выявлено, что раннее назначение антибиотиков широкого спектра при ТОП достоверно снижает риск развития тяжелого сепсиса,

Таблица 1

Характеристика включенных в мета-анализ РКИ

| Исследование | Вид исследования | Число пациентов | Степень «ослепления» | Препарат, дозировка |
|----------------------------------|------------------|-----------------|----------------------|--|
| Pederzoli et al., 1993 [28] | Мульти-центровое | 74 | Одинарное | Имипенем 0,5 в/в 3 р/день |
| Sainio et al., 1995 [32] | Одно-центровое | 60 | Одинарное | Цефуроским 0,5 в/в 3 р/день |
| Takeda et al., 2001 [36] | Одно-центровое | 254 | Одинарное | Имипенем 1,0 в/в 3 р/день + ингибиторы протеаз (селективное внутриартериальное введение) |
| Nordback et al., 2001 [27] | Одно-центровое | 58 | Одинарное | Имипенем 1,0 в/в 3 р/день |
| Isenmann et al., 2004 [23] | Мульти-центровое | 76 | Двойное | Ципрофлоксацин 0,4 в/в 2 р/день и метронидазол 0,5 в/в 2 р/день |
| Dellinger et al., 2007 [13] | Мульти-центровое | 100 | Двойное | Меропенем 0,5 в/в 3 р/день |
| Rokke et al., 2007 [30] | Мульти-центровое | 73 | Одинарное | Имипенем 0,5 в/в 4 р/день |
| Xue et al., 2009 [40] | Одно-центровое | 56 | Двойное | Имипенем 0,5 в/в 4 р/день |
| Garcia-Barrasa et al., 2009 [16] | Одно-центровое | 41 | Двойное | Ципрофлоксацин 0,4 в/в 2р/день |

Таблица 2

**Результаты мета-анализа
по изучению влияния антибиотикопрофилактики
на частоту развития инфекционных осложнений
тяжелого острого панкреатита**

| РКИ | Группа АБП, число случаев ИПН/ всего | Группа контроля, число случаев ИПН/ всего | ОШ | 95% ДИ |
|---|---|--|-------|---------------|
| Pederzoli et al., 1993 | 5/41 | 10/33 | 0,319 | 0,097 – 1,055 |
| Sainio et al., 1995 | 9/30 | 12/30 | 0,643 | 0,221 – 1,873 |
| Takeda et al., 2001 | 12/156 | 23/98 | 0,272 | 0,128 – 0,576 |
| Nordback et al., 2001 | 1/25 | 6/33 | 0,187 | 0,021 – 1,671 |
| Isenmann et al., 2004 | 7/41 | 5/35 | 1,235 | 0,355 – 4,304 |
| Dellinger et al., 2007 | 9/50 | 6/50 | 1,610 | 0,527 – 4,920 |
| Rokke et al., 2007 | 3/36 | 7/37 | 0,390 | 0,092 – 1,645 |
| Xue et al., 2009 | 8/29 | 10/27 | 0,648 | 0,210 – 2,002 |
| Garcia-Barrasa et al., 2009 | 8/22 | 8/19 | 0,786 | 0,223 – 2,766 |
| Итого | 62/430 | 87/362 | 0,534 | 0,369 – 0,772 |
| Итого (эффект ран- домизации) | 62/430 | 87/362 | 0,560 | 0,354 – 0,886 |
| Тест на гетерогенность: Q – 10,9488, DF – 8; Уровень значимости – P = 0,2046 | | | | |

летальность и длительность лечения больных в стационаре [12, 20, 34].

В одних из последних практических рекомендаций по лечению больных ТОП [39] указывается на целесообразность раннего применения антибиотиков широкого спектра с целью снижения риска развития инфекционных осложнений (категория доказательности А). Несмотря на несомненное значение данных о необходимости раннего профилактического назначения антибиотиков широкого спектра при ТОП, ответ на вопрос о наиболее адекватных режимах антибактериальной терапии остается открытым.

За два последних десятилетия были опубликованы результаты новых рандомизированных клинических испытаний (РКИ), оказавшиеся довольно противоречивыми, что привело к абсолютно разному отношению к профилактическому использованию антибиотиков при ТОП среди практических хирургов [4]. Таким образом, все еще спорно, нужно ли профилактически применять антибиотики для предотвращения инфицированного панкреонекроза и снижения летальности у пациентов с ТОП.

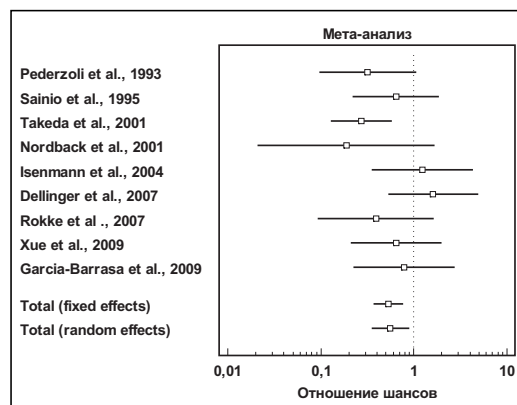


Рис. 1. Изменение отношения шансов (модель случайных эффектов), демонстрирующее снижение частоты инфицированного панкреонекроза при использовании антибиотикопрофилактики

Цель настоящего мета-анализа – оценка эффективности антибиотикопрофилактики (АБП) для снижения частоты инфекционных осложнений панкреонекроза и летальности при тяжелом остром панкреатите.

Материалы и методы

Стратегия поиска и критерии включения исследований в мета-анализ. По электронной базе данных MEDLINE за 1993–2009 гг. по рандомизированным клиническим исследованиям, благодаря доступу к полнотекстовым вариантам статей по системе HINARI, предоставленной Гомельским государственным медицинским университетом, а также при помощи зарубежных коллег, был проведен поиск по следующим ключевым словам: «prophylactic antibiotic», «severe acute pancreatitis», «randomized controlled trial».

Критерии отбора исследований: 1) дизайн исследования: рандомизированные контролируемые испытания; 2) изучаемая популяция: пациенты с тяжёлым острым панкреатитом; 3) группа изучения: пациенты, которым назначалось профилактическое использование парентеральных антибактериальных препаратов; 4) группа сравнения: плацебо или отсутствие антибактериальной профилактики; 5) оценка результатов: частота инфицированного панкреонекроза и летальность. Все отобранные работы оценивались по шкале Джагада, которая является стандартизованным инструментом, характеризующим достоверность исследования [24].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ MedCalc, Version 9.2.0.1 (Бельгия), Review Manager (RevMan) Version 5.0 (Дания). Эти пакеты программ позволяют после введения данных отдельных исследований выполнять весь спектр вычислений, необходимых для мета-анализа. С их помощью вычисляли отношение шансов (ОШ) частоты инфицированного панкреонекроза и уровня летальности при использовании антибиотикопрофилактики для каждого отдельного исследования и кумулятивное ОШ с помощью моделей фиксированных (метод Мантеля–Хэнзеля) и случайных (метод Дерсимонья–Лэрда) эффектов [14]. Гомогенность эффекта оценивали с помощью χ^2 , а также критерия I^2 . Последний отражает степень влияния гетерогенности данных на результат мета-анализа, представляя собой процентное выражение вариабельности в оценке эффекта, обусловленной гетерогенностью данных, а не случайностью [19]. В случае большой гетерогенности данных

Таблица 3

Результаты мета-анализа по изучению влияния антибиотикопрофилактики на уровень летальности при тяжелом остром панкреатите

| РКИ | Группа АБП, число летальных исходов/ всего | Группа контроля, число летальных исходов /всего | ОШ | 95% ДИ |
|---|--|---|-------|----------------|
| Pederzoli et al., 1993 | 3/41 | 4/33 | 0,572 | 0,119 – 2,760 |
| Sainio et al., 1995 | 1/30 | 7/30 | 0,113 | 0,013 – 0,988 |
| Takeda et al., 2001 | 19/156 | 23/98 | 0,452 | 0,231 – 0,884 |
| Nordback et al., 2001 | 2/25 | 5/33 | 0,487 | 0,086 – 2,747 |
| Isenmann et al., 2004 | 3/41 | 4/35 | 0,612 | 0,127 – 2,942 |
| Dellinger et al., 2007 | 10/50 | 9/50 | 1,139 | 0,419 – 3,097 |
| Rokke et al., 2007 | 3/36 | 4/37 | 0,750 | 0,156 – 3,615 |
| Xue et al., 2009 | 3/29 | 4/27 | 0,663 | 0,134 – 3,282 |
| Garcia-Barrasa et al., 2009 | 4/22 | 2/19 | 1,889 | 0,305 – 11,684 |
| Итого | 48/430 | 62/362 | 0,591 | 0,393 – 0,889 |
| Итого (эффект рандомизации) | 48/430 | 62/362 | 0,605 | 0,398 – 0,921 |
| Тест на гетерогенность: Q – 6,2223; DF – 8; уровень значимости – P = 0,6223 | | | | |

пользовались моделью случайных эффектов, если данные были однородны – фиксированных эффектов [2].

Результаты и обсуждение

При анализе литературы было найдено 362 публикации, из которых, согласно описанным выше критериям, отобрано 9 исследований (табл. 1).

Влияние антибиотикопрофилактики на частоту развития инфицированного панкреонекроза. В общей сложности 792 пациента были включены в 9 РКИ, сравнивающих эффективность антибиотикопрофилактики в предотвращении развития инфицированного панкреонекроза (табл. 2, рис. 1). В целом у 149 пациентов развился инфицированный панкреонекроз: у 62 – в группе, получавшей профилактически антибиотики, у 87 – в контрольной группе. Антибиотикопрофилактика привела к статистически значимому уменьшению частоты развития инфицированного панкреонекроза (ОШ 0,56, 95% ДИ 0,354–0,886, $p < 0,05$).

Влияние антибиотикопрофилактики на снижение летальности

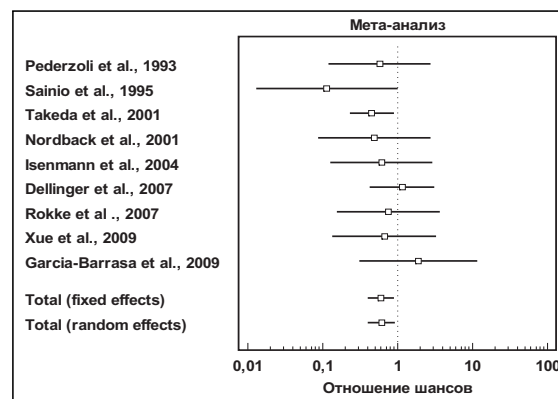


Рис. 2. Изменение отношения шансов, демонстрирующее снижение летальности от инфицированного панкреонекроза при использовании антибиотикопрофилактики

сти от инфицированного панкреонекроза. В 9 исследованиях, в которых сравнивалось влияние АБП на снижение летальности, приняли участие 792 пациента (табл. 3, рис. 2). Всего умерло 110 пациентов: 48 получающих антибиотики и 62 пациента из контрольной группы. Использование антибиотикопрофилактики привело к статистически значимому снижению летальности при тяжелом остром панкреатите (ОШ 0,61, 95% ДИ 0,398–0,921, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенный нами анализ показал статистически значимое снижение частоты развития инфекционных осложнений ТОП при использовании антибиотикопрофилактики (среди получавших антибиотики инфицированный панкреонекроз развился в 14,4% случаев, в контрольной группе – 24%, ОШ 0,56 (95% ДИ 0,35–0,89) $p < 0,05$). Снижение летальности при использовании антибиотиков оказалось также статистически значимым (11,2% против 17,1% в контрольной группе, ОШ 0,61 (95% ДИ 0,39–0,92) $p < 0,05$). В целом мета-анализ продемонстрировал, что АБП статистически значимо снижает частоту развития инфицированного панкреонекроза и летальность при тяжелом остром панкреатите.

Результаты проведенного мета-анализа в целом соответствуют исследованиям R. Golub et al., V.K. Sharma и C.W. Howden, S. Henrich et al., E. Villatoro et al., которые также выявили, что профилактическое использование антибиотиков приводит к статистически значимому снижению частоты развития инфекционных осложнений ТОП и летальности. Однако R. Golub et al. включали в мета-анализ РКИ с пероральным, парентеральным использованием антибиотиков, а также более ранние исследования с использованием ампициллина [17]. Мета-анализ V.K. Sharma и C.W. Howden включал только 3 РКИ с 160 пациентами [34]. S. Heinrich et al. включили в мета-анализ РКИ, анализирующее эффективность АБП в сочетании с селективной деконтаминацией кишечника при ТОП [18]. E. Villatoro et al. не включили последние РКИ, так как они не были еще опубликованы [38]. Некоторые РКИ, включенные в предшествующие мета-анализы, имели методологические ограничения в виде неадекватного «ослепления».

Проведенный нами мета-анализ также имеет некоторые недостатки. Во-первых, из-за отсутствия соответствующей информации в изученных РКИ мы не смогли провести анализ в подгруппах в соответствии с возрастом пациентов с ТОП и этиологией

острого панкреатита. Во-вторых, ввиду отсутствия данных о начале антибиотикопрофилактики по отношению ко времени начала заболевания анализ эффективности АБП также был затруднен. Эти объективные ограничения проведенного мета-анализа не позволяют делать окончательные выводы об эффективности использования антибиотиков в разных фазах тяжелого острого панкреатита и в различных категориях пациентов. Для преодоления указанных методологических ограничений РКИ, рассмотренных нами в рамках данного мета-анализа, важна более детальная информация о частоте инфекционных осложнений ТОП и летальности от инфицированного панкреонекроза в различных возрастных и этиологических группах, с учетом времени начала курса АБП по отношению к манифестации заболевания.

Кроме того, выполненный мета-анализ может иметь ограниченное применение в связи с тем, что по ряду причин антибактериальные препараты с оптимальными спектральными для панкреатической инфекции характеристиками и достаточным уровнем проникновения в ткань поджелудочной железы или желчь (фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины III и IV поколений) практические хирурги наиболее часто продолжают применять в качестве препаратов резерва, а не в начале заболевания [3].

Таким образом, на сегодняшний день проведено недостаточно большое количество РКИ по антибиотикопрофилактике ТОП, причем все они включали небольшое число пациентов. В наш мета-анализ вошли 792 пациента из 9 РКИ. Причем третью часть этих пациентов составили больные ТОП из РКИ K. Takeda et al. [36], в котором с целью профилактики инфекционных осложнений панкреонекроза проводилось селективное внутриартериальное введение имипенема в сочетании с ингибиторами протеаз. В настоящее время сформировалось мнение, что чем более правильно построено РКИ, тем меньше разница результатов при назначении антибиотиков или плацебо.

В литературе имеются сообщения о побочных эффектах антибактериальной профилактики при панкреонекрозе. В исследовании H.G. Beger et al., проведенном в 1986 г. (до внедрения в практику антибиотикопрофилактики), большинство выделенных микроорганизмов при инфицированном панкреонекрозе относились к группе кишечных возбудителей (*Escherichia coli* и *Bacteroides spp.*) [7]. По данным более позднего исследования, в котором сравнивались перфлораксин и имипенем у пациентов с панкреонекрозом, результаты микробиологического анализа показали, что преобладающими возбудителями были метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и *Candida spp* [8, 29]. Такая эволюция возбудителей является важным доказательством, что инфицирование грибами и резистентными возбудителями связана с антибактериальной профилактикой и приводит к значительному увеличению летальности. Очевидно, что необходимо дополнительное изучение вероятных нежелательных эффектов широкого профилактического применения антибиотиков при остром панкреатите [33, 34].

Распространение резистентных к большинству применяющихся антибактериальных препаратов нозокомиальных штаммов грамотрицательных и грамположительных возбудителей, приводящее к высокой летальности и значительному увеличению затрат на лечение гнойно-септических осложнений острого панкреатита, представляет серьезную проблему. В последние годы при необ-

ходимости длительной АБП шире начали использоваться «защищенные» цефалоспорины, представляющие собой комбинацию цефоперазона с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом. Принимая во внимание широкий антимикробный спектр цефоперазона/ сульбактама, его применение для профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза вполне обоснованно [1].

Таким образом, данный мета-анализ показал, что профилактическое использование антибиотиков у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в целом приводит к статистически значимому снижению частоты инфекционных осложнений и летальности при панкреонекрозе. Однако настоящий мета-анализ оценивает эффективность только «панкреатотропных» антибактериальных препаратов, использование которых в ранней фазе развития тяжелого острого панкреатита зачастую ограничено. Не все исследования, показавшие явное преимущество антибиотикопрофилактики при панкреонекрозе, были построены методологически правильно. Кроме того, необходимо дополнительное изучение вероятных нежелательных эффектов широкого профилактического применения антибиотиков при остром панкреатите, анализ эффективности новой генерации бета-лактамов антибактериальных препаратов в рандомизированных контролируемых испытаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин Д.В., Козлов Р.С. // Фарматека. — 2006. — № 4 (119). — С. 7–10.
2. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2 — № 7. — online.
4. Яковлев С.В. // Анналы хирургической гепатологии. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 29–33.
5. Banks P.A., Freeman M.L. // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N. 10. — P. 2379–2400.
6. Baron T.H., Morgan D.E. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N. 18. — P. 1412–1417.
7. Beger H.G., Bittner R., Block S. et al. // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 91. — P. 433–438.
8. Beger K.G., Rau B., Mayer J., Pralle U. // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21. — P. 130–135.
9. Besselink M.G., van Santvoort H.C., Buskens E., Gooszen H.G. // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 244, N. 4. — P. 637–639.
10. Cicalese L., Sahai A., Sileri P. et al. // Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P. 1127–1132.
11. Craig R.M., Dordal E., Myles L. // Ann. Int. Med. — 1975. — Vol. 83. — P. 831–832.
12. Delcenserie R., Yzet T., Ducrois J.P. // Pancreas. — 1996. — Vol. 13, N. 2. — P. 198–201.
13. Dellinger E.P., Tellado J.M., Soto N.E. et al. // Ann. Surg. — 2007. — Vol. 245. — P. 674–683.
14. DerSimonian R., Laird N. // Control Clin. Trials. — 1986. — Vol. 7, N. 3. — P. 177–188.
15. Finch W.T., Sawyres J.L., Schenker S. // Ann. Surg. — 1976. — Vol. 183. — P. 667–671.
16. Garcia-Barrasa A., Borobia F.G., Pallares R. et al. // J. Gastrointest. Surg. — 2009. — Vol. 13. — P. 768–774.
17. Golub R., Siddiqi F., Pohl D. // J. Gastrointest. Surg. — 1998. — Vol. 2. — P. 496–503.
18. Heinrich S., Schafer M., Rousson V. et al. // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 243. — P. 154–168.
19. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. // BMJ. — 2003. — Vol. 327, N. 7414. — P. 557–660.
20. Howard T.J., Temple M.B. // J. Am. Coll. Surg. — 2002. — Vol. 195, N. 6. — P. 759–767.
21. Howes R., Zuidema G.D., Cameron J. // J. Surg. Res. — 1975. — Vol. 18. — P. 197–200.
22. Isenmann R., Beger H.G. // Best Practice Research. — 1999. — Vol. 13, N. 2. — P. 291–301.
23. Isenmann R., Runzi M., Kron M. et al. // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 997–1004.
24. Jagad A.R. // Control Clin. Trials. — 1996. — Vol. 17, N. 1. — P. 1–12.
25. Luiten E.J., Hop W.C., Lange J.F., Bruining H.A. // Ann. Surg. — 1995. — Vol. 222, N. 1. — P. 57–65.
26. Lumsden A., Bradley E.L. III. // Surg. Gynecol. Obstet. — 1990. — Vol. 170, N. 5. — P. 459–467.

27. Nordback I., Sand J., Saaristo R. et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2001. – Vol. 5. – P. 113–118.
28. Pederzoli P., Bassi C., Vesentini S. et al. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1993. – Vol. 176. – P. 480–483.
29. Rau B., Uhl W., Buchler M.W., Beger H.G. // World J. Surg. – 1997. – Vol. 21. – P. 155–161.
30. Rokke O., Harbitz T.B., Liljedal J. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42. – P. 771–776.
31. Runzi M., Lauer P., Buchler M.W. et al. // Zeitschr. Gastroenterolog. – 2000. – Vol. 38, N. 7. – P. 571–581.
32. Sainio V., Kempainen E., Puolakkainen P. et al. // Lancet. – 1995. – Vol. 346. – P. 663–667.
33. Shanmugam N., Isenmann R., Barkin J.S., Beger H.G. // Pancreas. – 2003. – Vol. 27, N. 2. – P. 133–138.
34. Sharma V.K., Howden C.W. // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, N. 1. – P. 28–31.
35. Steinberg W., Tenner S. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1198–1210.
36. Takeda K., Matsuno S., Ogawa M. et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2001. – Vol. 8. – P. 216–220.
37. Uhl W., Isenmann R., Buchler M.W. // New horizons. – 1998. – Vol. 6, suppl. 2. – S. 72–79.
38. Villatoro E., Bassi C., Larvin M. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 4. – CD002941.
39. Waldemar U., Warshaw A., Imrie C. et al. // Pancreatology. – 2002. – Vol. 2. – P. 565–573.
40. Xue P., Zhang Z.D., Yang X.N. et al. // J. Gastroenterol. Hepatolog. – 2009. – Vol. 24. – P. 736–742.

Спа-капсула Dermalife SPA Oceana™

SYBARITIC
Global Aesthetic Solutions

Капсула Spa Oceana™ –

для настоящих ценителей совершенных СПА-процедур!



Технические характеристики:

Вес: 177 кг
Высота в закрытом состоянии: 125 см
Высота в открытом состоянии: 232 см
Длина: 230 см
Ширина: 90 см
Мощность: 220 V, 25 A
Подвод воды: 1/2"
Рекомендованное давление: 2–3 bar
Подключение к канализации:
труба 40 мм

Эта мультисенсорная капсула серии Dermalife™ оборудована вместительной ванной для процедур гидротерапии и полным набором необходимых функций для СПА-процедур. Многие технологии запатентованы.

Все функции СПА-капсулы управляются микро-компьютером с цветным ЖК-монитором, встроенным в верхнюю крышку комплекса. В памяти микро-компьютера – 10 предустановленных программ для управления капсулой, 4 программы для управления гидромассажной ванной и 1 дополнительная ячейка памяти для создания собственных программ. Функции гидромассажной ванны контролируются с отдельного пульта на корпусе ванны. Каждый из параметров процедуры может быть скорректирован вручную в любой момент процедуры.

Гидромассажная ванна:

Емкость гидромассажной ванны комплекса составляет 200 литров. Она имеет анатомическую форму, оснащена 20 форсунками для проведения подводного общего жемчужного или зонального гидромассажа, системой хромотерапии, автоматической системой дезинфекции.

Оздоровительный эффект процедур в гидромассажной ванне основан на расслаблении мышц в теплой воде. Действие может быть усилено ароматами, релаксирующей хромотерапией, мягким жемчужным гидромассажем. Интенсивный автоматический и зональный массаж, наоборот, способствует тонизации организма.



ЮПОКОМ • УИРОСОМ

Эксклюзивный представитель в Беларуси: УП «ЮПОКОМ»
220018, г. Минск, ул. Якубовского, 70, тел.: (+375-17) 258-85-24, факс: 258-64-89
e-mail: info@yupocom.by, www.yupocom.by

А.А. Кралько

Правовая ответственность медицинских работников

Департамент исполнения наказаний МВД Республики Беларусь

В настоящее время ответственность медицинских работников является одной из острых проблем. С каждым годом растет число уголовных и гражданских процессов, участниками которых являются врачи. Вместе с тем при рассмотрении «врачебных дел» у судей нередко возникают затруднения для правильной оценки действий медицинских работников, так как следует учитывать особенности медицинской практики, степень развития медицинской науки и другие факторы. Кроме того, большинство врачей слабо знакомы с основами юридической ответственности, знание которых позволило бы им предотвращать многие правонарушения.

Все виды ответственности базируются на правилах общественного поведения. Нарушение определенных норм приводит к возникновению ответственности, в то время как другие нормы регулируют ее действие. Существующие нормы можно разделить на моральные (государством не регулируются), юридические (регулируются только государством) и смешанные (регулируются как государством, так и общественным мнением). Юридическая ответственность — одна из форм социальной ответственности. Сущность социальной ответственности состоит в обязанности индивида выполнять требования, предъявляемые к нему обществом, государством, людьми. Кроме юридической в обществе действуют и иные формы социальной ответственности: моральная, политическая, организационная, общественная, партийная. Организационная и политическая ответственности знают такие формы, как отчет, отставка, моральная — осуждение общественным мнением, партийная — исключение из партии и т. п. В совокупности все эти виды и предназначаются для обеспечения упорядоченности, стабильности общественных отношений в различных сферах жизнедеятельности общества, в том числе и в сфере охраны здоровья.

Юридическая ответственность — это установленные законом меры воздействия на правонарушителя, содержащие неблагоприятные для него последствия, применяемые государственными органами в порядке, установленном государством.

Следует признать, что практически любая ошибка медицинского работника, приведшая к причинению вреда человеку, осуждается обществом. Даже в древних источниках мы находим упоминание об ответственности врача за ненадлежащее врачевание. Яркий пример этому — Законы Хаммурапи (2250 г. до н. э.) по которым врач, причинивший смерть свободному человеку, наказывался отсечением пальцев. Законы Шумерского царства, относящиеся к 2050 г. до н. э. предписывают взимание определенных денежных сумм за нанесение телесного ущерба

одним человеком другому с помощью какого-либо инструмента. В древнем Египте и Древнем Китае для защиты населения от произвола медиков были установлены довольно высокие для того времени стандарты ведения медицинской практики, нарушение которых преследовалось законом [5].

Сегодня трудно судить, какова была практика применения таких нормативных актов. Но независимо от реального или превентивного действия этих норм, бесспорно одно — законы уже тогда устанавливали ответственность врача за неудачный исход медицинского вмешательства.

Юридическая ответственность, являясь одной из форм социальной ответственности, в то же время по целому спектру признаков отличается от всех других видов:

- она всегда оценивает прошлое: это ответственность за действие (бездействие), которое уже имело место, произошло, то есть юридическая ответственность — ответственность ретроспективная. Этим юридическая ответственность отличается от организационной, политической и других видов ответственности, обращенных в будущее (например, в постановлении какой-либо общественной организации определяется, что «товарищ К. отвечает за проведение мероприятия». Здесь налицо либо организационная, либо политическая ответственность и речь идет об ответственности товарища К. в будущем, если это мероприятие будет сорвано);

- юридическая ответственность устанавливается за нарушение правовых требований, а не за их выполнение. Весьма часто можно встретить штампы, когда «прописывают» в законопроектах ответственность за соблюдение правовых положений: за достоверную информацию (а надо за недостоверную), за выполнение договорных обязательств (а надо за нарушение и т. п.);

- связь юридической ответственности с государством: только государство устанавливает меры этой ответственности, и только органы государства их осуществляют в порядке, который также устанавливается государством;

- юридическая ответственность сочетается с государственным осуждением, порицанием поведения правонарушителя. Именно государственное осуждение помогает вызвать такие чувства, которые могут оказать существенное воспитательное воздействие на лиц, допустивших противоправное деяние. Например, помещение больного в психиатрическую больницу, или таможенный досмотр лиц, пересекающих границы государств, или изъятие имущества его собственником у добросовестного приобретателя не сопровождаются осуждением, порицанием этих лиц, хотя и носят не совсем благоприятный для них характер.

Юридическая ответственность характеризуется следующими признаками:

- 1) опирается на государственное принуждение, на особый аппарат; это конкретная форма реализации санкций, предусмотренных нормами права;
- 2) наступает за совершение правонарушения, связана с общественным осуждением;
- 3) выражается в определенных отрицательных последствиях для правонарушителя личного, имущественного, организационно-физического характера;
- 4) воплощается в процессуальной форме.

Указанные признаки юридической ответственности являются обязательными: отсутствие хотя бы одного из них свидетельствует об отсутствии юридической ответственности и позволяет ограничивать ее от других правовых и неправовых категорий.

Таким образом, юридическая ответственность представляет собой возникшее из правонарушений правовое отношение между государством в лице его специальных органов и правонарушителем, на которого возлагается обязанность претерпевать соответствующие лишения и неблагоприятные последствия за совершенное правонарушение, за нарушение требований, которые содержатся в нормах права.

Основанием возникновения юридической ответственности медицинских работников и организаций является правонарушение, выражающееся в неисполнении, ненадлежащем исполнении своих обязанностей по профилактике, диагностике, лечению заболеваний лиц, обратившихся за медицинской помощью. М.Ю. Федорова указывает, что «обязанности медицинских учреждений и работников корреспондируют правам пациента, поэтому можно говорить, что основанием ответственности является нарушение прав пациента» [9]. Нарушения таких прав могут носить разнообразный характер, в связи с этим предпринимаются попытки классифицировать нарушения прав пациента по видам, например: нарушения права на доступную медицинскую помощь; нарушения права на качественную квалифицированную медицинскую помощь; нарушение права пациента на самоопределение, т. е. оказание медицинской помощи без согласия гражданина (кроме случаев, указанных в законе) либо без надлежащего его оформления, а также нарушение права пациента на отказ от медицинской помощи; нарушение информационных прав пациента; нарушение права пациента на достоинство, например, неприменение обезболивания, неуважительное отношение к больному и т. д. [9].

Понятие «правонарушение» состоит из совокупности признаков, раскрывающих социальную природу и юридическую форму определенного рода деяний. Выделяют четыре условия, которые делают возможным привлечение лица к юридической ответственности:

1. Противоправное поведение (действие или бездействие) лица. Правонарушение – такое поведение людей, которое выражается в *действии или бездействии*. Не могут быть правонарушениями мысли, чувства и желания человека, его интеллектуальная деятельность, если они не воплотились в определенных поступках и не регулируются правом. Бездействие является правонарушением, если человек должен был совершить определенные действия, предусмотренные нормой права, но не совершил (например, не оказал помощь пострадавшему). Право-

нарушение – такое поведение человека, которое *противоречит нормам права*, то есть, направлено против тех общественных отношений, которые регулируются и охраняются этими нормами (этот признак получил название противоправности). То есть оно направлено против интересов других лиц, находящихся под защитой закона, но не все интересы человека охраняются законом, поэтому их нарушение не противоправно (конкуренция, самооборона).

2. Наличие вредных последствий. Вред – неперенный признак каждого правонарушения. Характер вреда может различаться по объекту, размеру и другим признакам, но правонарушение всегда имеет социальный вред. Он может иметь материальный или моральный характер, быть измеримым или нет, более или менее значительным, ощущаемым отдельным человеком, коллективом и обществом в целом. Правонарушения различны по степени вредности и поэтому различны по степени общественной опасности. Именно по этому критерию и происходит разделение правонарушений на преступления и проступки. Преступление характеризует большая степень общественной опасности, что не исключает, однако, наличие отдельных административных, трудовых, гражданских проступков весьма высокой степени общественной опасности.

3. Причинная связь между противоправным поведением и вредным результатом, т. е. такая связь между ними, в силу которой деяние с необходимостью порождает вред. Именно на выяснение причинной связи направлены действия, допустим, следователя, устанавливающего, предшествовало ли по времени то или иное поведение наступившему результату или нет. В медико-правовой практике наибольшую сложность вызывает проблема множественности причин, приведших к неблагоприятному результату. «Если неблагоприятный исход лечения вызван взаимодействием многих причин, необходимо определить, какие обстоятельства стали причинами вредоносного результата и какое значение имело каждое из этих обстоятельств. Если следствием ненадлежащего врачевания стала смерть пациента или повреждение его здоровья, важное значение имеет заключение судебно-медицинской экспертизы, которое суд оценивает в совокупности с другими доказательствами. Если вред причинен несколькими субъектами (например, когда больной был сначала госпитализирован в одно больничное учреждение, а затем переведен в другое и в действиях обоих учреждений имела место противоправность) и причинная связь развивалась последовательно, может иметь место долевая (а в случаях, предусмотренных законом, солидарная) ответственность» [9].

4. Вина причинителя вреда. *Винность* деяния, как признак правонарушения, есть сознательное, ответственное отношение человека к своим поступкам и окружающей действительности. Причем противоправное поведение лица при обстоятельствах, лишающих его выбора иного варианта поведения (самозащита), не является правонарушением. Противоправный поступок становится правонарушением, если есть вина. *Вина* – это психическое отношение лица к совершенному им общественно-опасному деянию, предусмотренному нормативно-правовыми актами, и его общественно опасным последствиям. Элементами вины являются сознание и воля, которые образуют ее содержание. Значит, вина характеризуется двумя компонентами: интеллектуальным и волевым. Различные сочетания интеллектуального и

Таблица 1

Формы вины в уголовном праве

| Характеристика | Умысел | | Неосторожность | |
|---|------------------------------------|---|--|--|
| | прямой | косвенный | легкомыслие | небрежность |
| Осознание лицом общественной опасности деяния | осознавало | осознавало | осознавало | не осознавало |
| Отношение лица к общественно-опасным последствиям | предвидело и желало их наступления | предвидело, не желало, но допускало их или относилось к ним безразлично | предвидело, но рассчитывало на их предотвращение | не предвидело, но должно было и могло предвидеть |

волевого элементов, предусмотренные законом, образуют две формы вины – *умысел* и *неосторожность*. Различие в интенсивности и определенности интеллектуальных и волевых процессов, протекающих в психике субъекта преступления, лежит в основе деления вины на формы, а в пределах одной и той же формы – на виды. Вина реально существует только в определенных законодателем формах и видах, вне их вины быть не может.

Уголовное законодательство рассматривает деление умысла на прямой и косвенный. Преступление признается совершенным *с прямым умыслом*, если лицо сознавало общественную опасность своих действий (бездействия), предвидело возможность или неизбежность наступления общественно опасных последствий и желало их наступления.

Преступление признается совершенным *с косвенным умыслом*, если лицо осознавало общественную опасность своих действий (бездействия), предвидело возможность наступления общественно опасных последствий, не желало, но сознательно допускало эти последствия либо относилось к ним безразлично.

Неосторожность – при совершении деяния индивид предвидел наступление общественно опасных последствий, но надеялся на их предотвращение, либо не предвидел, но мог и должен был предвидеть. Деяния, совершенные по неосторожности, делятся в уголовном праве на совершенные по легкомыслию и по небрежности.

Преступление признается совершенным *по легкомыслию*, если лицо предвидело возможность наступления общественно опасных последствий своих действий (бездействия), но без достаточных к тому оснований самонадеянно рассчитывало на предотвращение этих последствий.

Преступление признается совершенным *по небрежности*, если лицо не предвидело возможности наступления общественно опасных последствий своих действий (бездействия), хотя при необходимой внимательности и предусмотрительности должно было и могло предвидеть эти последствия (табл. 1).

В случаях, установленных законом, предусмотрена ответственность независимо от вины. Это касается гражданско-правовой ответственности за вред, причиненный источником повышенной опасности, к которым можно отнести некоторые объекты, используемые в процессе оказания медицинской помощи: рентгеновские установки, радоновые ванны, лазерные аппараты, ядовитые, наркотические, сильнодействующие лекарственные

препараты, взрыво- и огнеопасные вещества и т. д.

В юридической науке создана система признаков правонарушения, позволяющая зафиксировать его как юридический факт. Эта система признаков называется составом правонарушения и включает объект, субъект правонарушения, объективную и субъективную стороны правонарушения. Наличие всех четырех компонентов состава правонарушения необходимо и достаточно для применения юридической ответственности.

Объектом правонарушения считаются явления окружающего мира, на которые

направлено противоправное деяние. Об объекте конкретного правонарушения можно говорить предметно: объектом посягательства являются жизнь человека, его здоровье, имущество гражданина, организации, атмосфера, загрязняемая правонарушителем, лес, им уничтожаемый, и т. п. Наиболее общим объектом правонарушения является правопорядок.

Субъектом правонарушения признается лицо, совершившее виновное противоправное деяние. Им может быть индивид или организация. Важно, чтобы они обладали всеми необходимыми для субъекта права качествами (правоспособностью, дееспособностью, деликтоспособностью).

Правоспособность – это обусловленная правом способность лица иметь субъективные юридические права и обязанности, то есть быть участником правоотношения. Таким образом, может быть достаточно одной правоспособности, чтобы выступить стороной в правоотношении. Так, общая гражданская правоспособность индивида возникает в момент его рождения, и участником гражданско-правового отношения (например, правоотношения наследования) может быть младенец.

Дееспособность – это обусловленная правом способность своими собственными действиями (бездействием) приобретать субъективные юридические права и обязанности, осуществлять и прекращать их.

Разновидностью дееспособности является **деликтоспособность**, которая представляет собой способность лица нести юридическую ответственность (исполнять соответствующие юридические обязанности) за совершенные правонарушения (деликты).

Объективная сторона правонарушения – внешнее проявление противоправного деяния, его общественно вредные последствия. Именно по такому проявлению можно судить о том, что произошло, где, когда и какой вред причинен. Объективная сторона правонарушения – очень сложный элемент состава правонарушения, требующий для его установления много сил и внимания суда или другого правоприменительного органа. Элементами объективной стороны правонарушения являются:

- деяние (действие или бездействие);
- противоправность, т. е. противоречие его предписаниям правовых норм;
- вред, причиненный деянием, т. е. неблагоприятные и потому нежелательные последствия, наступающие в результате правонарушения (утрата здоровья, имущества, умаление чести

Таблица 2

Виды юридической ответственности медицинских работников

| Виды юридической ответственности | Уголовная | Административная | Гражданско-правовая | Дисциплинарная | Материальная |
|----------------------------------|---|--|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Правовое нарушение | Преступление | Административный проступок | Гражданско-правовой акт | Дисциплинарный проступок | Материальный ущерб |
| Субъект привлечения | Суд | Административные органы | Суд | Администрация предприятия | Администрация предприятия, суд |
| Форма | Лишение свободы, ограничение свободы, арест и др. | Штраф, лишение права, административный арест и др. | Пеня, возмещение вреда | Замечание, выговор, увольнение | Денежное взыскание |
| Юридический порядок | УПК | КоАП | ГПК | ТК | ТК |
| Правоприменительный акт | Приговор | Постановление | Решение | Приказ | Приказ, решение |

и достоинства, уменьшение доходов государства и др.);

г) причинная связь между деянием и наступившим вредом, т. е. такая связь между ними, в силу которой деяние с необходимостью порождает вред;

д) место, время, способ, обстановка совершения деяния.

Субъективная сторона. Ее составляют вина, мотив, цель.

Под **мотивом** совершенного деяния понимаются осознанные побудительные причины поступка, под **целью** – результат, которого хочет достичь человек, совершающий правонарушение. Эти элементы сознания и представляют субъективную сторону правонарушения, дающую возможность охватить все психологические характеристики деяния.

Любое противоправное деяние, как уже отмечалось, влечет за собой юридическую ответственность. Однако из этого общего правила имеются исключения, связанные с особенностями криминогенных общественных отношений, когда законодательством специально оговариваются такие обстоятельства, при наступлении которых ответственность исключается. Их характеристика приведена ниже.

Невменяемость. Обусловленная болезненным состоянием психики или слабоумием неспособность лица отдавать себе отчет в своих действиях или руководить ими в момент совершения правонарушения. Законодатель выделяет два критерия невменяемости: медицинский (биологический) и юридический (психологический).

Медицинский критерий предполагает следующие расстройства психической деятельности лица: хроническая душевная болезнь; временное расстройство деятельности; слабоумие; иное болезненное состояние психики.

Под юридическим критерием понимается такое расстройство психической деятельности человека, при котором он теряет способность отдавать отчет в своих действиях либо не способен руководить своими действиями. Отсутствие способности отдавать отчет в своих действиях образует интеллектуальный момент юридического критерия.

Также не подлежит наказанию лицо, совершившее преступление в состоянии вменяемости, но до вынесения судом приговора заболевшее душевной болезнью, лишаящей его возможности отдавать отчет в своих действиях или руководить ими.

Необходимая оборона. Она имеет место при защите гражданином своих прав и законных интересов, а также прав и законных интересов другого лица, общества, государства от преступного посягательства, независимо от возможности избежать его либо обратиться за помощью к другим лицам или органам власти.

Защита от нападения, не сопряженного с насилием, опасным для жизни обороняющегося или другого лица, либо с угрозой применения такого насилия, является тоже правомерной, если при этом не было допущено превышения пределов необходимой обороны.

Крайняя необходимость. Этот вид противоправного деяния допустим в случаях устранения опасности, угрожающей интересам государства, общественным интересам, личности или пра-

вам данного лица либо других граждан, если эта опасность не могла быть устранена другими средствами, а причиненный вред является менее значительным, чем предотвращенный.

Причинение вреда можно считать оправданным только тогда, когда у человека не было другого выхода и он мог спасти более ценное благо лишь путем причинения вреда правоохраняемому интересу. Для подавляющего большинства граждан совершение действий в состоянии крайней необходимости является субъективным правом.

Любое медицинское вмешательство в той или иной мере причиняет вред здоровью больного. При инвазивных медицинских вмешательствах (чаще – при хирургических операциях) фактически неизбежно имеет место нарушение анатомической целостности органов и тканей или их физиологических функций, т. е. причинение телесных повреждений. Вместе с тем, такое вмешательство, будучи выполненным по неотложным показаниям, т. е. для предотвращения реальной угрозы для жизни больного, и технически правильно, т. е. в соответствии с предусмотренной оперативной технологией, не только не является противоправным, но признается общественно полезным и целесообразным. Последнее является настолько очевидным, что на практике даже не возникает вопросов относительно правомерности причинения телесных повреждений при таких вмешательствах. Аналогичная ситуация может встречаться и при консервативном лечении некоторыми лекарственными средствами, при которых неизбежны неблагоприятные побочные эффекты. Будучи направленным на предотвращение реальной и действительной угрозы охраняемому законом праву на жизнь, такое вмешательство, причиняя фактически меньший вред здоровью больного, полно-

стью соответствует предусмотренным Уголовным кодексом условиям крайней необходимости, что и исключает преступность такого деяния [3].

В качестве примеров крайней необходимости в литературе приводятся самые разнообразные ситуации: краниотомия на еще живом плоде с целью спасения жизни матери; пересадка органа от одного человека другому как единственное средство спасения жизни последнего; оперирование по поводу перитонита больного гемофилией; невозможность приглашения врача соответствующей узкой специальности, необходимость в чем возникла в процессе уже начатой другим врачом (не являющимся таким специалистом) операции; действия врача, производившего аборт по жизненным показаниям в ненадлежащих условиях (даже в случае наступления тяжких последствий); проведение любых операций во имя спасения больного или пострадавшего, находящегося в критическом состоянии.

Таким образом, действия, совершенные в состоянии крайней необходимости, не только не являются преступлением из-за отсутствия признака общественной опасности, но и, напротив, признаются социально полезными. Именно поэтому активное противодействие грозящей опасности является правом всех граждан. А при оказании медицинской помощи такое право становится обязанностью медицинских работников.

Выделяют две группы условий, оправдывающих действия лица в ситуации крайней необходимости: условия, характеризующие опасность, и условия, характеризующие правомерность действий в состоянии крайней необходимости. К первой группе относят существование угрозы причинения существенного вреда правоохраняемым интересам, наличие опасности и ее действительность. Опасность оценивается не сама по себе, а по отношению к тем интересам, которые могут от нее пострадать. Эта угроза может исходить от различных явлений и процессов, которые принято называть источником опасности. С медико-правовых позиций к ним относятся физиологические и патологические процессы в организме человека. Наличие опасности означает ее существование в момент совершения действий по предотвращению вреда. Опасность считается наличной не только в момент ее разрушающего воздействия, но и при возникновении реальной возможности причинения вреда. Между начальным моментом возникновения опасности и разрушающим воздействием может пройти определенный промежуток времени: от нескольких мгновений до нескольких дней. Значительная длительность этого промежутка не исключает признания опасности наличной, однако влияет на выбор защитительных мер. Опасность должна быть действительной, т. е. существующей объективно, а не в воображении лица.

Во вторую группу включают следующие условия: устранение опасности осуществляется путем причинения вреда; причинение вреда является вынужденным, причиненный вред должен быть менее значительным, чем предотвращенный.

Малозначительность правонарушения, не представляющего общественной опасности. Вопрос о признании деяния малозначительным решается на основе совокупности фактических обстоятельств каждого конкретного дела. Здесь учитывается характер деяния, условия его совершения, отсутствие существенных вредных последствий, незначительность причиненного ущерба и т. д. Кроме того, действие или бездействие признает-

ся малозначительным только в том случае, если совершившее его лицо не только не причинило существенного вреда общественным отношениям, но и не намеревалось его причинить.

Обоснованный риск. Причинение вреда при обоснованном риске не является правонарушением, если он был направлен на достижение общественно полезной цели. Риск признается обоснованным, если совершенное деяние соответствует современным научно-техническим знаниям и опыту, а поставленная цель не может быть достигнута не связанными с риском действиями, и лицо, допустившее риск, предприняло все возможные меры для предотвращения вреда правоохраняемым интересам.

В литературе существует несколько мнений о юридической квалификации медицинских ситуаций для отнесения их к категории обоснованного риска. Например, врачебный риск рассматривается как правомерное применение для спасения жизни, сохранения здоровья больного лечебно-диагностических мероприятий (в обычных условиях не применяющихся ввиду их определенной опасности), если положительный результат недостижим традиционными, проверенными средствами. При правомерном врачебном риске медицинский работник как бы пренебрегает предвидением вредных последствий для больного, и такая позиция является единственным выходом в клинической ситуации [2]. Обоснованный риск также связывают преимущественно с новаторством, экспериментом, внедрением новых методов профилактики, диагностики и лечения [1].

Вышеприведенные примеры крайней необходимости в случае оперативного лечения больного с гемофилией, проведения операции неспециалистом с целью спасения жизни больного, случаи проведения операции по жизненным показаниям в ненадлежащих условиях, по мнению И.В. Ившина, следует отнести к обоснованному риску [3]. Этот же автор считает, что обоснованный риск встречается и в самых обычных клинических ситуациях. Например, выскабливание полости матки всегда связано с риском повреждения матки, так как подобная операция выполняется «вслепую». На современном этапе развития медицинской науки никакого иного способа выскабливания матки до сих пор не придумано. Следовательно, если врачом-гинекологом при проведении такой операции были предприняты достаточные меры для предотвращения возможного вреда, то повреждение матки, которое рассценивается как тяжкий вред здоровью, не может рассматриваться как преступное деяние, поскольку врач действовал в условиях обоснованного риска.

В медицинской практике целый ряд других вмешательств совершается практически «вслепую», «по ощущениям» (пункции, катетеризации и т. п.). Во всех этих случаях при возникновении осложнений требуется тщательная оценка всех обстоятельств медицинского вмешательства с точки зрения условий обоснованного риска. В этом плане показателен следующий пример, описанный И.В. Ившиным [3].

У больной Д. был обнаружен рак (умеренно дифференцированная аденокарцинома) правого изгиба толстой кишки. По поводу этой онкологической патологии пациентка была прооперирована, опухоль была удалена. Однако в печени был обнаружен одиночный метастаз рака. Радикальная операция при подобной патологии невозможна. Больная была практически обречена. Учитывая, что других метастазов обнаружено не было, было решено выполнить катетеризацию печеночной артерии

для проведения селективной (прицельной на опухолевый очаг) химиотерапии, что позволило бы замедлить прогрессирование опухолевого процесса. В ходе этой эндоваскулярной операции была повреждена одна из ветвей чревного ствола, через который осуществлялась катетеризация, что вызвало внутреннее кровотечение. Проведенная прокуратурой по жалобе родственников проверка установила, что для проведения операции имелись медицинские показания. Операция проводилась с целью продления жизни больной и представляла собой высокотехнологичное вмешательство, при котором продвижение проводника, предназначенного для установки катетера, осуществляется практически «вслепую». Операцию проводил опытный ангиохирург. Все необходимые для проведения операции условия были соблюдены. В возбуждении уголовного дела по факту повреждения сосуда во время операции было отказано.

Таким образом, наиболее часто правомерные медицинские вмешательства, влекущие неблагоприятные для больного последствия, соответствуют условиям обоснованного профессионального риска, для выявления которого необходим тщательный анализ медицинского происшествия.

Казус — это факт, который возникает не в связи с волей и желанием лица. Казус может быть как природным явлением (наводнение, пожар), так и результатом проступков других людей и даже результатом своих собственных действий, которые человек не осознавал либо не предвидел возможные последствия.

Казус — это всегда невиновное причинение вреда, хотя по некоторым формальным признакам случай сходен с правонарушением. Будучи лишенным вины (умышленной или неосторожной), он не влечет ответственности лица, по отношению к которому рассматривается.

С медико-правовых позиций к казусам следует отнести несчастный случай — неблагоприятный исход врачебного вмешательства, в результате которого не удастся предвидеть, а следовательно, и предотвратить его из-за объективно складывающихся случайных обстоятельств, хотя врач действует правильно и в полном соответствии с принятыми в медицине правилами и методами лечения.

В медицинском праве выделяют пять основных видов юридической ответственности: уголовную, административную, гражданско-правовую, дисциплинарную и материальную (табл. 2) [4].

Каждый из видов имеет специфическое основание (вид правонарушения), особый порядок реализации, специфические меры принуждения.

Уголовная ответственность наступает за преступления и поэтому представляет собой наиболее суровый вид юридической ответственности. Только наличие в действиях индивида состава уголовного преступления служит основанием возникновения уголовной ответственности. Возлагается она специальным правоприменительным актом — приговором суда, определяющим соответствующую деянию меру наказания. Уголовная ответственность воздействует непосредственно и прямо на личность преступника, даже если при этом наказание сопровождается ограничением его личных имущественных прав. Уголовное судопроизводство осуществляется в строго регламентированной процессуальной форме, обеспечивающей установление объективной истины по делу и наказание действительно виновных.

Гражданско-правовая ответственность предусмотрена за нарушение договорных обязательств или за причинение внедоговорного имущественного ущерба. Она имеет свои характерные черты, определяемые спецификой данной отрасли права и предмета ее регулирования. Наиболее характерные санкции здесь сводятся к возмещению правонарушителем имущественного вреда и восстановлению нарушенного права. Закон предусматривает также возможность взыскания с виновного в нарушении договорных обязательств неустойки в виде штрафа или пени, и в этом проявляется ее компенсационный, правовосстановительный характер.

Административная ответственность следует за административные правонарушения. Через институт административной ответственности реализуются нормы различных отраслей права (административного, трудового, хозяйственного, финансового и др.), поэтому круг актов, имеющих к ней отношение, весьма многочислен. Центральное место среди них занимает Кодекс об административных правонарушениях, где предусмотрены следующие виды административных взысканий: предупреждение, штраф, исправительные работы, административный арест, лишение специального права, лишение права заниматься определенной деятельностью, конфискация, депортация, взыскание стоимости предмета административного правонарушения.

Дисциплинарная ответственность наступает вследствие совершения дисциплинарных проступков. Дисциплинарными санкциями могут быть замечание, выговор, увольнение с работы. Осуществляется дисциплинарная ответственность через должностных лиц, обладающих дисциплинарной властью.

В уставах и положениях, действующих в некоторых министерствах и ведомствах наряду с общими мерами, содержатся специальные нормы с более жесткими санкциями, распространяющиеся на служащих строго определенного министерства или ведомства.

Материальная ответственность наступает за ущерб, причиненный предприятию, учреждению, организации рабочими и служащими при исполнении ими своих трудовых обязанностей.

Таким образом, знание основных теоретических понятий, касающихся юридической ответственности и правонарушений, чрезвычайно важно для каждого медицинского работника, стремящегося к правильному пониманию нормативно-правовых документов и их использованию в повседневной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопов В.И. // Проблемы экспертизы в медицине. — 2001. — № 1. — С. 8–10.
2. Глушков В.А. Ответственность за преступления в области здравоохранения. — Киев: Высшая школа, 1987. — 200 с.
3. Ившин И.В. // Медицинское право. — 2006. — № 1 (13). — С. 34–36.
4. Колоколов Г.Р., Косолапова Н.В., Никульникова О.В. Основы медицинского права: Курс лекций. — М.: Издательство «Экзамен», 2005. — 320 с.
5. Кралько А.А. Медицинское право: руководство для специалистов, вовлеченных в ВИЧ-сервисную и другую медико-социальную деятельность. — Минск: БОО «Позитивное движение», 2007. — 195 с.
6. Рыков В.А. Медицинское право: справочник в вопросах и ответах / Серия «Консультирует юрист». — Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. — 288 с.
7. Стеценко С.Г. Медицинское право: Учебник. — С.-Пб.: Издательство «Юридический центр Пресс», 2004. — 572 с.
8. Уголовный кодекс Республики Беларусь. — Минск: Тесей, 2001. — 312 с.
9. Федорова М.Ю. Медицинское право: Учеб. пособие для вузов. — М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2003. — С. 9–14.



КУРИОЗИН®

АКТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ

20,5 мг цинка гиалуронат 10 мл раствор

Преимущества КУРИОЗИНА

- Ускоряет регенерацию тканей
- Оказывает противовоспалительное действие
- Обладает антибактериальным эффектом
- Содержит натуральные активные вещества
- Не имеет побочных эффектов
- Отпускается без рецепта врача



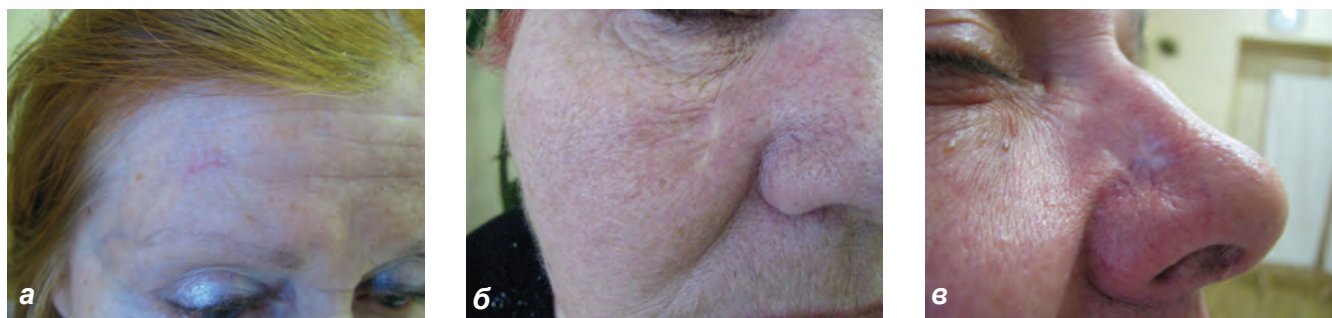


ГЕДЕОН РИХТЕР О А О

Основано в 1901 году

БЫСТРО ЛЕЧИТ, КРАСИВО ЗАЖИВЛЯЕТ

КУРИОЗИН® раствор: РХ №Б.РБ. №27329702 06/09 от 03.06.2009 г.



Результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи CO_2 лазером с последующей обработкой раны раствором «Куриозина»: а – больная С., 63 года, через 4 месяца после хирургического лечения рака кожи, локализация – область лба; б – больная И., 67 лет, через 6 месяцев после хирургического лечения рака кожи, локализация – область правой скулы; в – больная К., 66 лет, 1 год после хирургического лечения рака кожи, локализация – спинка носа

го рака кожи были выявлены вирусы папилломы человека 5-го и 16-го типов.

Риск развития патологии повышается в пожилом возрасте, при наличии иммунных и генетических нарушений [8].

Несмотря на рост случаев рака кожи и меланомы, смертность от них в Беларуси снижается благодаря ранней диагностике заболевания, повышающей шансы успешного лечения.

Лазерная хирургия – современное и перспективное направление лечения новообразований кожи.

Преимущества лазеров в хирургической практике обусловлены спецификой воздействия лазерного излучения на биологические ткани. Монохроматичная направленность и когерентность лазерного излучения, а также возможность высокой концентрации световой энергии в малых объемах позволяет избирательно воздействовать на ткани и дозировать степень воздействия от коагуляции до испарения и разреза. Лазерное излучение позволяет визуально контролировать процесс деструкции тканей, минимизировать объем повреждения, получить хороший гемостаз, обеспечить более качественное и быстрое заживление раны после оперативного вмешательства [2].

Для удаления новообразований кожи применяется CO_2 лазер. Механизм действия CO_2 лазера в режиме абляции заключается в интенсивном поглощении лазерного излучения молекулами тканевой воды, что вызывает очень быстрый разогрев ткани и приводит к взрывному испарению и извержению водяных паров вместе с фрагментами клеточных и тканевых структур за пределы раны с образованием абляционного кратера. Вместе с перегретым материалом из ткани удаляется и большая часть тепловой энергии, что гарантирует минимальное термическое повреждение (до 50–100 мкм) вне зоны абляции. Возможность послойного испарения тканей создает условия для максимального радикализма операции, а гемостатический эффект позволяет в большинстве случаев избежать дополнительных инвазивных манипуляций в ране (лигирование сосудов), повышает атравматичность, стерильность процедуры и способствует полноценной репарации [3].

Применение CO_2 лазера показано как при доброкачественных новообразованиях, так и при злокачественных (рак кожи 1-й стадии, размеры опухоли до 2 см). Врач, выполняющий операцию, должен не только полностью (радикально) удалить опухоль кожи, но и создать условия для хорошего заживления и формирования косметического рубца.

Хирургическое лазерное вмешательство, выполняемое в соответствии с классическими принципами хирургии новообразований, обеспечивает должный уровень радикальности операции, а особенности репаративного процесса «лазерных» ран позволяют достичь хорошего косметического эффекта. Это обстоятельство важно при выборе тактики лечения новообразований на лице и открытых участках кожи. Косметический эффект после подобных операций зависит от размера и характера новообразования, режима лазерного излучения и качества послеоперационного ведения «лазерной» раны [3]. После удаления новообразований кожи рана ведется открытым способом, что диктует определенные требования к средствам, применяемым для обработки раны в послеоперационном периоде. Такое средство должно обладать как антисептическим действием, так и способностью усиливать процессы регенерации и эпителизации (ускорять заживление), обеспечивать хороший косметический эффект, что важно при лечении новообразований визуальной локализации. Опыт показывает, что для этих целей наиболее оптимально применение раствора «Куриозин», выпускаемого фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер». Куриозин представляет собой ассоциат цинка и гиалуроновой кислоты в дозе 20,5 мг/мл.

Гиалуроновая кислота – важный компонент межклеточного вещества соединительной ткани человека, необходимый для поддержания тонуса и эластичности кожи. Взаимодействуя с молекулами воды, белками и другими веществами, гиалуроновая кислота образует дисперсионный матрикс, возмещающий дефект ткани, а также создает естественный каркас для клеток, принимающих участие в процессе заживления ран, повышает активность гранулоцитов и макрофагов, стимулирует пролиферацию фибробластов и ангиогенез [4].

Цинк входит в состав более 70 ферментов, часть из которых участвует в заживлении ран, ускоряет деление клеток кожи, оказывает противомикробное и противовоспалительное действие [5].

Куриозин (гиалуронат цинка) обеспечивает физиологические условия для заживления ран во 2-й и 3-й фазах раневого процесса за счет создания оптимальных условий для активации, миграции и деления клеток, участвующих в регенерации тканей. Усиление фагоцитарной способности гранулоцитов и макрофагов, пролиферация фибробластов и стимуляция ангиогенеза способствуют образованию рубцовой ткани с ре-

эпителизацией. Заживление ран ускоряется и, благодаря антисептическому эффекту, уменьшается частота бактериального инфицирования [6, 7].

Амбулаторные операции по удалению новообразований кожи производятся в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД) методом лазерной вапоризации при помощи лазерной установки «Ланцет-2», длина волны излучения — 10,6 мкм, мощность — 0,1–20 Вт, в непрерывном режиме. Преимущества метода: быстрота, однократность применения, радикальность операции, возможность использования в амбулаторной практике.

В 2009 г. в хирургическом кабинете МГКОД методом лазерной вапоризации выполнено удаление новообразований кожи 454 пациентам в возрасте от 18 до 80 лет с последующим применением раствора «Куриозин» для обработки раны. Оперативное лечение по поводу доброкачественных новообразований произведено 153 пациентам, злокачественных — 301 пациенту.

Среди доброкачественных новообразований наиболее часто встречаются пигментные невусы, голубые невусы, гемангиомы, ангиопапилломы, фибромы кожи. Из злокачественных опухолей — базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи 1-й стадии. Удаление новообразования CO₂ лазером производится в непрерывном режиме. Для доброкачественных опухолей достаточно мощности излучения 4 Вт, при этом световая энергия проникает до 1/3 глубины кожи. Для злокачественных опухолей применяется мощность 7 Вт, и энергия проникает на всю глубину кожи.

По завершении хирургического этапа лечения мы рекомендуем раствор «Куриозин» для местного лечения путем аппликации на рану по 1–2 капли 2 раза в день от 10 дней до 3 недель.

Контрольные визиты назначаются через 10 дней и через 3 месяца после процедуры. Обрабатывает рану пациент самостоятельно в домашних условиях.

На фоне применения раствора «Куриозин» в подавляющем большинстве случаев (96,4%) быстро формируется сухой струп, а под ним — послелучевой рубец. На 10-е сутки рана покрывается струпом без явлений перифокального воспаления, через 3 месяца — практически полностью заживает с образованием нежного косметического рубца. Осложнения после операции с при-

менением CO₂ лазера встречаются крайне редко и в основном связаны с несоблюдением рекомендаций по ведению раны.

Таким образом, применение для лечения новообразований кожи CO₂ лазера в сочетании с раствором «Куриозин» в послеоперационном периоде — эффективный метод лечения с хорошим косметическим эффектом. Это операция «одного дня». Метод позволяет вести пациентов амбулаторно. Первое посещение лечебного учреждения — консультация и биопсия, второе — сообщение результата морфологического исследования, удаление новообразования, третье — контроль раны. В дальнейшем назначается диспансерное наблюдение в декретированные сроки. Такая тактика лечения экономически оправдана — позволяет снизить затраты на лечение, уменьшает количество обращений пациента в поликлинику, в том числе и для перевязки.

Применение обладающего антисептическим и регенерирующим действием раствора Куриозина после CO₂ лазера сводит к минимуму риск инфицирования раны, ускоряет процессы регенерации и эпителизации, обеспечивает более быстрое заживление и хороший косметический эффект. Методика применения раствора проста и доступна. Куриозин хорошо переносится пациентами, и его использование возможно у больных, сенситизированных к другим местным средствам терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ретроспективный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в Республике Беларусь (1980–2005 гг.) // Сахаровские чтения 2009 г.: экологические проблемы XXI века. М-лы 9-й междунар. науч. конф., Минск, 21–22 мая 2009 г. / под ред. С.П.Кундаса, С.Б.Мельнова, С.С.Позняка. — Минск: МГЭУ им. А.Д.Сахарова, 2009. — 380 с.
2. Скобелкин О.К., Козлов В.И., Гейниц А.В. и др. Применение лазерных хирургических аппаратов «Ланцет» в медицинской практике: пособие для врачей. — М., 2000 — 128 с.
3. Данилов С.И., Ключарева С.В. Особенности лечения раневого процесса после хирургической лазеротерапии: Сб. статей по препарату «Куриозин». — 2007. — С.12–16.
4. Ким Н.К., Евсеев И.А. // Мед. новости. — № 16. — 2009. — С.14–16.
5. Саларев В.В., Адашкевич В.П., Козловская В.В. // Мед. новости. — № 12. — 2004. — С. 3–4.
6. Матиашвили К.А., Кузанов Е.И., Кутубидзе А.Б. // Гедеон Рихтер в СНГ. — 2001. — № 2(6). — С.19.
7. Чур Н.Н. // Мед. новости. — № 7. — 2007. — С. 66–68.
8. Молочков В.А., Хлебникова А.Н. // Вместе против рака. — №2. — 2005. — С. 36–41.

СПЕЦИАЛЬНАЯ МЕБЕЛЬ ДЛЯ БОЛЬНИЦ, ПОЛИКЛИНИК, АПТЕК:

- посты медицинских сестер любых конструкций;
- регистратуры (барьеры, стойки, стеллажи, витрины);
- кабины для физиотерапии и медицинских процедур на базе систем «TRIS», «Euroschor» и др.;
- мебель для холлов (скамьи жесткие и мягкие на металлических каркасах и опорах, цветочницы и др.);
- гардеробы вестибюльные различных конструкций на базе систем «TRIS», «ARDO» и др.

Осуществляем ремонт мягкой мебели и ее элементов.
Гарантируем неформальный подход, самые лучшие материалы отечественных и зарубежных производителей, качественное и своевременное исполнение.

Среди наших заказчиков РНПЦ «Кардиология» МЗ РБ, 1-я, 3-я и 8-я городские клинические больницы Минска, 10-я минская поликлиника и другие учреждения.

Тел./факс: (017) 252 20 23, моб. тел.: (029) 758 70 92.

ИП Кузьмич Валерий Михайлович.
Лицензия № 06917 от 24.06.2005 г.
Рег. свидетельство № 190412267 от 18.12.2002 г.

Л.В. Янковская, Е.Н. Кежун, И.В. Караулько, Л.В. Кежун, К.В. Гончар

Первичная профилактика потерь минерализации костной ткани у женщин в разные возрастные периоды

Гродненский государственный медицинский университет

Одно из приоритетных направлений здравоохранения – первичная профилактика заболеваний. В последние годы появились убедительные сведения о том, что истоки остеопороза (ОП) у взрослых нередко лежат в детстве и молодом возрасте [1]. Рано начатая активная профилактика может существенно повлиять на распространенность, прогрессирование и исходы как остеопении, так и ОП в зрелом возрасте.

Среди средовых факторов, влияющих на формирование скелета человека, важное место занимает полноценное питание с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций [4]. Основным источником биодоступного кальция является молоко и молочные продукты. **Потреблять кальций-содержащие продукты рекомендуется вечером**, что объясняется циркадным ритмом резорбции кости. Показано, что резорбцию подавляет лишь вечерний прием кальция, тогда когда утренние часы не дают значимого эффекта [3]. Недостаток кальция в период роста организма приводит к снижению пика костной массы, который у женщин Беларуси формируется к 30 годам [6]. Это может стать причиной повышенного риска развития остеопении и ОП в постменопаузальном и пожилом возрасте [5].

Одной из стратегий профилактики развития остеопороза признано максимальное достижение пика костной массы в молодом возрасте. Ежедневное потребление с пищей кальция, магния, цинка, витаминов Д и К способствует достижению пика костной массы. Регулярный прием рекомендуемых суточных норм вышеперечисленных микроэлементов и витаминов поможет предотвратить потерю кальция из костей [3, 18].

Более 80% случаев ОП встречается у женщин. Это обусловлено влиянием половых гормонов и физиологическими особенностями женского организма. Выделяют несколько возрастных периодов, связанных с достижением оптимальной минерализации костной ткани, поддержанием достигнутого уровня и предотвращением быстрого его снижения. От рождения до 30 лет идет активный процесс костеобразования, заканчивающийся достижением пика костной массы [6]. Возраст от 30 лет до менопаузы – период поддержания пика костной массы на достигнутом уровне, так называемое плато. В менопаузальный период превалирует резорбция костной ткани. Старше 70 лет – годы повышенной хрупкости скелета, потеря минералов и ухудшение микроархитектоники костей, в том числе с микропереломами. Чем выше пик костной массы, тем более защищен человек от хрупкости костей в пожилом и старческом возрасте, поэтому

профилактику постменопаузального и сенильного остеопороза необходимо активно проводить уже в молодости.

Нами изучалось потребление алиментарного кальция девушками до достижения ими пика костной массы и женщинами разных возрастных групп.

Исследование проводилось среди студенток Гродненского государственного медицинского университета и женщин разных возрастных групп, обратившихся в 4-ю и 6-ю городские поликлиники г. Гродно, методом скринингового анонимного опроса с использованием анкеты, разработанной на кафедре поликлинической терапии ГГМУ. Было опрошено 298 девушек и женщин, по возрасту распределенных на три группы: I – 20–29 лет, II – 30–49 лет, III – 50–69 лет. Среди опрошенных было 178 (59,7%) студенток 4–6-го курсов лечебного факультета ГГМУ в возрасте 20–25 лет.

Анализировалось употребление молочных продуктов за трое суток, предшествующих опросу, что дает достаточно точную информацию о среднем ежедневном потреблении алиментарного кальция [25]. Суточное потребление кальция рассчитывалось по формуле: кальций молочных продуктов суточного рациона + 350 мг кальция, полученного с другими пищевыми компонентами [3]. Измерялись рост, вес, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по общепринятой формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Отмечались годы начала менструаций.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы «STATISTIKA 6.0». Результаты исследования представлены в виде среднего значения \pm среднего квадратического отклонения. Достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента для нормально распределенного признака.

Средние значения антропометрических измерений и начало менструаций в трех группах представлены в табл. 1. Статистически значимые различия по весу и ИМТ получены между I и III; II и III группами, что подтверждает общемировые тенденции увеличения с возрастом доли лиц с избыточной массой тела и ожирением. ИМТ менее 20 кг/м² был у 37 (18,5%) девушек I группы, что может свидетельствовать о нерациональном характере питания, соблюдении девушками диет из-за страха повышения веса. Такой ИМТ может оказать отрицательное влияние на достижение пика костной массы, а также повысить риск остеопороза и переломов в постменопаузе и пожилом возрасте.

ИМТ менее 20 кг/м² или вес менее 57 кг являются индикаторами низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [3, 18, 24] и предикторами переломов, в частности шейки бедра

Таблица 1

Антропометрические данные
и начало menses у опрошенных женщин

| Показатель | I группа (n = 200) | II группа (n = 49) | III группа (n = 49) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Вес, кг | 64,0±5,9* | 66,5±9,4** | 76,1±11,3 |
| Рост, см | 165,2±12 | 165,7±6,4 | 163,8±5,2 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,6±4,5* | 24,3±3,6** | 28,3±4,0 |
| Начало menses, лет | 13,1±2,2 | 13,2±1,5 | 13,6±1,2 |

Примечание: * – различия показателей между I и III группами (p<0,001); ** – различия показателей между II и III группами (p<0,001)

[16]. У людей среднего возраста масса тела постепенно увеличивается на 0,5–1,5 кг в год, прежде всего за счет жировой ткани, однако стабильность веса может сохраняться, поскольку с возрастом происходит снижение костной и мышечной массы [19].

По данным нашего исследования, у 53,1% женщин III группы масса тела была избыточной, что можно расценивать как протективный момент, своего рода первичную профилактику развития ОП, поскольку известно, что МПКТ положительно коррелирует с массой тела [22]. Однако повышенная масса тела не оказывает протективного эффекта на риск развития малотравматических переломов.

Существенных различий по росту и времени начала менструаций у женщин трех групп не было. Менструации начинались в среднем в возрасте 13,4±1,3 года. При изучении корреляционных взаимодействий по исследуемым параметрам установлена слабая отрицательная корреляция (r = -0,14; p=0,03) между временем начала менструаций и ростом.

Согласно данным [15], позднее начало менструаций является фактором риска остеопороза, ассоциируется с низким пиком костной массы. Негативное влияние позднего полового созревания на прочность костей у здоровых женщин начинается уже в детстве. Поэтому мы посчитали целесообразным разделить респондентов на две группы по времени начала менструаций (раннее и позднее). Численность респондентов составила 231 человек, так как в остальных анкетах не было указано время начала менструаций. Первую группу составили 131 женщина с ранним началом менструаций (12,4±0,7 года), вторую группу – 100 женщин с поздним началом менструаций (14,6±0,9 года). Оценивалось влияние времени начала менструаций на антропометрические данные.

В группе с ранним началом менструаций обнаружена слабая положительная корреляция с ИМТ (r = 0,20, p<0,05) и весом (r = 0,23, p<0,05). В группе с поздним началом менструаций установлена слабая отрицательная корреляция с ростом (r = -0,37, p<0,05). Надо полагать, что полноценное питание, достаточный вес и ИМТ у девушек в период полового созревания способст-

вуют раннему началу менструаций, что является хорошим прогностическим признаком в плане формирования пика костной массы и профилактики остеопороза.

У опрошенных женщин потребление алиментарного кальция составило в среднем 989,5±494,8 мг/сут. Учитывая большую вариабельность полученных значений (от 350 до 2800 мг в сутки) группы были разделены на подгруппы, исходя из возрастных норм суточного потребления кальция. Результаты представлены в табл. 2.

Девушки I группы потребляли в среднем 969±497 мг/сут алиментарного кальция. При детальном анализе подсчитано, что только у 79 (39,5%) опрошенных содержание кальция в суточном рационе соответствовало возрастным нормам (1000 мг в сутки и выше), 69 (34,5%) чел. потребляли 614–978 мг кальция в сутки, 39 (19,5%) чел. – еще меньше (400–600 мг). Практически не употребляли молочных продуктов, получая с пищей 350–400 мг кальция в сутки, 13 девушек (6,5%), при этом препараты кальция принимала только одна из них.

В Японском университете питания было выполнено двойное слепое плацебо-контролируемое 6-месячное исследование. Добровольцы (студентки в возрасте 21,3±1,2 года) ежедневно выпивали по 50 мл напитка, который содержал 40 мг основного молочного белка, полученного из 800 мл молока. С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии измерялась МПКТ на уровне поясничных позвонков L2-L4 до приема напитка и через 6 месяцев. Результаты исследования показали, что увеличение МПКТ у девушек, получавших основной молочный белок, было значительно выше, чем в группе плацебо (1,57% и 0,13% соответственно, p=0,042) [26].

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов [3, 18]. Следовательно, девушкам, потребляющим недостаточное количество алиментарного кальция, имеющим дефицит массы тела или другие факторы риска развития остеопороза, показан дополнительный прием препаратов кальция.

Монотерапия препаратами кальция считается менее эффективной в профилактике остеопороза, чем в комбинации с витамином D, поэтому целесообразно их сочетание [13, 23]. В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ в сутки у взрослых до 400 МЕ у детей.

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм из пищевых продуктов, его особенно много в жирной рыбе (скумбрии, лососе и др.), масле печени трески, рыбьем жире, цельном жирном молоке, злаках, хлебе [21].

Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения и, соответственно, зависит от времени года, погодных условий, выраженности кожной пигментации, площади кожи, не прикрытой одеждой.

Кратковременное пребывание на солнце (10–30 мин) с открытыми руками и лицом эквивалентно примерно 200 МЕ витамина D, тогда как повторное пребывание на солнце в обнажен-

Таблица 2

Потребление алиментарного кальция женщинами разных возрастных групп

| I группа | | II группа | | III группа | | |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|
| до 1000 мг/сут (n=120) | >1000 мг/сут (n=80) | до 1000 мг/сут (n=30) | >1000 мг/сут (n=19) | до 1000 мг/сут (n=21) | >1000 мг/сут (n=20) | >1500 мг/сут (n=8) |
| 694,7±191,4 | 1448,2±426,3 | 658,8±185,2 | 1338,1±448,6 | 716,2±201,5 | 1173,2±131,7 | 2057,7±435,6 |

ном виде с появлением умеренной кожной эритемы вызывает повышение уровня витамина D, эквивалентное его введению в дозе 10000 ME в сутки.

При назначении девушкам препаратов кальция, комбинированных с витамином D, следует учитывать время года, обращать внимание на выраженность загара, чтобы избежать передозировки витамина D, сопровождающейся развитием гиперкальциемии и гиперкальциурии. Несмотря на возможность развития гиперкальциурии, риск камнеобразования не доказан [17]. Таким образом, логично, что для молодых безопаснее назначение препаратов кальция в комбинации с низким содержанием витамина D.

Среди кальцийсодержащих препаратов, зарегистрированных на белорусском рынке, наименьшее количество витамина D содержится в **Кальцемине** – 50 ME (SAGMEL INT., USA), который нами был рекомендован 52 девушкам по 2 таблетки в сутки и 69 девушкам по 1 таблетке вечером, с учетом потребления ими алиментарного кальция.

Установлена слабая положительная корреляционная взаимосвязь ($r=0,20$; $p<0,05$) между потреблением алиментарного кальция менее 1000 мг/сут и весом, потреблением кальция и ИМТ ($r=0,23$; $p<0,05$). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между ростом и весом ($r=0,17$; $p<0,05$), более сильная в возрасте 20–25 лет ($r=0,59$; $p<0,05$). Таким образом, имеется небольшая зависимость между потреблением алиментарного кальция и размерами скелета. По литературным данным известно, что прироста пика костной массы на 5–10% можно достичь за счет потребления кальция в раннем возрасте. В свою очередь повышение МПКТ позволит снизить риск перелома бедра в течение последующей жизни на 25–50% [8].

Как видно из табл. 2, во II возрастной группе 61,2% женщин ($n=30$) употребляли недостаточное количество алиментарного кальция (менее 1000 мг/сут). Всем им также был рекомендован «Кальцемин», содержащий 250 мг кальция, по 1–2 таблетки в сутки с учетом индивидуального потребления алиментарного кальция.

У белорусских женщин показатели МПКТ начинают резко снижаться с 55 лет [6]. Суточные нормы потребления алиментарного кальция у постменопаузальных женщин закономерно увеличены до 1500 мг/сутки. Данные нашего исследования показали, что только 16,3% женщин ($n=8$) III группы ежедневно получают достаточное количество кальция.

Bendich et al. [12] на основании метаанализа трех двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, показавших эффективность дополнительного приема солей кальция, пришли к выводу, что количество переломов шейки бедра можно уменьшить практически вдвое, а прямые медицинские затраты снизить, если в возрасте 50 лет и старше всем людям назначать препараты кальция.

Ежедневный дефицит поступления алиментарного кальция установлен нами у 83,7% опрошенных женщин после 50 лет. Очевидно, что всем им показан дополнительный прием кальцийсодержащих препаратов.

Препараты кальция предпочтительно принимать во время еды, не сочетать с молочными продуктами, а для улучшения абсорбции рекомендовано принимать в разовой дозе не более 500 мг кальция [7]. (Некоторые кальцийсодержащие препараты содержат в одной таблетке более 500 мг кальция.)

Нет доказательств того, что люди, ведущие активный образ жизни, в возрасте до 65 лет нуждаются в дополнительном приеме витамина D [20]. Однако в возрасте старше 65 лет способность кожи синтезировать витамин D уменьшается в 4 раза [10]. Кроме того, в почках также снижается уровень выработки его активного метаболита, что способствует широкой распространенности дефицита витамина D среди лиц пожилого возраста [3, 18]. Поскольку витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма, а при его недостатке развивается вторичный гиперпаратиреозидизм, приводящий к активации костной резорбции и потере костной массы, лицам старше 65 лет рекомендовано минимум 400 ME витамина D в день. Убедительных данных о влиянии монотерапии витамином D (без добавок кальция) на риск переломов нет [3, 14]. В то же время выявлена высокая эффективность комбинированного приема кальция (от 1000 мг/сут) и витамина D (от 400 ME/сут) в замедлении скорости потери костной ткани [9].

Кальцемин-адванс, имеющий в своем составе оптимальное сочетание кальция (500 мг) и витамина D (200 ME), был рекомендован нами 41 женщине из III группы исследования по 1–2 таблетки в сутки с учетом индивидуального потребления алиментарного кальция.

О.В. Баранова и соавт. [2] провели профилактические осмотры и определили состояние минеральной плотности костной ткани у женщин, проживающих в Минске. Остеопения выявлена у 15,5% женщин в возрасте 20–30 лет, у 24,9% – в возрасте 30–50 лет и у 35% женщин в 50–60 лет. Остеопороз был выявлен у 1,3% женщин в возрасте 30–50 лет и у 8,5% в 50–60 лет. Приведенные данные «кричат» о необходимости проведения широкомасштабных профилактических мероприятий во всех возрастных группах, а наши данные по алиментарному потреблению кальция это еще раз подтверждают.

В Российских клинических рекомендациях [3] утверждается, что адекватное потребление кальция с пищей способствует поддержанию достаточной плотности костной ткани, усиливает антирезорбтивный эффект эстрогенов на кости и является важной составной частью не только профилактики, но и лечения ОП [18]. Низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов [18]. При дефиците витамина D абсорбция солей кальция снижается, и может усваиваться только 10% от его поступления.

Для решения вопроса о необходимости назначения препаратов кальция с витамином D женщинам нам видится целесообразным, доступным и дешевым оценка алиментарного потребления ими кальция по вышеприведенной формуле, а также оценка наличия факторов риска остеопороза с помощью минутного теста ЮФ. При выявлении дефицита потребления, при наличии двух и более факторов риска ОП рекомендуется начинать профилактический прием препаратов кальция в сочетании с витамином D независимо от состояния МПКТ.

Таким образом, данные проведенного исследования показывают, что у большинства девушек до достижения ими пика костной массы и у большинства женщин всех возрастных групп имеется ежедневный дефицит потребления алиментарного кальция. Своевременная первичная профилактика поможет предотвратить потерю костной ткани во всех возрастных группах, сни-

зить риск развития остеопороза, а по некоторым данным и риск остеопоротических переломов на 50% [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Байко С.В., Сукало А.В. // Рецепт. – 2009. – Спец. вып. (м-лы республ. науч.-практ. конф. «Соврем. аспекты лечения остеопороза». – С.43–54.
2. Баранова О.В., Шепелькевич А.П., Васильева Н.А. Состояние минеральной плотности костной ткани у жителей г. Минска по данным профилактического осмотра: сб. м-лов. – Минск, 2008. – С.84–86.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2009. – 272с.
4. Мохорт Т.В. // Рецепт. – 2009. – Спец. вып. (м-лы республ. науч.-практ. конф. «Соврем. аспекты лечения остеопороза». – С.123–134.
5. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – Киев, 2004. – 512с.
6. Руденко Э.В. Факторы риска, патогенез, диагностики и лечение остеопороза у жителей Беларуси: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2003. – 37с.
7. Руденко Э.В. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых: учеб.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2009. – 36с.
8. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. // РМЖ. – 2003. – Т. 11, №7. – С.398–401.
9. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. // Науч.-практ. ревматология. – 2006. – № 5. – С. 25–32.
10. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль Д-эндокринной системы. – www.rmj.ru
11. American association of endocrinologists (AAACE) medical guidelines for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 ed., with selected updates 2003 // Endocrine Practice. – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 544–564.
12. Bendich A., Leaders S., Muhuri P. // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21, N 6. – P. 1058–1072.
13. Bonnick S., Broy S., Kaiser F. et al. // Cur. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 6, N 23. – P. 1341–1349.
14. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2007. – Vol. 92, N4. – P. 1415–1423.
15. Chevalley J.B., Ferrari S., Rizzoli R. Negative influence of later pubertal maturation on bone integrity in healthy women is already determined in childhood. – Vienna, 2009. – www.ectsoc.org.
16. De Laet C., Kanis J.A., Oden A. et al. // Osteoporosis Int. – 2005. – N 16. – P. 1330–1338.
17. Gillespie K.M. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involution and postmenopausal osteoporosis // The Cochrane Library. – Issue 2. – 2004.
18. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. – 3rd ed. – July 2004. – www.icsi.org.
19. Janovski S.Z., Janovski J.A. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 591–602.
20. Lappe J., Cullen D., Haynatzki G. et al. // J. Bone Miner. Res. – 2008. – N 23(5). – P. 741 – 749.
21. Lips P. // Eur. J. Clin. Investigation. – 1996. – N 26. – P. 436–442.
22. Radak T.L. // Nutr. Rev. – 2004. – N 62. – P. 468–481.
23. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. // Bone. – 2008. – N 42. – P. 246–249.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of osteoporosis: a national clinical guideline. – June 2003. – www.sign.ac.uk
25. Thompson EE, Subar A.F. // Acad. Press. – 2001. – P. 3–30
26. Uenishi K. et al. // Osteoporosis Int. – 2007. – Vol. 18. – P.385–390.

А.В. Строчкий, В.Н. Борьчев, И.А. Купаво

Цистон в лечении мочекаменной болезни

Белорусский государственный медицинский университет
4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко, Минск

Мочекаменная болезнь (МКБ) считается одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. По мировым данным, им страдают 1–3% населения, 12% мужчин и 5% женщин хотя бы раз в течение жизни переносят почечную колику, как правило, обусловленную МКБ [1].

Проблема МКБ весьма актуальна для Республики Беларусь. Общая заболеваемость населения республики мочекаменной болезнью за последние 12 лет (1994 – 2005 гг.) увеличилась на 58%, первичная – на 79% (рис. 1) [2]. Для сравнения: темп прироста общей заболеваемости населения по всем нозологическим формам за этот же период составил 22,4%, первичной – 14,8%. В течение всего анализируемого периода наиболее высокий уровень общей заболеваемости МКБ отмечался в г. Минске: в 2005 г. этот показатель был достоверно выше, чем по республике в целом ($P < 0,001$) [2].

Для лечения больных с МКБ предложено много различных методов, которые можно разделить на две большие группы – хирургические и консервативные. Среди хирургических методов преобладают дистанционная литотрипсия (ДЛТ) и различные методы эндоскопической контактной литотрипсии. Использование тех или других методик обуславливается локализацией, размерами конкрементов, а также наличием осложнений, прежде всего воспалительного порядка.

Консервативная терапия используется значительно реже.

Это обусловлено, прежде всего, развитием хирургических методов, особенно ДЛТ. Тем не менее консервативные мероприятия применяются при небольших размерах конкрементов, невозможности использования хирургических методик, обострении хронического пиелонефрита, растворении камней или при проведении профилактических мероприятий, направленных на предупреждение образования рецидивов камней после их отхождения или удаления.

Для консервативной терапии предложено много методов и лекарственных средств, применяемых как самостоятельно, так и в сочетании друг с другом. Различные многоступенчатые схемы комбинаций многих препаратов обеспечивают противовоспалительное, мочегонное, спазмолитическое и литолитическое действие, позволяющие с той или другой степенью вероятности облегчить состояние пациентов, способствуют отхождению конкрементов и ликвидации воспалительных осложнений мочевых путей. Подобные схемы медикаментозной терапии обычно длительные, включают в себя различные группы препаратов, не всегда хорошо переносятся больными из-за побочного действия лекарств.

Особое место принадлежит лекарственным средствам растительного происхождения или препаратам, полученным из растительного сырья. Представляя собой сложные экстракты из различных лекарственных растений, такие препараты обладают разнонаправленным действием на почки и органы мочевого выведения, обеспечивая максимальные условия для отхождения кон-

крементов, профилактики их образования и, возможно, для разрушения структуры камней.

Нами проведено открытое сравнительное исследование эффективности препарата растительного происхождения «Цистон» и обычной схемы консервативной терапии в лечении камней почек и мочеточников на фоне хронического пиелонефрита в течение одного месяца. Эффект оценивался через один и два месяца от начала лечения.

Всего в исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст 52,3 года) с длительностью заболевания МКБ 3,6 года (от двух месяцев до 12 лет), находящихся на амбулаторном или стационарном лечении по поводу мочекаменной болезни и хронического пиелонефрита. У 60% больных камни локализовались в почках, у 26% — в мочеточнике и у 14% — в мочеточнике и в почке.

До лечения проводилось обследование: выявление жалоб больного, анамнез заболевания, физикальный осмотр, общие анализы крови и мочи, посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, определение мочевины, креатинина, мочевой кислоты и электролитов крови, УЗИ, обзорная и внутривенная (по показаниям) урография. Через 30 и 60 суток проводилось аналогичное обследование, которое дополнялось определением температуры, пульса, артериального давления и оценкой нежелательных явлений (при их наличии).

В исследование включались больные с первичными и рецидивными камнями в почках (размерами до 18 мм) и в мочеточниках (размерами до 1 см) с лабораторными и клиническими признаками инфекции мочевых путей, которым на момент обследования по тем или другим причинам невозможно было провести дистанционную литотрипсию.

Не включались в исследование больные с большими камнями мочеточников, не способными к самостоятельному отхождению и находящимися более трех месяцев на одном месте, а также больные со стриктурами мочеточников ниже камней. Активный воспалительный процесс в почках с высокой температурой и интоксикацией, требующий неотложной помощи, бактериурия более 10^5 м.т. в 1 мл мочи, также являлись критерием, не позволяющим включать больных в исследование.

После начала исследования больной мог быть исключен из протокола на любом его этапе, если он отказывался от исследования; при нарушении больным протокола исследования; если ухудшалось состояние больного, что потребовало проведения других, не предусмотренных протоколом лечебных мероприятий; при развитии побочных эффектов, связанных с приемом препарата.

До начала исследования определили три степени зависимости побочных эффектов от испытуемого препарата:

- 1) «не связано» — реакция, проявляющаяся по истечении достаточного срока после применения препарата;
- 2) «возможно» — известная реакция на испытуемый препарат, которая, однако, может быть следствием состояния здоровья пациента или применения других видов лечения;
- 3) «вероятно» — известная реакция на препарат, которую нельзя оправдать состоянием здоровья пациента.

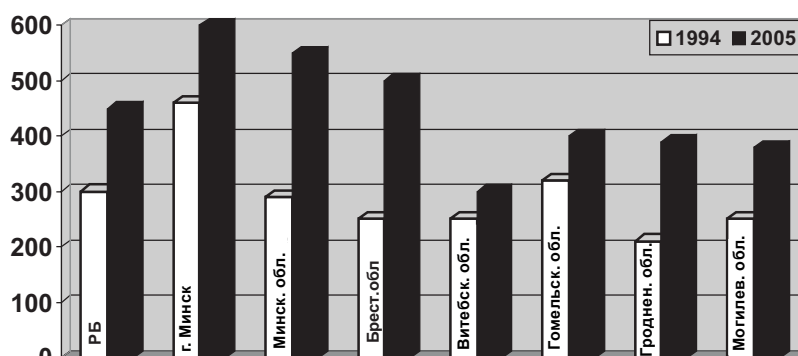


Рис. 1. Общая заболеваемость МКБ по регионам Республики Беларусь в 1994 и 2005 гг. (на 100000 чел.) [2]

Для проведения исследования все больные были разделены на две группы. В первую группу были включены 30 пациентов с МКБ и хроническим пиелонефритом, получавшие цистон. У 10 из них камни были в мочеточнике, у 20 — в почках. Цистон назначали в виде монотерапии по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца. При этом больные соблюдали диету в соответствии с типом камнеобразования и водный (питьевой) режим (не менее 2500 мл жидкости в сутки).

Вторую группу составили 30 пациентов с МКБ и хроническим пиелонефритом. У 10 из них камни находились в мочеточнике, у 20 — в почках. Им проводилась стандартная амбулаторная камнеизгоняющая и противовоспалительная терапия: отвары растительных диуретиков (пол-пола 1/2 стакана 2 раза в день, 2 недели); спазмолитические средства (но-шпа по 1 таблетке 2 раза в сутки, 10 дней) и курс уроантисептиков (фурагин по 2 таблетки 3 раза в день, 10 дней). Одновременно больные соблюдали соответствующую типу камнеобразования диету с водной (питьевой) нагрузкой (не менее 2500 мл жидкости в сутки).

Для оценки эффективности лечения определили основные критерии (действие на воспалительный процесс, изменение количества и размеров камней и самопроизвольное отхождение камней) и второстепенные критерии (симптоматическое улучшение и частота рецидивов).

На фоне проводимой терапии в первой группе отхождение камней из мочеточника наблюдалось у 9 больных, одному проведено ДЛТ. Во второй группе также зафиксировано самостоятельное отхождение всех камней мочеточника (у 10 пациентов). Данные подтверждены УЗИ и рентгеновским исследованием. Существенной динамики у больных обеих групп с камнями в почках не отмечено. Если у больных первой группы до лечения размеры камней составляли от 0,3 до 1,8 см (средний размер 1,06 см), то через 30 дней — 0,3–1,7 см (1,1 см), а через 60 дней — 0,3–1,7 см (0,99 см).

Аналогичные результаты отмечены во второй группе: до лечения — 0,4–1,6 см (1,1 см), через месяц — 0,4–1,6 см (1,0 см), через 60 дней — 0,4–1,5 см (1,1 см) соответственно. Статистически достоверных различий при этом между сравниваемыми величинами не отмечено. Полученные результаты позволяют говорить об одинаковой эффективности сравниваемых методов лечения в отношении возможности отхождения конкрементов размерами до одного сантиметра, локализуемых в мочеточ-

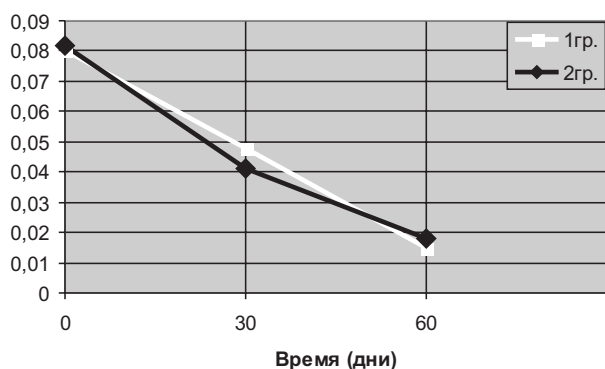


Рис. 2. Динамика протеинурии в сравняемых группах, г/л

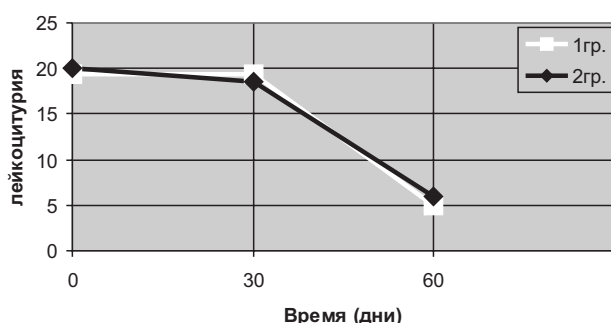


Рис. 3. Динамика лейкоцитурии в сравняемых группах

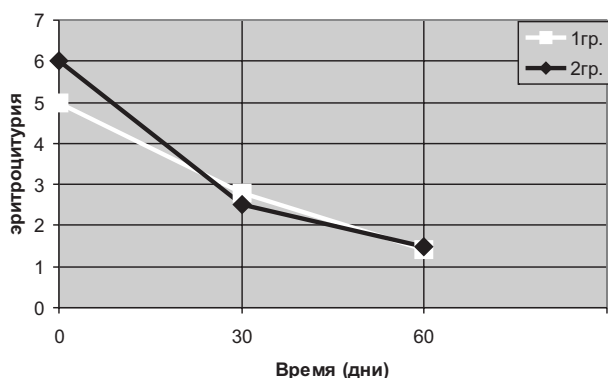


Рис. 4. Динамика эритроцитурии в сравняемых группах

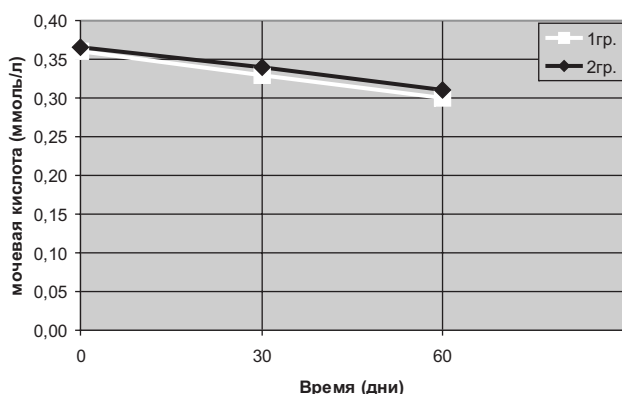


Рис. 5. Изменение уровня мочевой кислоты в крови больных сравняемых групп

нике. Литолитического эффекта по отношению к камням почек при курсе лечения в течение одного месяца не отмечено.

В обеих группах в результате лечения нормализовалось содержание белка в моче. Так, в первой группе с $0,08\pm0,05$ г/л до лечения содержание белка в моче уменьшилось до $0,048\pm0,06$ г/л и оставалось нормальным через 60 дней от начала лечения – $0,015\pm0,03$ г/л (рис. 2). У больных второй группы динамика содержания белка в моче составила $0,08\pm0,06$ г/л, $0,04\pm0,03$ г/л и $0,02\pm0,01$ г/л соответственно (рис. 2).

Количество лейкоцитов в общем анализе мочи через 30 дней от начала лечения изменялась незначительно в обеих группах. Так, в первой группе число лейкоцитов в общем анализе мочи до лечения составляло $19,3\pm17,85$, а через 30 дней – $19,4\pm17,32$ в поле зрения, во второй – $20,1\pm18,53$ и $18,5\pm10,27$ соответственно. Через 60 дней количество лейкоцитов в общем анализе мочи нормализовалось в обеих группах (рис. 3).

В отличие от лейкоцитов число эритроцитов уже через 30 дней от начала лечения нормализовалось в обеих группах и оставалось нормальным до 60 суток от начала лечения (рис. 4).

В посевах мочи больных первой группы различная микрофлора (менее 10^5) выявлена у 15 человек. Преобладала *E.coli* (до 10^4), у единичных пациентов высеяны *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis*. Через 30 дней приема цистона количество пациентов с бактериурией уменьшилось до 9 человек и через 60 дней – до 7.

Во второй группе бактериурия (менее 10^5) до лечения была у 17 человек, через 30 дней от начала лечения она сохранялась у 10 пациентов и через 60 дней – у 8.

В результате исследования не обнаружено статистически достоверного изменения уровня мочевой кислоты в крови больных обеих групп (рис. 5).

За весь период наблюдения не зафиксировано побочных эффектов действия цистона. Лечение из-за плохой переносимости препарата не было отменено ни у одного больного. Все пациенты оценили переносимость препарата как хорошую. Субъективная оценка пациентами эффективности цистона: 70% – отлично, 30% – хорошо.

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало, что назначение растительного препарата «Цистон» в течение одного месяца у больных с мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом оказывает такое же действие, как и применение спазмолитических средств вместе с уроантисептиками. При этом частота самостоятельного отхождения камней мочеточников в обеих сравняемых группах одинаковая. Лечение цистонем сопровождается уменьшением степени воспалительного процесса, что проявляется уменьшением количества лейкоцитов, белка в общем анализе мочи, а также частоты бактериурии. На фоне хорошей переносимости препарата, отсутствия побочных эффектов возможно увеличение длительности лечения с целью профилактики роста камней или их образования, а также предупреждения обострения пиелонефрита. Учитывая имеющиеся в литературе данные о мембраностабилизирующем и антиоксидантном действии компонентов растительного препарата «Цистон» при более длительном использовании возможна стабилизация камнеобразования или

ЛИТЕРАТУРА

1. Эммерсон Б.Т. // Руководство по нефрологии; под ред. Витворт Дж. А., Лоренса Дж. Р.; пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 290 с.
2. Лелюк В. Ю., Вошула В. И., Доста Н. И., Ненартович В.С. Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни. — UroWeb.ru.
3. Борисов В.В., Еналеева С.К., Шедания А.В., Оленич А.В. // М-лы пленума правления Рос.общества урологов. — М., 2003. — С. 78.
4. Османов И.М., Длин В.В. // Практика педиатра. — 2006. — № 10.
5. Аюкаев Р.Я., Андронович С.В., Попов С.В. // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 24.
6. Дасаева Л.А., Шатохина С.Н., Шилов Е.М. // Нефрология и диализ. — 2003. — Т. 5, № 3.

фрагментирование имеющихся камней на более мелкие. При этом не исключено ослабление связей в кристаллической решетке камней, что облегчит их дробление при дистанционной литотрипсии [3–6].

Учитывая полученные результаты, можно рекомендовать цистон больным не только с мочекаменной болезнью, но и с хроническим пиелонефритом при соблюдении соответствующего питьевого режима.

Т.В. Жукова

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ее лечение

НИИ медицинской экспертизы и реабилитации МЗ РБ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, с развитием характерных симптомов независимо от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода [1–4].

В настоящее время принято выделять эндоскопически негативную (НЭРБ), эрозивную ГЭРБ и пищевод Барретта (метаплазия Барретта). Разделение ГЭРБ на эндоскопически негативный и позитивный варианты в значительной степени обусловлено существенными различиями в течении и прогнозе этих вариантов заболевания. Установлено, что хотя в 5–12% случаев недостаточность эффективно корригируемая НЭРБ может прогрессировать в рефлюкс-эзофагит, в большинстве случаев данная форма заболевания характеризуется относительно стабильным непрогрессирующим течением, хорошим прогнозом, отсутствием каких-либо осложнений и требует иных подходов к выбору лечебно-диагностической тактики, нежели эрозивная ГЭРБ [1, 3, 4].

Актуальность проблемы ГЭРБ определяется целым рядом обстоятельств. Так, эпидемиологические исследования последних лет показали, что по своей частоте и распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции в ряду других гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность изжоги и эрозивного эзофагита максимальна в США и странах Западной Европы (20–40% населения) и минимальна в Китае (2,5%) и Корее (3,5%) [2, 4, 9]. Россия по частоте встречаемости этого симптома занимает промежуточное положение — около 10% [9]. Примерно такая ситуация и в нашей стране. Однако можно предположить, что частота распространенности ГЭРБ среди населения значительно выше данных статистики в связи с существующими ограничениями и сложностями применяемых диагностических методов и тем фактом, что далеко не все больные обращаются за врачебной помощью. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению распространенности ГЭРБ [1, 3, 4, 7, 9].

Следует подчеркнуть большую клиническую значимость данного заболевания. Как свидетельствовали специально проведенные исследования, сами больные ГЭРБ оценивают свое качество жизни ниже, чем пациенты с ишемической болезнью сердца [3–5].

Клинические различают пищеводные и внепищеводные симптомы ГЭРБ. Такие характерные симптомы, как изжога, отрыжка, срыгивание, дисфагия (затруднения при глотании), одинофагия (боль при глотании), ощущение горечи во рту, боль в эпигастриальной области и пищеводе, икота, рвота, ощущение кома за грудиной существенно ухудшают качество жизни и снижают работоспособность пациентов [2, 5, 8].

В настоящее время самое пристальное внимание уделяется «внепищеводным» симптомам ГЭРБ, в частности, ее кардиологическому варианту. Было отмечено, что в 50% случаев причиной болей в левой половине грудной клетки, не связанных с поражением сердца (non-cardiac chest pain), является ГЭРБ [2, 3, 7, 8]. К бронхолегочным проявлениям ГЭРБ относятся: длительный кашель, особенно в ночное время, бронхиальная астма, фиброзирующий альвеолит, аспирационные пневмонии, пароксизмальные ночные апноэ, кровохарканье. Попадание рефлюктата в просвет бронхов способно провоцировать возникновение бронхоспазма [2, 4]. Отоларингологическими проявлениями ГЭРБ являются: осиплость голоса, пароксизмальный ларингоспазм, полипы, язвы, гранулемы голосовых складок, стеноз и злокачественные поражения гортани, ларингит, фарингит, чувство кома в горле, синусит, средний отит. В группу стоматологических проявлений ГЭРБ входят эрозии эмали зубов, эксфолиативный хейлит, ангулярный стоматит, веррукозная лейкоплакия, хронический генерализованный парадонтит и др. [1–3, 7, 8, 10].

Таким образом, первичная диагностика ГЭРБ из-за многообразия клинических проявлений может вызывать затруднения у врачей общей практики. Это осложняется тем, что многие больные не в состоянии адекватно изложить свои жалобы врачу, например, некоторые из них понимают под изжогой совершенно другие ощущения. С целью улучшения первичной диагностики

ГЭРБ за рубежом недавно была разработана и внедрена новая шкала оценки симптомов у больных с подозрением ГЭРБ – Re-flux Questionnaire (ReQuest™), применение которой дало хорошие результаты в клинических исследованиях [3, 5].

При эндоскопическом исследовании у больных ГЭРБ могут отмечаться признаки рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности: гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода (катаральный эзофагит, относящийся к НЭРБ), эрозии и язвы (эрозивный эзофагит, градиация которого осуществляется в зависимости от площади повреждения), наличие экссудата, контактной кровоточивости, налетов фибрина или признаков имевшего место кровотечения. Помимо этого могут отмечаться пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод, истинное укорочение пищевода, рефлюкс желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод. Во многих случаях клиническая симптоматика не коррелирует с эндоскопическими и морфологическими изменениями [1, 3, 4, 6, 8, 9].

Эндоскопический метод высокого разрешения, позволяющий достоверно выявлять и классифицировать начальные эндоскопические изменения при ГЭРБ, дает возможность диагностировать ранние стадии рефлюкс-эзофагита – изменение капиллярной сети слизистой оболочки пищевода, зазубренность Z-линии, треугольные вдавления слизистой оболочки. Все это наряду с использованием флуоресцентной эндоскопии и хромоэндоскопии существенно повышает диагностические возможности эндоскопической диагностики ГЭРБ [2, 3, 7, 9].

Важнейшим методом инструментальной верификации ГЭРБ является компьютерная 24-часовая рН-метрия, признанная «золотым стандартом» диагностики и позволяющая не только установить наличие патологического рефлюкса, но и оценить его характер (кислотный, щелочной), продолжительность, взаимосвязь с клинической симптоматикой, приемом пищи, положением тела, курением, применением лекарств. Данный метод дает возможность индивидуального подбора терапии и контроля эффективности лечения [3].

Определенное значение в диагностике ГЭРБ имеет эзофагоманометрия [3]. Методика может дать ценные сведения о снижении давления в зоне нижнего пищеводного сфинктера, нарушениях перистальтики и тонуса пищевода. Однако в клинической практике этот метод применяется редко.

Для диагностики ГЭРБ оправдано применение теста с ингибитором протонной помпы (ИПП), т.н. омепразолового или рабепразолового теста. Рабепразол представляется в данном случае более предпочтительным по причине самой высокой скорости развития антисекреторного эффекта среди всех ИПП. Его назначают по 20 мг/сут однократно на протяжении нескольких дней. Исчезновение симптомов ГЭРБ в течение 1-3 дней свидетельствует о наличии заболевания, однако длительность проведения данного теста окончательно не установлена [8, 10]. По диагностической ценности этот тест не уступает суточному рН-мониторированию и эндоскопическому исследованию пищевода.

При торпидном течении заболевания (отсутствии клинико-эндоскопической ремиссии в течение 8 недель адекватной терапии), а также при наличии осложнений (формировании стриктуры пищевода, подозрении развития метаплазии Барретта) обязательным является морфологическое (гистологическое) исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода [1, 2, 3, 8, 10].

Патогномоничным для ГЭРБ является атрофия эпителия пищевода с истончением эпителиального слоя, перемежающаяся с участками гипертрофии эпителия. Морфологическим субстратом НЭРБ является расширение межклеточных пространств в базальном слое эпителия слизистой оболочки пищевода, которое отчетливо определяется при электронно-микроскопическом исследовании.

Целью лечения ГЭРБ является устранение жалоб, улучшение качества жизни больного, предотвращение или коррекция осложнений, воздействие на симптоматические проявления со стороны других органов [1, 3, 5, 7, 8, 10]. Консервативное лечение предусматривает соблюдение определенного образа жизни и диеты, применение фармакологических средств. Показаниями к оперативному лечению являются: повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, пищевод Барретта, неэффективность медикаментозной терапии [1, 3, 4, 10]. Общие рекомендации по изменению стиля жизни и диете традиционны и включают [1]:

- сон с приподнятым не менее чем на 15 см головным концом кровати;
- снижение массы тела при ее избытке;
- частое дробное питание (не менее 5-6 раз в день);
- в течение 1–1,5 ч после еды не ложиться и не принимать пищу перед сном (последний прием – за 3 ч до сна);
- молчание во время еды (с целью уменьшения аэрофагии);
- ограничение приема жиров, увеличение в рационе количества белка;
- ограничение (исключение) потребления содержащих кофеин (кофе, крепкий чай, кола) и газированных напитков, соков из цитрусовых, кетчупа, томатов, в т.ч. сока;
- ограничение приема горячей, острой пищи;
- отказ от курения;
- избегание тесной одежды, тугих поясов;
- включение в рацион продуктов, богатых пищевыми волокнами.

В терапии ГЭРБ лидирующие позиции занимают ИПП [1, 3, 6, 8, 10, 11]. Применение препаратов, препятствующих собственно рефлюксу, как монотерапия эффективно только у ограниченного числа больных при легких формах ГЭРБ. В большинстве случаев необходимо снижение агрессивности влияния на слизистую оболочку пищевода самого рефлюктата (желудочного и/или дуоденального). Это достигается применением антисекреторных препаратов, воздействующих на сам механизм секреции (ИПП) или на его регуляцию (блокаторы H_2 -рецепторов гистамина). Начало широкого использования ИПП было положено после того, как были продемонстрированы клинические преимущества данной группы лекарственных средств над H_2 -блокаторами. Так, по данным метаанализа 33 рандомизированных исследований, ИПП способствовали достижению клинической ремиссии и улучшению качества жизни у 83% больных ГЭРБ, тогда как H_2 -блокаторы и плацебо – у 60 и 27% соответственно [8, 10, 11]. Частота заживления эрозий слизистой оболочки пищевода в течение 12 недель лечения составляет при применении ИПП более 80%, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина – менее 50% [8, 20]. Эти данные полностью подтверждают правило Белла (1992), в соответствии с которым эрозии пищевода заживают в 80–90% случаев при условии поддержания в пищеводе $pH > 4$ не менее

16–22 ч в течение суток, что достигается только при использовании ИПП [4].

Считается доказанным, что всем пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ следует назначать ИПП в высокой дозе, а продолжительность лечения должна составлять не менее 3 мес. [1, 3, 6, 7, 14]. Если такое лечение оказывается неэффективным, показано проведение ЭГДС и суточной pH-метрии с оценкой реакции на ИПП. Если при этом диагноз ГЭРБ подтверждается, то требуется продолжение или даже усиление медикаментозной терапии, а в случае ее неэффективности – хирургическое лечение заболевания [3, 8]. При отрицательных результатах обследования нужно вновь вернуться к вопросу дифференциальной диагностики, так как в этом случае весьма вероятна другая патология. При купировании симптомов переходят на режим поддерживающей терапии, которая проводится по тем же схемам, что и при классической ГЭРБ. В отсутствие адекватной терапии в 7–23% случаев ГЭРБ может осложниться формированием пептических стриктур пищевода, чему способствуют необоснованно укороченные курсы лечения (менее 4 недель), недостаточное подавление желудочной секреции из-за применения несоответствующих лекарственных средств и доз препаратов, несоблюдения пациентом врачебных рекомендаций [1, 3, 7, 8, 14].

В современной медицине рекомендации по применению того или иного антисекреторного средства основываются не только на патогенетическом обосновании его эффективности в лечении ГЭРБ, но и подтверждаются клиническими преимуществами препарата в отношении:

- способности быстро и полностью купировать основные симптомы заболевания, прежде всего изжогу, и улучшать эндоскопическую картину;
- высокой безопасности (курс лечения ГЭРБ рассчитан на 1-2 мес., поддерживающая терапия проводится годами);
- улучшения качества жизни;
- оптимального соотношения эффективность/стоимость.

Нами изучены результаты оценки эффективности современного ИПП – рабепразола (Париета) в лечении ГЭРБ. Группа ИПП помимо рабепразола включает: омепразол, лансопразол, пантопразол и оптический изомер омепразола – эзомепразол.

Основным условием, необходимым при лечении ГЭРБ, служит поддержание внутрипищеводного pH>3-4 на протяжении большей части времени суток [1, 3, 7, 10, 11]. В клинических исследованиях для контроля pH проводится 24-часовой мониторинг его показателей в пищеводе и/или желудке.

Сравнение степени увеличения внутрижелудочного pH после приема однократной дозы ИПП показало, что применение 20 мг рабепразола приводит к достоверно более высокому pH (3,4) в течение первых суток. Далее в порядке убывания следуют лансопразол, пантопразол, омепразол, эзомепразол, омепразол МАПС и плацебо. Рабепразол также превосходит все другие ИПП по времени суток, в течение которого внутрижелудочный pH поддерживается на уровне >4 [13].

Такие преимущества рабепразола можно объяснить различной фармакокинетикой препаратов. Рабепразол, как и другие ИПП, – слабое основание со значением pKa, равным 4,9 (pKa – это величина pH, при которой 50% соединения протонировано). Для омепразола, эзомепразола, лансопразола pKa составляет 4,0, для пантопразола – 3,0. При нейтральных значениях pH

(в частности, в тонкой кишке) все ИПП находятся в непротонированной форме, поэтому легко проникают через биологические мембраны, что обеспечивает хорошее всасывание. Однако все следующие этапы действия ИПП (накопление в секреторных канальцах, активация под действием кислоты и блокирование H⁺, K⁺-АТФазы) в значительной степени определяются pKa и отличаются у разных препаратов. При попадании в среду со значением pH ниже pKa вещество протонируется, приобретая положительный заряд, и хуже проникает через биологические мембраны. Во всем организме наиболее низкий pH, равный 0,8-1,0, регистрируется в секреторных канальцах желудочного эпителия. Поэтому именно здесь происходит накопление ИПП. При значениях pH<3 все ИПП накапливаются в секреторных канальцах достаточно быстро, однако повышение pH приводит к снижению скорости накопления, прежде всего ИПП с низкой pKa: при pH>3 снижается скорость накопления пантопразола, при pH>4 – омепразола, эзомепразола, лансопразола [13, 15, 20].

Аналогичным образом отличается и активация ИПП. Все ИПП – пролекарства, т. е. они должны превратиться в химически активную форму (сульфенамид), и это превращение происходит в кислой среде. При pH<3 все ИПП активируются достаточно быстро. Производные сульфенамидов реагируют с H⁺, K⁺-АТФазой со скоростями, прямо пропорциональными скорости их превращения в активный сульфенамид: рабепразол > омепразол > эзомепразол > лансопразол > пантопразол. Поэтому и концентрации, при которых достигается полумаксимальный эффект (pH=2), существенно отличаются: для омепразола – 0,47 мкМ, для рабепразола почти в 7 раз меньше – 0,07 мкМ. Этим обеспечивается одна и та же результативность при приеме меньших доз рабепразола по сравнению с другими ИПП. Так, одинаковая часть времени суток с внутрижелудочным pH>4 достигается применением минимальной дозы рабепразола (10 мг) и стандартной дозы эзомепразола (20 мг) как в 1-й, так и 5-й день приема препаратов. Внутригастральный pH и время с pH>4 в течение 24 ч значительно выше после однократного применения 20 мг рабепразола по сравнению с 30 мг лансопразола, 40 мг пантопразола, 20 мг омепразола (капсулы и таблетки МАПС), 20 мг эзомепразола или плацебо [13, 15, 16, 20, 23, 25].

Другой причиной для более эффективного и предсказуемого блокирования H⁺, K⁺-АТФазы рабепразолом служат различия в метаболизме. Основной метаболический путь превращения рабепразола – образование тиоэфира через неэнзиматическое превращение. Второй метаболический путь осуществляется системой цитохрома P 450: CYP2C19 и CYP3A4 [12]. Все другие ИПП (омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол) метаболизируются в основном с участием цитохрома P-450. Наличие мутации в гене, кодирующем CYP2C19, приводит к снижению скорости метаболизма этих ИПП, наиболее выраженному у гомозиготов по мутантному гену (пациенты – медленные метаболизаторы). При отсутствии мутации гена все ИПП за исключением рабепразола метаболизируются быстро (пациенты – быстрые метаболизаторы). В европейской популяции 2–4% населения гомозиготны по мутации гена, кодирующего изоформу CYP2C19, в то время как в азиатской – 20–23%. У гомо- или гетерозиготов-активных метаболизаторов внутрижелудочный pH после однократного приема 20 мг рабепразола выше в течение первых 5–6 ч, чем после однократного приема 20 мг омепразола [6, 12].

Еще одно преимущество (перед омепразолом, эзомепразолом, лансопризолом), на фоне незначительного метаболизма рабепразола системой CYP2C19 — возможность и безопасность одновременного назначения с препаратами, метаболизирующимися этой системой (теофиллин, варфарин, фенитоин, диазепам). На эффективность рабепразола не оказывает влияния одновременный прием антацидов, что позволяет применять последние как симптоматическое средство при изжоге [15, 17, 19, 23, 25].

Биодоступность рабепразола составляет около 52% и не меняется при повторном приеме препарата, поэтому она абсолютно предсказуема в любой день лечения. Это отличает рабепразол от других ИПП, при повторном приеме которых происходит возрастание биодоступности: для эзомепразола с 64 до 89%, омепразола — с 40 до 65% [13, 15, 22, 24, 26, 28].

Проведенное исследование эффективности рабепразола при различных формах ГЭРБ с позиций медицины, основанной на научных доказательствах, показало высокую реализацию фармакокинетических особенностей данного препарата: он наиболее быстро купирует изжогу при эрозивной и неэрозивной формах ГЭРБ по сравнению с другими ИПП, через 8 недель лечения в дозе 20 мг наблюдается заживление эрозий у 87–100% больных, в дозе 10 мг в сутки предотвращается развитие рецидивов в течение года у 95%, в течение пяти лет — у 90% [18].

Метаанализ 63 контролируемых исследований, проведенных в Японии, Северной Америке и Европе, которые были посвящены изучению рабепразола, показал его хорошую переносимость, продемонстрировал сопоставимость частоты побочных эффектов, возникающих при приеме различных суточных доз рабепразола (10, 20 и 40 мг/сут) и приеме плацебо [13, 18, 21, 24, 26].

При назначении длительной поддерживающей терапии следует учитывать сопутствующие экономические факторы. Так, по данным метаанализа, проведенного в США, затраты на лечение одного больного с эрозивной ГЭРБ в течение года, включая стоимость стационарного лечения, амбулаторных процедур, визитов к врачу, а также ИПП, составляют 1414 долл. США при использовании рабепразола; 1599 долл. — омепразола; 1671 долл. — лансопризола [31]. Преимущество рабепразола обусловлено также его более высокой эффективностью в профилактике рецидивов, которая составляет 86%, при использовании омепразола — 81%; лансопризола — 68% [13, 26, 28, 30].

Нами проводилось лечение 122 пациентов с эрозивной ГЭРБ, средний возраст которых составил $46 \pm 10,4$ г. Пациенты были разделены на 2 группы (56 и 66 человек соответственно). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и характеру патологических изменений. Пациентам 1-й группы назначался рабепразол (Париет) по 20 мг в день однократно утром в течение 8 недель, пациентам 2-й группы — эзомепразол в дозе 40 мг в сутки. Показателями клинической эффективности служили исчезновение или уменьшение изжоги, а также других сопутствующих симпто-

мов — регургитации, боли за грудиной или в эпигастрии, тошноты, рвоты, дисфагии. Улучшение эндоскопической картины оценивалось по заживлению эрозий в пищеводе.

К окончанию курса лечения клиническое улучшение отмечено у всех больных. Через 8 недель эпителизация эрозий эндоскопически наблюдалась у 96% пациентов 1-й группы и у 92% 2-й группы ($p > 0,05$). Однако 95% обследованных 1-й группы отметили улучшение (исчезновение изжоги, болей и т.д.) уже к концу 1-й недели лечения, тогда как среди пациентов 2-й группы улучшение за данный промежуток времени отметили 78% ($p = 0,05$). Следовательно, можно предположить, что применение рабепразола (Париета) при лечении ГЭРБ предпочтительно, так как повышает качество жизни пациентов.

Таким образом, рабепразол (Париет) — современный ингибитор протонной помпы, назначение которого патогенетически обосновано при лечении всех форм ГЭРБ [15, 24, 25, 27, 29, 30]. Продолжительность лечения зависит от выбранного варианта терапии, ее эффективности и может колебаться в среднем от 4 до 26 недель. К настоящему времени существует несколько вариантов терапии ИПП: постоянная, поддерживающая, прерывистые курсы и терапия по требованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин, В.Т., Трухманов, А.С. // ПМЖ. — 2003. — № 2. — С. 43–48.
2. Gardner, J.D. // Amer. J. Gastroenterol. — 2001. — № 96. — P. 1363–70.
3. DeVault, K.R. // Amer. J. Gastroenterol. — 2005. — № 100. — P. 190–200.
4. Bell, N.J. // Digestion. — 1993. — № 51, Suppl. 1. — P. 59–67.
5. Bhattacharjya, A. // Gut. — 2000. — Vol. 47 (suppl 3). — P. 53.
6. Ishizaki, T. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13 (suppl 3). — P. 27–36.
7. Bardhan, K.D. // Digestion. — 2004. — № 69 (4). — P. 229–237.
8. Vigeri, S. // Dig. Liv. Dis. — 2001. — Vol. 33. — P. 719–729.
9. Исаков, В.А. // Эксперим. клинич. гастроэнтерол. — 2004. — № 5 (Спец. выпуск). — С. 2–6.
10. Gardner, J.D. Integrated // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — № 16. — P. 455–464.
11. Horn, J. // Clin. Ther. — 2000. — Vol. 3. — P. 266–280.
12. Shirai, N. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 15. — P. 1929–1937.
13. Warrington, S. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16, N 7. — P. 1301–1307.
14. Pantoflickova, D. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — № 17. — P. 1507–14.
15. Мишушкин, О.Н. Париет в России: результаты многоцентрового клинического исследования / О.Н. Мишушкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 8. — С. 46.
16. Keith, G. // Clin. Drug Invest. — 2006. — № 26(1). — P. 21–28.
17. Baisley, K. // Clin. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96 (suppl). — P. 48–148.
18. Birbara, C. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12, N 8. — P. 889–897.
19. Cloud M.L. // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, N 5. — P. 993–1000.
20. Van Pinxteren, B. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2004. — Vol. 4. CD002095.
21. Miner, P. Jr. // Amer. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, N 6. — P. 1332–1339.
22. Thjodleifsson, B. // Dig. Dis. Sci. — 2000. — Vol. 45, N 5. — P. 845–853.
23. Thjodleifsson, B. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 17, N 3. — P. 343–351.
24. Надинская, М.Ю. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2004. — № 1. — С. 9–19.
25. Шептулин, А.А. // Воен.-мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 35–40.
26. Williams, M.R. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — N 12. — P. 1079–89.
27. Freitas, J. // Clin. Drug. Invest. — 2002. — Vol. 22, N 5. — P. 279–289.
28. Holtmann, G. // J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 120 (suppl 1). — P. 435.
29. Holtmann, G. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 479–485.
30. Inamori, M. // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 18, N 9. — P. 1034–1038.
31. Dean, B.B. // Amer. J. Health. Syst. Pharm. — 2001. — Vol. 58, N 14. — P. 1338–1346.

ЗОВАСТИКОР

SIMVASTATIN



Показания к применению

Перед применением Зовастикора
необходимо
проконсультироваться с врачом!

Первичная гиперхолестеринемия
(тип IIa и IIb по классификации
Фредриксона) и комбинированная
гиперхолестеринемия
и гипертриглицеридемия при
неэффективности диетотерапии
с низким содержанием
холестерина и других
немедикаментозных мероприятий
(физическая нагрузка и снижение
массы тела) у пациентов
с повышенным риском
возникновения коронарного
атеросклероза.

Ишемическая болезнь сердца
(с целью снижения риска развития
инфаркта миокарда и летального
исхода, а также для уменьшения
риска сердечно-сосудистых
нарушений (инсульт или
транзиторные ишемические
приступы), замедления
прогрессирования атеросклероза
коронарных артерий
и уменьшения риска процедуры
реваскуляризации).



**ООО "БОРИСОВСКИЙ ЗАВОД
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ"**

Фармакотерапевтическая группа:
Гиполипидемическое средство
из группы статинов, ингибитор ГМГ-
КоА-редуктазы. Код АТХ: С10АА01.
Регистрационное удостоверение:
09/04/1579 до 29.01.2014г.

В.Н. Ткачук, А.Э. Лукьянов, Н.Ю. Носков

Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Хронический простатит является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин репродуктивного возраста (Лоран О.Б., Сегал А.С., 2002; Аляев Ю.Г. и соавт., 2004, 2005; Мазо Е.Б., 2004; Ткачук В.Н., 2006; Krieger I. et al., 1999; Moon T., 2000; Kaplan S. et al., 2004 и др.). Большинство урологов полагает, что хроническим простатитом страдает 20-43% мужчин преимущественно в наиболее трудоспособном и активно репродуктивном возрасте (Лопаткин Н.А., 1998; Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2004; Royle P., 1998; Narayan P. et al., 2002; Naber K. et al., 2002; Hochreiter W. et al., 2005).

В настоящее время разработаны и широко применяются различные методы лечения больных хроническим простатитом, однако, по мнению О.Б. Лорана и А.С. Сегала (2002), до сих пор отсутствуют в достаточной степени обоснованные подходы к лечению хронического простатита. К основным принципам лечения больных хроническим простатитом Н.А. Лопаткин (1998), Е.Б. Мазо (2004), Ю.Г. Аляев и соавт. (2004), А.В. Сивков и соавт. (2004, 2005), J. Nickel (1999), A. Argyropoulos et al. (2004) и др. относят: 1) воздействие на все звенья этиологии и патогенеза заболевания; 2) учет категории, активности и степени распространенности процесса; 3) применение комплекса терапевтических мероприятий. Однако стандартная терапия больных хроническим простатитом имеет недостаточную эффективность, и очень часто после лечения наступает рецидив болезни (Ткачук В.Н. и соавт., 1989, 1997, 2006; Аполихин О.И. и соавт., 2004; Глыбочко П.В. и соавт., 2004; Сивков А.В. и соавт., 2004; Kaplan S. et al., 2004).

В последние годы в печати стали появляться сообщения о применении препаратов системной энзимотерапии (вобэнзима, флогэнзима) при лечении больных хроническим простатитом (Мартыненко А.В., 1998; Гуськов А.Р., 1998; Ахтаев Г.Г., 2001; Аляев Ю.Г. и соавт., 2001; Амосов А.В. и соавт., 2002; Оношко В.Ф. и соавт., 2004; Романов К.Е., 2004; Калинина С.Н. и соавт., 2005; Ткачук В.Н., 2006; Rugendorf E.W. et al., 1986; Rovny A. et al., 1997). Указанные публикации подчеркивают интерес исследователей к использованию препаратов системной энзимотерапии у больных хроническим простатитом, однако рассмотрение самой проблемы находится на стадии накопления научных данных.

Целью работы была оценка целесообразности использования препаратов системной энзимотерапии при лечении больных хроническим простатитом с изучением влияния вобэнзима на

симптоматику, течение и прогноз болезни. Лабораторно-инструментальные методы включали: изучение концентраций антибактериального препарата в крови, эякуляте и очаге воспаления (в предстательной железе) при применении вобэнзима, оценку микроциркуляции в предстательной железе, определение динамики урофлоуметрических показателей, а также оценку спермограммы и половой функции у больных хроническим простатитом на фоне лечения препаратами системной энзимотерапии.

В основу исследования положены данные обследования и лечения 237 больных хроническим простатитом, разделенных на три группы. В первую группу были включены 70 больных хроническим бактериальным простатитом, которым помимо традиционной антибактериальной терапии назначали препарат системной энзимотерапии **вобэнзим** (компания «МукоС Фарма»). Вторую группу составили 65 больных хроническим бактериальным простатитом, которые получали только традиционную терапию без включения в схему лечения вобэнзима (группа сравнения). В третью группу были включены 102 пациента, страдающих хроническим абактериальным простатитом категории III А по Международной классификации NIH (1995). Больные этой группы получали вобэнзим в виде монотерапии, и во время приема этого препарата лечение другими медикаментами и физиотерапевтическими средствами одновременно не проводилось. В исследование не были включены больные, подвергавшиеся в течение последних 3 мес. какому-либо лечению хронического простатита.

Больные были обследованы в 1999–2005 гг. в консультативно-диагностическом центре клиники урологии Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова в динамике от 2 до 5 раз, а 75 (31,6%) из них были госпитализированы в урологическую клинику для более тщательного и подробного обследования. Минимальный срок наблюдения за больными составил 5 мес., максимальный – 7 лет.

Возраст наблюдаемых колебался от 18 до 45 лет, а средний возраст составил $28,3 \pm 2,9$ года. Длительность заболевания хроническим простатитом до выполненного нами обследования и лечения составила от 3 мес. до 5 лет.

В соответствии с классификацией хронического простатита, предложенной в 1995 г. Национальным институтом здоровья США (NIH) и принятой в России (Лоран О.Б., Сегал А.С., 2002; Аполихин О.И. и соавт., 2004 и др.), у 135 (57,0%) больных был

диагностирован хронический бактериальный простатит (категория II), а у 102 (43,0%) — хронический абактериальный простатит (категория IIIA), характеризующийся отсутствием микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте, но повышенным количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы или эякуляте. В исследование не были включены больные, страдающие хроническим абактериальным простатитом категории IIIB, у которых не выявлено повышенного количества лейкоцитов в секрете предстательной железы или эякуляте.

У больных первой и второй групп, страдающих хроническим бактериальным простатитом, преобладали жалобы на болевой синдром, тогда как у больных третьей группы, страдающих хроническим абактериальным простатитом, — на расстройства акта мочеиспускания. Жалобы на расстройство половой функции одинаково часто предъявляли больные всех трех групп. Симптомы хронического простатита у наблюдаемых нами больных трех групп были оценены с помощью предложенной в 1999 г. шкалы NIH-CPSI (National Institute of Health — Chronic Prostatitis Symptom Index) — индекса симптомов хронического простатита Национального института здоровья США с учетом дополнений 2001 г., сделанных О.Б. Лораном и А.С. Сегалом. Эта шкала учитывает: 1) боль и дискомфорт; 2) расстройства акта мочеиспускания; 3) влияние заболевания на качество жизни; 4) общий показатель (сумма) симптомов.

Все наблюдаемые нами больные хроническим простатитом были подвергнуты комплексному обследованию в динамике: при первичном обращении, в процессе лечения и после завершения системной энзимотерапии для оценки ее эффективности. Для оценки степени выраженности и математической объективизации жалоб на расстройство акта мочеиспускания у наблюдаемых нами пациентов с хроническим простатитом мы использовали Международную шкалу суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы — IPSS.

Динамика симптомов хронического простатита на фоне применения системной энзимотерапии была принята в качестве первичного критерия эффективности лечения, а вторичными критериями служили наличие или отсутствие микроорганизмов в эякуляте или секрете предстательной железы, динамика числа лейкоцитов в эякуляте, изменения спермограммы, урофлоуметрические параметры, данные иммунологических исследований, состояние микроциркуляции в предстательной железе.

У всех больных проводили пальцевое исследование предстательной железы, а также трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы и мочевого пузыря, что позволяло определить объем железы, экзоструктуру этого органа и количество остаточной мочи. При ультразвуковом исследовании оценивали состояние паренхимы железы, размеры и объем предстательной железы, состояние ее капсулы и семенных пузырьков. При трансректальном ультразвуковом исследовании на аппарате «Aloka-Prosaund-4000» в режиме цветного доплеровского картирования оценивали характер сосудистого рисунка (ход сосудов, их диаметр, количество). Количественную оценку проводили по плотности сосудистого сплетения и диаметру сосуда. Качественными показателями гемодинамики предстательной железы были пиковая скорость кровотока, диастолическая скорость кровотока, средняя линейная скорость кровотока, пульсационный индекс, объемный кро-

воток. При этом исследовании использовали многоплоскостной ректальный датчик частотой 7,5 МГц.

У всех больных изучали пробы секрета предстательной железы и эякулята по общепринятой методике с обязательным бактериологическим анализом, для чего выполняли посев секрета предстательной железы и эякулята. Обязательно проводили биохимическое исследование крови (определение уровней кислой и щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, церулоплазмина, АЛТ, АСТ, общего белка, PSA). Изучали состояние свертывающей системы крови (уровень протромбина, фибринолитическая активность, время рекальцификации плазмы, концентрация фибриногена, количество тромбоцитов). Определяли иммунный статус больных.

Для оценки достоверности полученных результатов была проведена статистическая обработка материала с использованием критерия Стьюдента. Для оценки межгрупповых значений применяли t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсный анализ (ANOVA), при сравнении частотных величин использовали χ^2 -критерий Пирсона.

Результаты и обсуждение

Обследовано 135 больных хроническим бактериальным простатитом. Больным первой группы (70 человек) совместно с традиционной антибактериальной терапией назначали препарат системной энзимотерапии вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в сут за 30 мин до еды в течение 4 недель. Больные второй группы (65 человек) получали в эти же сроки только антибактериальные препараты. Все больные как первой, так и второй группы в течение последних 3 мес. до предпринятого нами обследования и лечения по поводу хронического простатита не получали никакой терапии.

Всем больным первой и второй групп были назначены антибиотики фторхинолонового ряда: 28 (40,0%) в первой группе и 25 (38,5%) во второй получали таривид (офлоксацин) по 400 мг 2 раза в сут; 19 (27,1%) в первой группе и 23 (35,4%) во второй — нолицин по 400 мг 2 раза в сут; 10 (14,3%) в первой группе и 6 (9,2%) во второй — левофлоксацин (таваник) по 250 мг 1 раз в сут; 8 (11,4%) в первой группе и 6 (9,2%) во второй — спарфлоксацин (спарфло) по 200 мг 1 раз в сут; 5 (7,1%) в первой группе и 5 (7,7%) во второй — моксифлоксацин (авелокс) по 400 мг 1 раз в сут. Длительность антибиотикотерапии препаратами фторхинолонового ряда составляла 4 недели, только 14 больных получали спарфлоксацин в течение 3 недель. Согласно рекомендации Европейской ассоциации урологов (2001), длительность антимикробной терапии больных хроническим бактериальным простатитом препаратами фторхинолонового ряда должна составлять не менее 4 недель. Этим же рекомендациям придерживаются в последние годы почти все отечественные и зарубежные урологи (Мазо Е.Б., 2004; Пушкарь Д.Ю., 2004; Ткачук В.Н., 2006; Fowler I., 2002; Naber K., 2002 и др.).

При контрольном бактериологическом исследовании эякулята у больных простатитом после завершения лечения выявлено: в первой группе (антибиотик + вобэнзим) элиминация возбудителя имела место у 67 (95,7%) из 70 больных, тогда как во второй группе — только у 42 (64,6%) из 65 ($p < 0,01$).

Обоснованием повышения эффективности применения антибиотиков в комбинации с вобэнзимом является их лучшее про-

Концентрация офлоксацина (таривиды) у больных хроническим бактериальным простатитом через 2 ч после приема препарата (мг/л)

Таблица

| Концентрация антибиотика | Первая группа (n=12) | Вторая группа (n=10) | p |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| В плазме крови | 1,8±0,4 | 1,7±0,7 | =0,2 |
| В эякуляте | 3,5±0,2 | 2,2±0,4 | <0,05 |
| В ткани предстательной железы | 5,1±0,5 | 3,4±0,5 | <0,01 |

никновение в очаг воспаления. Способность энзимов повышать концентрацию антибиотиков в крови и облегчать их проникновение в ткани и очаг воспаления и тем самым повышать эффективность лечения была известна и ранее (Вальд М. и соавт., 1999; S. Barsom et al., 1983; Ремезов А.П., Кнорринг Г.Ю., 2003). Однако никто не изучал концентрацию препаратов фторхинолонового ряда в ткани предстательной железы на фоне комбинированного лечения антибиотик + вобэнзим у больных хроническим бактериальным простатитом.

У 12 больных первой группы и у 10 больных второй группы мы определили концентрацию офлоксацина (таривиды) через 2 ч после перорального приема препарата (400 мг) в плазме крови, эякуляте и ткани предстательной железы, полученной путем трансректальной биопсии (табл. 1). Концентрация офлоксацина через 2 ч после приема в плазме крови достоверно не отличалась при назначении антибиотика и вобэнзима (первая группа) и только антибиотика (вторая группа), при этом в эякуляте разница была статистически достоверной (3,5±0,2 и 2,2±0,4 мг/л, p<0,05). Но значительно более высокой была концентрация антибиотика в ткани предстательной железы, т. е. в очаге поражения, у больных первой группы – 5,1±0,5 мг/л, второй группы – 3,4±0,5 мг/л (p<0,01).

В результате проведенной терапии (антибиотик + вобэнзим) удалось достичь симптоматического улучшения у 62 (88,6%) из 70 пациентов, тогда как у больных группы сравнения, получавших только препараты фторхинолонового ряда, – у 49 (75,4%) из 65 (p<0,05). Если до лечения выраженность болевого синдрома у больных первой и второй групп была одинаковой (12,2 и 12,3 балла), то через 4 недели в первой группе этот показатель снизился до 3,7 балла (в 3,3 раза), во второй – до 5,1 балла (2,4 раза, p<0,05). Аналогичная динамика имела место и при оценке акта мочеиспускания: если до лечения выраженность дизурии в первой группе составила 8,7 балла, а во второй – 8,4 балла, то через 4 недели лечения в первой группе этот показатель снизился до 2,6 баллов (в 3,3 раза), а во второй – до 3,9 балла (в 2,1 раза, p<0,01). Столь выраженный симптоматический эффект вобэнзима обусловил и заметное улучшение качества жизни больных хроническим бактериальным простатитом.

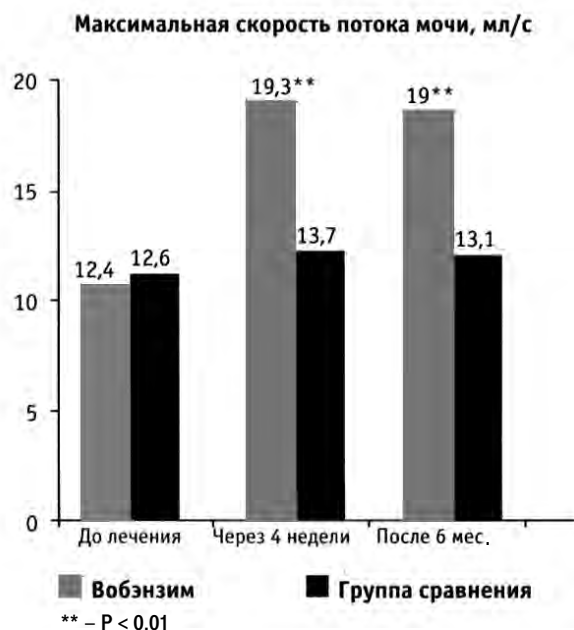
Кроме субъективных показателей при хроническом бактериальном простатите на фоне лечения улучшаются и объективные: максимальная скорость потока мочи, количество остаточной мочи и параметры комбинированного уродинамического обследования. На рисунке приведены данные, характеризующие дина-

мику максимальной скорости потока мочи в процессе лечения хронического бактериального простатита.

При трансректальном ультразвуковом исследовании предстательной железы с доплерографией у больных хроническим бактериальным простатитом до лечения было зарегистрировано уменьшение количества сосудов. После лечения в основной (первой) группе плотность сосудистого сплетения увеличилась до 2,18±0,45 сосуд/см², т. е. в 1,8 раза, тогда как в группе сравнения – только до 1,73±0,71 сосуд/см², т. е. в 1,3 раза (p<0,05). У больных было зарегистрировано увеличение пиковой систолической скорости кровотока в артериях, диастолической скорости кровотока в артериях, средней линейной скорости кровотока, пульсационного индекса, индекса резистентности, линейной скорости кровотока в венах и объемного кровотока. У больных хроническим бактериальным простатитом основной группы пиковая систолическая скорость кровотока в предстательной железе увеличилась с 9,11±0,86 до 13,02±0,36 см/с (в 1,43 раза) и соответствовала нормальной величине, тогда как в контрольной группе она возросла меньше – с 9,34±0,72 до 10,06±0,84 см/с (в 1,07 раза) и не достигла нормального уровня.

У больных простатитом в процессе комплексного лечения (антибиотик и вобэнзим) более значительно, чем при терапии только антибиотиком, увеличивались и другие показатели, характеризующие состояние микроциркуляции в предстательной железе: диастолическая скорость кровотока в артериях железы в первой группе возросла с 2,91±0,51 до 4,32±0,55 см/с (в 1,5 раза), а во второй – с 2,96±0,27 до 3,59±0,31 см/с (в 1,2 раза); средняя линейная скорость кровотока в сосудах в первой группе – с 5,87±0,76 до 7,88±0,48 см/с (в 1,4 раза), во второй – с 5,90±0,81 до 6,25±0,74 см/с (в 1,1 раза).

Таким образом, полученные результаты дают основание считать, что включение в комплексное лечение больных храни-



Динамика показателей урофлоуметрии у больных хроническим бактериальным простатитом в процессе лечения

ческим бактериальным простатитом препарата системной энзимотерапии вобэнзима позволяет существенно улучшить микроциркуляцию в этом органе. Благодаря этому обеспечивается более высокая концентрация антибиотика в очаге воспаления и снижается отек предстательной железы, а также купируется или существенно уменьшается болевой синдром и расстройство акта мочеиспускания; тем самым повышается качество жизни пациента.

Объем эякулята после приема вобэнзима увеличился с $2,8 \pm 0,9$ до $4,1 \pm 0,8$ мл ($p < 0,01$), вязкость снизилась с $16,9 \pm 1,8$ до $13,1 \pm 1,7$ мл ($p < 0,05$), срок разжижения сократился с $24,7 \pm 5,0$ до $15,2 \pm 3,8$ мин ($p < 0,01$). Существенно возросло количество нормально подвижных сперматозоидов: с 61,5 до 79,5% после лечения ($p < 0,01$). Одновременно уменьшилось число пациентов с астенозооспермией с 35,7 до 17,7% ($p < 0,01$). После лечения возрос уровень лимонной кислоты с $17,8 \pm 2,4$ до $26,4 \pm 1,5$ ммоль/л ($p < 0,01$).

При изучении отдаленных результатов лечения больных хроническим бактериальным простатитом мы основное внимание уделяли частоте безрецидивного течения болезни. Оказалось, что включение вобэнзима в лечение хронического бактериального простатита привело к значительному сокращению числа рецидивов болезни в последующие сроки наблюдения. В первые 6 мес. после завершения комплексного лечения больных хроническим бактериальным простатитом рецидив был выявлен только у 1 (1,4%) пациента основной группы и у 8 (12,3%) – группы сравнения ($p < 0,001$); через 12 мес. – у 3 (4,3%) и 9 (13,8%) ($p < 0,01$); через 2–3 года – у 2 (2,9%) и 10 (18,9%) ($p < 0,01$); через 4–6 лет – у 2 (4,9%) и 8 (25,0%) соответственно ($p < 0,001$). Эти данные позволяют заключить, что назначение препаратов системной энзимотерапии при хроническом бактериальном простатите создает условия для ремиссии заболевания у большинства больных.

Кроме того, эффективность применения вобэнзима была изучена у 102 больных хроническим абактериальным простатитом категории IIIA по Международной классификации NIH (1995). Больные этой группы получали вобэнзим в виде монотерапии по 5 таблеток 3 раза в сут. Длительность энзимотерапии, как и у больных хроническим бактериальным простатитом, составила 4 недели. Другого лечения во время приема вобэнзима больные этой группы не получали. В результате удалось достичь симптоматического улучшения у 94 (92,2%) из 102 пациентов, что почти соответствует показателю при лечении больных хроническим бактериальным простатитом препаратами фторхинолонового ряда в сочетании с вобэнзимом (88,6%).

При оценке влияния вобэнзима на различные группы симптомов у больных хроническим абактериальным простатитом было установлено положительное влияние и на болевой синдром, и на расстройства мочеиспускания. Так, после лечения вобэнзимом интенсивность дизурии по шкале NIH-CPSI снизилась с 13,9 балла до 4,1 балла ($p < 0,001$), т. е. в 3,4 раза по сравнению с исходным уровнем с дальнейшим снижением (3,9 балла) и через 6 мес. после окончания лечения. Интенсивность болевого синдрома уменьшилась к концу лечения с 9,6 до 3,8 балла ($p < 0,001$), т. е. в 2,5 раза, и продолжала оставаться почти на таком же уровне (4,0 балла) и через 6 мес. после лечения. У больных хроническим абактериальным простатитом на фоне лечения вобэнзимом улучшилось и качество жизни (с 8,7 до 4,2 балла; $p < 0,01$).

После приема вобэнзима у больных хроническим абактериальным простатитом возросла максимальная скорость потока мочи с $11,2 \pm 0,8$ до $19,4 \pm 1,1$ мл/с ($p < 0,001$) и отмечено существенное улучшение показателей гемодинамики в предстательной железе.

Так, плотность сосудистого сплетения возросла в 2,2 раза (с $0,93 \pm 0,09$ до $2,07 \pm 0,16$ сосуд/см², $p < 0,001$), пиковая систолическая скорость кровотока в артериях предстательной железы увеличилась в 1,4 раза (с $8,76 \pm 0,57$ до $12,11 \pm 0,85$ см/с, $p < 0,05$), диастолическая скорость кровотока в артериях возросла в 1,6 раза (с $2,57 \pm 0,44$ до $4,16 \pm 0,81$ см/с, $p < 0,001$), объемный кровоток увеличился в 2,5 раза (с $0,011 \pm 0,003$ до $0,028 \pm 0,005$ л/мин, $p < 0,001$) и возросла в 1,5 раза скорость кровотока в венах предстательной железы (с $3,26 \pm 0,34$ до $4,74 \pm 0,63$ см/с, $p < 0,05$).

Побочные действия вобэнзима были минимальными. Только 1 (1,0%) из 102 человек жаловался на появление метеоризма и 2 (2,0%) – на изменение консистенции, цвета и запаха стула. Эти побочные явления исчезли сразу же после прекращения приема вобэнзима.

Выводы

1. Применение препарата системной энзимотерапии вобэнзима у больных хроническим бактериальным простатитом позволяет у большинства из них (95,7%) добиться элиминации возбудителя за счет более высокой концентрации антибактериального препарата в очаге воспаления, существенно снизить выраженность у них болевого синдрома и расстройств мочеиспускания.

2. Препараты системной энзимотерапии являются патогенетически обоснованным лекарственным средством при лечении больных хроническим простатитом, так как восстанавливают кровообращение в предстательной железе за счет увеличения объемного кровотока в этом органе, повышения пиковой систолической и диастолической скоростей кровотока в артериях и линейной скорости кровотока в венах предстательной железы, нормализации индекса резистентности.

3. Системная энзимотерапия больных хроническим простатитом позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, способствует большей длительности безрецидивного течения болезни после прекращения лечения и существенно улучшает половую функцию.

4. Прием препарата системной энзимотерапии у больных хроническим простатитом оказывает корригирующее влияние на патологические сдвиги в системе гемокоагуляции и иммунитета и улучшает подвижность сперматозоидов.

5. Нормализация экстроструктуры предстательной железы через 4 недели лечения препаратом системной энзимотерапии вобэнзимом наступает у 82,3% больных хроническим простатитом.

Проведенное исследование показывает, что препараты системной энзимотерапии следует назначать всем больным хроническим простатитом (категории II и категории III по классификации NIH-CPSI) как патогенетически обоснованный вид лечения. Больным, страдающим хроническим бактериальным простатитом, должна быть рекомендована комбинированная терапия вобэнзимом в сочетании с антибактериальным препаратом. У больных хроническим абактериальным простатитом препараты системной энзимотерапии могут быть использованы в качестве монотерапии. При обеих формах хронического простатита длительность системной энзимотерапии должна быть не менее 4 недель.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ
ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Алленов С.Н. и др. // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 25. — С. 1675–1678.
2. Аляев Ю.Г., Налобин Н.А., Саенко В.С. // Южно-Рос. мед. журн. — 2001. — № 1–2. — С. 80.
3. Аляев Ю.Г., Налобин Н.А., Саенко В.С. Применение системной энзимотерапии и физиотерапевтического комплекса «Андро-Мед» в лечении хронического простатита // Андрология и генитальная хирургия. — 2001. — №1–2. — С. 105–108.
4. Борисов В.В., Еналеева С.К., Шедания А.В., Оленич А.В. // М-лы пленума правления Рос. общества урологов. — Саратов, 8–10 июня 2004. — М., 2004. — С. 34–35.
5. Горюловский Л.М., Зингеренко М.Б. // Лечащий врач. — 2003. — № 7. — С. 4–8.
6. Гуськов А.Р., Богачева И.Д., Яцевич Г.Б. // Урология и нефрология. — 1998. — № 6. — С. 37–41.
7. Гуськов А.Р., Яцевич Г.Б. // М-лы науч.-практ. конф. «Новые аспекты системной энзимотерапии». — Ч. 1. — М., 1999. — С. 34.
8. Есилевский Ю.М. // Фарматека. — 2004. — № 16 [93]. — С. 17–20.
9. Ивин Д.И., Сельков С.А., Есипов А.С. // Terra medica. — 2003. — № 3. — С. 21–22.
10. Калинин С.Н., Александров В.П., Тиктинский О.Л., Скрыбин Г.Н. // Тез. докл. «Европейской школы урологов». — СПб., 2000.
11. Калинин С.Н., Семенов В.А., Богданов К.Р., Прищепов А.А. // М-лы Всерос. конф. «Мужское здоровье». — М., 2003. — С. 36.
12. Кудрявцев А.В. // Южно-Рос. мед. журн. — 2001. — № 1–2. — С. 83.
13. Кузнецов Н.П., Якубович А.И., Чуприн А.Е. // М-лы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы дерматологии, микологии и заболеваний, передаваемых половым путем». — Иркутск, 1998. — С. 140–141.
14. Леонтьев И.Г. // Тюменский мед. журн. — 2002. — С. 17–19.
15. Молочков В.А. // М-лы науч.-практ. конф. «Клиника, диагностика и новые технологии терапии дерматозов и инфекций, передающихся половым путем». — М., 2001. — С. 81–82.

16. Носков Н.Ю. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 17 с.
17. Оношко В.Ф., Чемезов А.П. // М-лы пленума правления Рос. общества урологов. — Саратов, 8–10 июня 2004. — М., 2004. — С. 198–199.
18. Романов К.Е. // М-лы пленума правления Рос. общества урологов. — Саратов, 8–10 июня 2004. — М., 2004. — С. 461–462.
19. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. // М-лы пленума правления Рос. общества урологов. — Саратов, 8–10 июня 2004. — М., 2004. — С. 216–230.
20. Теодорович О.В., Цыганко Л.В. // Проблемы амбулаторной хирургии. М-лы 6-й науч.-практ. конф. поликлинических хирургов Москвы и Московской области. — М.: «Издательство ИКАР», 2005. — С. 120–121.
21. Тиктинский О.Л. // М-лы пленума правления Рос. общества урологов. — Саратов, 8–10 июня 2004. — М., 2004. — С. 315–322.
22. Ткачук В.Н. Хронический простатит. — М.: Медицина, 2006. — 112 с.
23. Ткачук В.Н., Лукьянов А.Э., Носков Н.Ю. Эффективность системной энзимотерапии при лечении больных хроническим бактериальным простатитом // 3-я Всерос. конф. «Мужское здоровье»: М., 2006. — С. 88.
24. Хрянин А.А., Лыкова С.Г. Системная энзимотерапия в лечении хронического урогенитального хламидиоза // Тез. докл. VIII Всерос. съезда дерматовенерологов. — М., 2001. — С. 69–70.
25. Шварев И.Н., Летягин А.Ю. Применение системной энзимотерапии в реабилитации больных хроническим простатитом // М-лы междунар. симпози. «Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии». — Новосибирск, 2000. — С. 308–310.
26. Шильман А.И., Блюмберг Б.И., Бульба О.В. Вобэнзим в терапии хронического трихомонадного уретропростатита: М-лы конф. «Современные аспекты диагностики и лечения простатита». — Курск, 2000.

Статья предоставлена
компанией MUCOS Pharma CZ, Ltd (Чешская Республика)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА ОПТИКИ ВПЕРВЫЕ ПРОЙДЕТ В БЕЛАРУСИ



МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА ОПТИКИ И ОЧКОВ «ОПТИКА-2010»
ВПЕРВЫЕ ПРОЙДЕТ В МИНСКЕ
с 11 по 14 мая 2010 года

Будут представлены три тематических раздела: «Очковая оптика» (очки, линзы, оправы, офтальмологическое оборудование и инструменты), «Оптические приборы и технологии» (телескопы, подзорные трубы, зрительные трубы, бинокли, монокуляры, штативы, микроскопы, медицинская оптика) и «Стекло и изделия из стекла» (оборудование и инструменты для обработки и производства стекла, художественное и декоративное стекло, витражи, зеркала).

«В рамках выставки производители линз, очков, оптических приборов и оборудования смогут познакомиться с новыми технологиями и тенденциями рынка, пообщаться с коллегами, завязать новые контакты и провести переговоры с потенциальными клиентами. Ранее компании — производители оптики могли представить свою продукцию только на медицинских выставках, но с развитием рынка появилась заинтересованность в проведении отдельной, специализированной выставки. Участие в выставке примут не только белорусские, но и зарубежные предприятия, а также поставщики и дистрибьюторы оптики крупнейших европейских марок», — рассказали в оргкомитете.

Экспозиция рассчитана в первую очередь на специалистов, однако посетить ее будет интересно и конечным потребителям продукции, которые получат возможность одними из первых ознакомиться с ассортиментом и новыми дизайнерскими тенденциями в производстве оправ, очков и линз до их появления в розничной сети республики.

ВЫСТАВКА «ОПТИКА 2010» ПРОЙДЕТ В РЕСПУБЛИКАНСКОМ ВЫСТАВОЧНОМ ЦЕНТРЕ ПО АДРЕСУ: МИНСК, УЛ. Я.КУПАЛЫ, 27

В Европе зарегистрировано новое показание к назначению препарата «Кораксан»: применение в комбинации с β -блокаторами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрило новое показание к назначению препарата «Кораксан» (ивабрадин). Кораксан рекомендован к применению у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца при недостаточной эффективности β -блокаторов: если не удастся снизить частоту сердечных сокращений ниже 60 ударов в минуту, несмотря на применение оптимальной дозы β -блокатора.

В октябре 2005 г. EMA утвердило первое показание для Кораксана – симптоматическое лечение стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непереносимости или противопоказаниях к применению β -адреноблокаторов. С тех пор было опубликовано множество новых данных о клинических преимуществах препарата. В частности, на основании положительных результатов клинических исследований ASSOCIATE [1] и BEAUTIFUL [2] показания к назначению Кораксана были расширены.

Результаты клинического исследования ASSOCIATE (*Evaluation of the Anti-anginal efficacy and Safety of the association of the If Current inhibitor Ivabradine with a beta-blocker*), проведенного с участием 889 пациентов с ишемической болезнью сердца, продемонстрировали, что назначение Кораксана в сочетании с 50 мг атенолола ежедневно улучшает все параметры нагрузочного теста. Результаты данного исследования имеют особое значение, поскольку проведенные ранее исследования, оценивающие эффективность комбинаций других антиангинальных гемодинамических препаратов, давали противоречивые результаты. Однако в клинической практике комбинированная гемодинамическая терапия широко использовалась, несмотря на отсутствие доказательной базы. «На сегодняшний день из всех имеющихся публикаций о комбинированном применении гемодинамических антиангинальных препаратов результаты исследования ASSOCIATE являются наиболее убедительной демонстрацией преимуществ комбинированной терапии с точки зрения масштабов исследования, соответствия рекомендациям и клинической значимости существенных улучшений всех параметров нагрузочного теста, полученных в исследовании», – заявил доктор Жан-Клод Тардиф, ведущий исследователь из Института сердца в Монреале, Канада.

В крупномасштабном исследовании BEAUTIFUL (*morBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients*

with CAD and left ventricular dysfunction) принимали участие 10 917 пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией левого желудочка. Кораксан назначался сверх проводимой оптимальной терапии, причем 86,9% больных уже принимали β -блокаторы. Результаты субанализа группы пациентов с симптомами стенокардии показал, что Кораксан даже сверх проводимой терапии снижает риск возникновения инфаркта миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти на 24% ($p = 0,05$) на фоне улучшения всех параметров антиангинальной эффективности. Кораксан снижает риск госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 42% ($p = 0,021$). Преимущества лечения Кораксаном были еще более выраженными у пациентов со стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд./мин, у которых Кораксан снизил риск развития инфаркта миокарда на 73% ($p = 0,002$). При этом Кораксан уменьшает потребность в реваскуляризации миокарда у всех больных со стенокардией на 30% ($p = 0,19$), а у пациентов со стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд./мин – на 59% ($p = 0,04$).

Кораксан продемонстрировал хорошую переносимость у больных в обоих клинических исследованиях. Результаты исследований ASSOCIATE и BEAUTIFUL будут включены в обновленную инструкцию по применению препарата «Кораксан».

«Кораксан доказал свою эффективность в качестве антиангинального препарата и может также использоваться для предотвращения коронарных катастроф у пациентов со стенокардией. Новое показание к применению препарата позволит нам эффективно лечить большее количество больных со стенокардией, которая не поддается контролю, несмотря на прием β -блокаторов», – прокомментировал профессор К. Фокс из Королевского госпиталя г. Бромптон (Великобритания), координатор исследования BEAUTIFUL.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 540–548.
2. Fox K. et al. On behalf of the BEAUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2337–2345.

Для получения более подробной информации просьба обращаться
в Представительство «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь.

Тел.: +375 17 306-54-55

E-mail: office@srvbelarus.telecom.by

И.Р. Воронович, Л.А. Пашкевич

Клинико-рентгеноморфологическая диагностика опухоли Юинга в плоских костях (таза, лопатки, позвоночника)

РНПЦ травматологии и ортопедии МЗ РБ

Опухоль Юинга в костях скелета встречается в 1–3% случаев среди новообразований, в основном в диафизах и метафизах длинных трубчатых костей (в плоских костях значительно реже). Наиболее часто она поражает детей (обычно старше 5 лет) и молодых людей; после 50 лет встречается редко. В классификации опухолей костей ВОЗ (2002) саркома Юинга относится к группе «Костномозговые (круглоклеточные опухоли)». Она выделена Джеймсом Юингом в 1921 г. под названием «диффузная эндотелиома кости», обладающая высокой чувствительностью к лучевой терапии. В последующем появилось много работ, но подавляющее число публикаций посвящены поражению длинных трубчатых костей [1, 3, 12, 13]. Особенности диагностики опухоли Юинга в плоских костях скелета в литературе освещены недостаточно полно. Здесь она протекает своеобразно, и диагностика в раннем периоде чрезвычайно сложна.

Располагая большим опытом работы по костной патологии, мы хотим отметить особенности ранней клинико-рентгенологической диагностики данной опухоли в плоских костях, предварительно кратко изложив диагностику поражения длинных трубчатых костей. Основным клиническим симптомом является боль. По ее интенсивности можно выделить следующие проявления: острая, прогрессирующая, волнообразная, вялопротекающая, временами усиливающаяся. По клиническому течению саркомы Юинга можно разделить на две группы.

В первой группе течение заболевания волнообразно, сопровождается периодическим подъемом температуры тела до 38–39 °С. При подъеме температуры состояние больного резко ухудшается, локальные боли усиливаются, особенно по ночам, увеличивается припухлость. В анализах крови отмечается лейкоцитоз до 10–12 тыс., СОЭ — 45–50 мм/ч и выше. В начальном периоде рентгенологически деструктивные изменения в кости не выявляются, может иметь место умеренный периостит. По клинико-рентгенологическим данным в большинстве случаев ставится диагноз: «остеомиелит», назначается антибиотикотерапия и противовоспалительное лечение. С течением времени выраженность болей уменьшается, температура нормализуется, припухлость (если она имеется) стабилизируется. Однако через определенный промежуток времени (1,5–2,5 мес.) вновь наступает обострение с повышением температуры и резкими болями. Рентгенологически выявляются деструктивные изменения в пораженной кости с истончением или разрушением кортикального слоя и слоистым («луковичным») периоститом,

значительным мягкотканым компонентом без известковых включений. Боли усиливаются, особенно по ночам. Такие изменения некоторые авторы объясняют попаданием некротических элементов ткани в ток крови [6, 10, 11, 17]. По нашему мнению, такое своеобразное течение саркомы Юинга можно объяснить следующим образом. В период обострения происходит отслоение надкостницы опухолевой тканью, резкими болями и соответствующей реакцией организма (лейкоцитоз, высокая СОЭ). В период ремиссии несколько уменьшается припухлость, снижается температура тела, нормализуются анализы крови, но опухолевый процесс продолжает развиваться, вновь прорастает оболочку новообразования, и проявляется соответствующая реакция организма, образуется как бы «луковичный периостит».

Клинический пример. Больная К., 24 лет, поступила в нашу клинику с диагнозом: хронический остеомиелит нижней трети левого бедра. Из анамнеза: боли появились за 4 мес. до поступления, затем повысилась температура тела до 38,5 °С. Лечилась в городской клинической больнице по поводу остеомиелита, получала антибактериальную терапию без особого эффекта. Первое время было улучшение, затем вновь обострение. Там же произведена трепанобиопсия, но диагноз точно не был верифицирован. Анализ крови: СОЭ — 50 мм/ч, лейкоциты — 8,1 тыс.; гемоглобин — 75 г/л. Выполнена компьютерная и магнитно-резонансная томография. Заключение специалистов по КТ и МРТ: в губчатом веществе дистального отдела бедренной кости имеется деструкция с наличием единичных мелких секвестров, выражен остеопороз, атрофия мягких тканей. По картине КТ и МРТ больше данных в пользу хронического неспецифического остеомиелита. По нашему мнению, нельзя исключить и опухолевый процесс. В клинике больная тщательно обследована, со стороны внутренних органов патологии не выявлено, выполнена открытая биопсия. Гистологический диагноз: саркома Юинга. Пациентка переведена в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова для соответствующего лечения.

Это наблюдение наглядно иллюстрирует трудности в диагностике на первом этапе саркомы Юинга, даже морфологически; необходимо полноценное гистологическое исследование.

При второй группе заболевание начинается медленно, боли тупые, ноющие, постепенно усиливающиеся, и через 3–5–7 мес. становятся постоянными и сильными. Выявляется умеренно болезненная припухлость, рентгенологически определяется деструкция кортикального слоя с мягкотканым компонентом,

которая медленно увеличивается в размерах, отсутствуют признаки воспаления.

Клинический пример. Больной Ж., 21 год, переведен в наш центр из хирургического отделения городской клинической больницы с подозрением опухоли бедренной кости. Из анамнеза: тупые ноющие боли в средней трети правого бедра появились 2,5 мес. назад, затем умеренная припухлость по передней поверхности. В течение 1,5 мес. боли беспокоили только после физической нагрузки, затем в покое и по ночам. Объективно: при пальпации в средней трети бедра по передненаружной поверхности отмечается опухолевидное уплотнение, протяженностью 12 см, неподвижное, без четких границ, слабоболезненное. Паховые лимфоузлы увеличены до размера лесного ореха. Рентгенологически (рис. 1) определяется смазанность костного рисунка, кортикальный слой на протяжении 16 см утолщен в два раза, контуры его неровные, волнистые; костно-мозговой канал сужен. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Анализ крови: лейкоциты — 7,4 тыс.; СОЭ — 47 мм/ч, формула без отклонений от нормы. На основании клинко-рентгенологической картины поставлен предварительный диагноз: первично-злокачественное новообразование правого бедра. Выполнена трепанобиопсия. Гистологический диагноз: саркома Юинга. Больной переведен в НИИ онкологии и медицинской радиологии.

Данное наблюдение характеризует разнообразие рентгенологических изменений костной структуры при опухоли Юинга. В частности особый интерес представляет выраженная грубая периостальная реакция на значительном протяжении с резким утолщением кортикального слоя и эбурнацией костно-мозгового канала, что может наблюдаться при хроническом остеомиелите.

При локализации данного новообразования в плоских костях таза, лопатки, позвоночника нехарактерна периостальная реакция, которая выявляется в длинных трубчатых костях, но корковый слой разрушается и образуется мягкотканый компонент.

Сложности дифференциальной диагностики опухоли Юинга в плоских костях обусловлены многими патологическими процессами в данных областях, среди которых наиболее часто встречаются воспалительные (специфические и неспецифические), разнообразные опухоли и опухолеподобные поражения, а также дегенеративно-дистрофические изменения, особенно в пояснично-крестцовой области. Плоские кости нередко изменяются при многих системных и эндокринных заболеваниях, при фиброзной дисплазии, хондромах, эозинофильной грануле и болезнях крови. Все это создает определенные трудности для дифференциации патологического процесса.

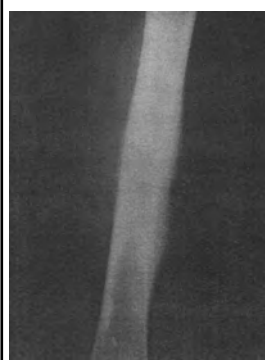


Рис. 1. На рентгенограмме больного Ж., 21 г., видно утолщение кортикального слоя бедренной кости на значительном протяжении, контуры его неровные, костная структура с периостальной реакцией, напоминает «луковичный» периостит, костно-мозговой канал сужен. Диагноз: саркома Юинга

Следует отметить, что саркома Юинга дает метастазы не только во внутренние органы, но также из кости в кость. Излюбленно метастазы встречаются в черепе, позвоночнике, костях таза. Даже при микроскопическом исследовании гистологическая картина имеет большое сходство с грануляционной тканью при воспалительных заболеваниях костей. Во время операции истинная картина заболевания в ряде случаев остается нераспознанной, так как из-за колликвационного некроза опухолевидных масс возникает жидкий или полужидкий распад, напоминающий гной [7, 8, 9, 14].

Под нашим наблюдением находилось 37 больных с опухолью Юинга в плоских костях, в т. ч. костях таза — 19, позвоночнике — 13, лопатке — 5.

В костях таза основным клиническим проявлением служила боль. Острое развитие заболевания наблюдалось лишь у 4 пациентов. По характеру проявления оно напоминало острый воспалительный процесс с повышением температуры тела до 38–39 °С. В анализах крови определялось увеличение лейкоцитов до 10–12 тыс., повышенное СОЭ до 40–50 мм/ч. В большинстве случаев процесс протекал медленно, появлялись ноющие боли, которые постепенно нарастали по интенсивности. У лиц старшего возраста иногда наблюдался волнообразный характер течения болезни. После противовоспалительного лечения боли постепенно затихали, но через разные интервалы (1,5–3 мес.) вновь появлялись. Таких периодов до поступления в стационар бывало от 2 до 4. Все это затрудняло постановку правильного диагноза.

Клинический пример. Больная Г., 11 лет, переведена в нашу клинику из городского ревматологического отделения с диагнозом «остеомиелит левой лобковой кости». Из анамнеза — беспокоили боли в области левого тазобедренного сустава в течение 3 мес., временами повышалась температура тела до 38,4 °С. Врачами была выявлена припухлость в левой паховой области, болезненность при пальпации и движении в тазобедренном суставе. С диагнозом «ревматоидный артрит» госпитализирована в соответствующее городское отделение, где лечилась в течение 3 недель. Боли прекратились, исчезла припухлость, в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой. Спустя 2,5 мес. вновь повысилась температура до 38,5 °С, возобновилась припухлость в области того же сустава. Госпитализирована в то же отделение. В анамнезе крови: лейкоцитоз — 20,0 тыс., СОЭ — 53 мм/ч. Рентгенологически выявлена деструкция и периостит лобковой кости слева. При поступлении в нашу клинику: общее состояние удовлетворительное, определяется припухлость в левой паховой области, болезненная, плотная, размером с куриное яйцо; движения в тазобедренном суставе несколько ограничены, слабоболезненны. На рентгенограмме (рис. 2) определяется многоочаговая деструкция в левой лобковой кости, больше в нисходящей ветви, уплотнение кортикального слоя горизонтальной ветви с выраженным периоститом и мягкотканым компонентом. Для уточнения диагноза сделана пункционная биопсия.

Микроскопически — между костными балками располагается рыхлая фиброзная ткань, пронизанная нейтрофильными лейкоцитами, лимфоидными клетками и гистиоцитами. Гистологический диагноз: хроническое неспецифическое воспаление. Назначена антибиотикотерапия. Общее состояние девочки улучшилось, картина периферической крови нормализовалась. Вы-



Рис. 2. Рентгенограмма больной Г., 11 лет. Определяются мелкие очаги деструкции в нисходящей ветви левой лобковой кости, утолщение кортикального слоя горизонтальной ветви с неровными контурами и сужением межкортикального пространства, выражен периостит с мягкотканым компонентом. Клинический диагноз: остеомиелит лобковой кости. Гистологический диагноз: саркома Юинга



Рис. 3. Рентгенограмма таза больной Ж., 12 лет. Определяется очаговое уплотнение большей части крыла подвздошной кости и области крестцово-подвздошного сочленения слева. Клинический диагноз: остеомиелит левой подвздошной кости. Гистологический диагноз: саркома Юинга

писана на амбулаторное лечение. Однако через два месяца вновь появились боли, сопровождавшиеся повышением температуры до 39°C. При обследовании: живот вздут, пальпируется в области паха значительное опухолевидное образование, распространяющееся в область таза, отек верхней трети левого бедра, нарушение функции тазовых органов. СОЭ — 49 мм/ч, L — 25,1. Рентгенологически значительная деструкция лобковой кости с мягкотканым компонентом. В грудной клетке обнаружены в прикорневой зоне округлые очаги уплотнения. На основании клинико-рентгенологических данных и пересмотра микропрепаратов установлен диагноз: опухоль Юинга, пациентка переведена в онкоучреждение.

Приведенное наблюдение свидетельствует о больших трудностях при дифференциации опухоли Юинга с воспалительными процессами не только по клинико-рентгенологической картине, но и при гистологическом исследовании. Необходимо быть осторожным при повторном обострении и проводить всестороннее исследование, в т. ч. повторную биопсию с тщательным микроскопическим исследованием.

Рентгенологическая картина опухоли Юинга в плоских костях характеризуется сочетанием проявления деструктивных процессов и реактивным костеобразованием. В зависимости от превалирования того или иного процесса выделены три типа изменений: остеолитический, остеобластический и смешанный. При первом типе рентгенологически определяется очаг деструкции без оссификации; при втором, наоборот, уплотнение кости, в основном при локализации в подвздошной кости и области крестцово-подвздошного сочленения; при смешанном типе деструкция в кости сочетается с уплотнением ее по окружности.

Рентгенологическая картина, отличающаяся от таковой в длинных трубчатых костях, обусловлена, по нашему мнению, анатомическим строением плоских костей. Они построены в большинстве своем из губчатой кости и лишены костномозгового канала, по которому идет распространение опухоли. В плоских костях таза отсутствует плотная надкостница, которая могла бы создавать определенное препятствие по пути распространения новообразования. Этим можно объяснить, что

в ранние сроки выявляется мягкотканый компонент, отсутствует так называемый «луковичный» периостит, слабо выражены признаки эндостального костеобразования [4, 5, 13, 15].

Многоочаговая деструкция отмечена в 6 наблюдениях, обширные очаги остеолита были в 5 случаях, крупноочаговые остеолитические очаги — в 5. Нарушение целостности кортикального слоя без выраженной реакции со стороны периоста отмечено у 11 больных.

Второй особенностью рентгенологической картины является наличие вокруг очагов деструкции «хлопьевидных» участков уплотнения или грубой трабекулизации. Однако надо учитывать, что кортикальный слой краеобразующих отделов таза тонкий, за исключением внутренней поверхности тела подвздошной кости, и не дает четкого рентгенологического отображения, поэтому изменение коркового слоя выявляется в основном в виде равномерного снижения плотности кости; лучше структурные изменения определяются при КТ и МРТ-исследованиях. Важным постоянным признаком опухоли Юинга является наличие экстраоссального компонента без участков уплотнения.

При локализации процесса в подвздошной кости новообразование распространяется как в вентральном, так и дорсальном направлении. Вентральная часть обычно выявляется при достижении новообразованием больших размеров, а дорсальная — одновременно с уплотнением мягких тканей. В отдельных наблюдениях определялось значительное уплотнение кости.

Клинический пример. Больная Ж., 12 лет, страдала болями в области правой подвздошной кости в течение 4 мес., усиливающимися при движении. В последние 1,5 мес. временами появлялась повышенная температура до 38°C; боли усиливались, особенно по ночам. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено, отмечены лейкоцитоз (8,4 тыс.) и повышенная СОЭ (37 мм/ч). На рентгенограмме выявлялось очаговое уплотнение большей части крыла подвздошной кости и области крестцово-подвздошного сочленения (рис. 3). Клинический диагноз: остеомиелит подвздошной кости, нельзя исключить опухолевый процесс Юинга. Выполнена биопсия. Гистологический диагноз: саркома Юинга. Больная направлена в онкоучреждение.

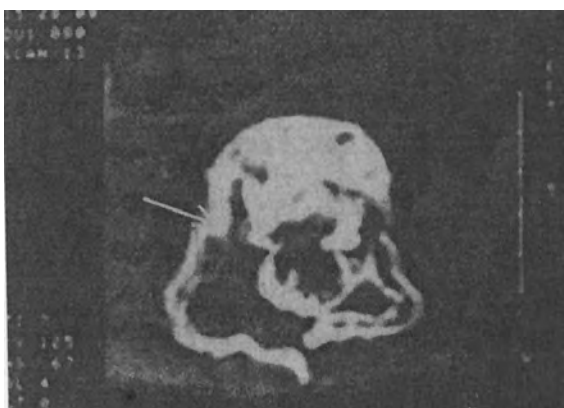


Рис. 4. Больной В., 8 лет. На компьютерной томограмме определяется очаг деструкции тела (L1) и заднего комплекса на значительном протяжении с отслойкой боковой пластинки с обеих сторон, резкое сужение позвоночного канала, контуры его неровные. Клинический диагноз: первично-злокачественная опухоль. Гистологический диагноз: саркома Юинга (подробности в тексте)

В позвоночнике опухоль Юинга локализуется реже, чем в костях таза. За многолетний период (свыше 40 лет) мы наблюдали это новообразование у 13 пациентов. Первым симптомом у всех пациентов была локальная боль, вначале несильная, ноющая, периодическая, постепенно нарастающая, через 2–3 мес. появлялись ночные боли. При локализации процесса в пояснично-крестцовом отделе пациенты отмечали иррадиацию боли в нижние конечности; у четырех больных было отмечено кратковременное повышение температуры тела до 37,5–38,0°C. Длительное время общее состояние пациентов было удовлетворительным. Все они до поступления в стационар нашего центра лечились по поводу туберкулеза, остеомиелита позвоночника, радикулита. В среднем через полгода от проявления первых симптомов развивались тяжелые осложнения: паралич нижних конечностей и нарушение функции тазовых органов, явления полного блока проводимости спинного мозга и нервных стволов. В это время выявлялись существенные изменения со стороны анализов крови (СОЭ — 45–50 мм/ч, уменьшение уровня гемоглобина, сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Рентгенологически определялись очаги деструкции с неровными, но четкими контурами, в крестце деструкция мелкоочаговая, сегмент выглядит вздутым. Наиболее объективную картину изменений дают КТ и МРТ. При необходимости выполнялась миелография.

Клинический пример. Больной В., 8 лет, страдал болями в течение полугода, которые усиливались при ходьбе; временами повышалась температура до 38,5°C. Был установлен клинический диагноз: туберкулезный спондилит поясничного отдела позвоночника. В течение 3,5 мес. получал медикаментозное лечение в стационаре противотуберкулезного диспансера, соблюдал постельный режим, но безрезультатно, поэтому был направлен в наш центр. При поступлении: общее состояние удовлетворительное, положение в постели вынужденное, на спине, правая нога согнута в тазобедренном и коленном суставах, резкая болезненность при пальпации на уровне L1-L2-L3, СОЭ — 37 мм/ч, L — 7,2. На рентгенограмме выявлен очаг деструкции в теле L1, достигающий до задней кортикальной пластинки, на КТ — разрушение тела

L1 и заднего комплекса на значительном протяжении с отслойкой боковой пластинки с обеих сторон, резкое сужение позвоночного канала (рис. 4). Предварительный клинический диагноз: Первично-злокачественная опухоль L1. Предложена операция — заднебоковая декомпрессия содержимого позвоночного канала с удалением опухолевых масс (при возможности — экспресс-биопсия). Получено согласие родителей. Больной оперирован: доступ задний, ламинэктомия. После отсечения остистых отростков началось обильное кровотечение. Выявлена полость, размером 6х5 см, заполненная мягкотканым компонентом, который в связи с кровотечением «быстро» удален путем эксхорелеации. Гистологический диагноз: саркома Юинга. Послеоперационное течение без осложнений. Ребенок переведен в онкологический центр.

Особые трудности верификации диагноза представляют при локализации процесса в области переднего отдела крестца.

Клинический пример. Больная Ф., 9 лет, страдала умеренными, периодическими болями в области крестца в течение года, к врачам родители в первое полугодие не обращались. Затем начала повышаться температура тела до 37,1–37,5°C, боли стали распространяться в правую ногу. Лечилась по месту жительства от воспалительного процесса с кратковременным эффектом, в последующем обострение повторялось, была госпитализирована для уточнения диагноза в клинику больницы, где тщательно обследована с применением современных методов — КТ, МРТ (рис. 5). Консультирована высококвалифицированными специалистами, в т. ч. фтизиоортопедами. Установлен клинический диагноз: остеомиелит крестца, поражение S2 с натеchnиком, нижним парапарезом, нарушением функции тазовых органов, энтеробиоз (СОЭ — 30 мм/ч, L — 15,3, Hb — 113, биохимические показатели в норме, КТ и МРТ соответствуют воспалительному процессу).

Больная переведена в наш центр для оперативного лечения по поводу остеомиелита крестца. Больная оперирована: левосторонний реберно-паховый доступ, выделено забрюшинное пространство на уровне S1–S2, рассечена воспалительно-измененная передняя продольная связка, удалены отдельные секвестры. Тщательный гемостаз, вставлены активные дренажи, глухой шов раны. Послеоперационный период протекал без осложнений, но боли не прошли. Гистологическое заключение: фиброзная ткань с наличием костных балок и обширными некрозами, в которых видны клетки, по-видимому, опухолевой природы, возможно — саркома Юинга. Консилиум в составе высококвалифициро-



Рис. 5. Больная Ф., 9 лет. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и полости таза. Определяется умеренная деструкция тела S2, сужение позвоночного канала на этом уровне, обширный мягкотканый компонент в полости таза со смещением прямой кишки. Клинический диагноз: воспалительный процесс — остеомиелит S2 с натеchnиком в полость таза и стенозом позвоночного канала. Гистологический диагноз: саркома Юинга

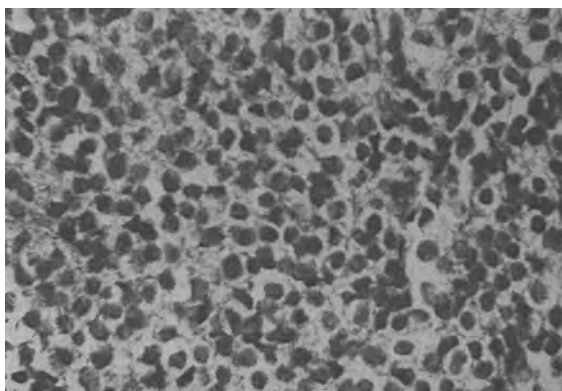


Рис. 6. Микрофото больного В., 8 лет. Опухоль Юинга типичного строения. Видны округлой формы опухолевые клетки, плотно прилегающие друг к другу, полиэндрической формы, с интенсивно окрашенными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином $\times 250$

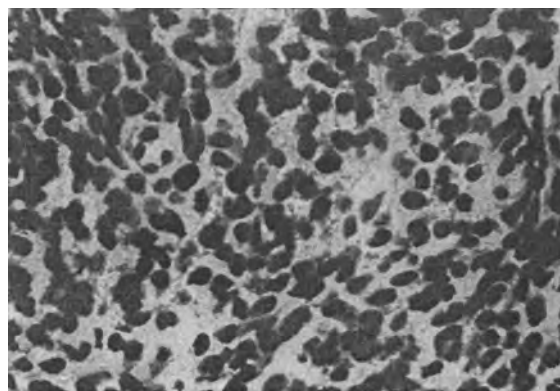


Рис. 7. Микрофото опухоли Юинга нетипичного строения. Виден клеточный полиморфизм, клетки округлой и веретенообразной формы с интенсивно окрашенными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином $\times 250$

ванных специалистов сделал следующее заключение: наличие у больной деструкции тел S2—S3—S4 и задних отделов крестца с мягкотканым компонентом в позвоночном канале на уровне L5—S3, выраженным болевым синдромом, парезом стоп и нарушением функции тазовых органов является показанием к неотложному оперативному вмешательству из заднего доступа: декомпрессии дурального мешка, субтотальному удалению опухоли с резекцией крестца. Полуовальный разрез от середины правого крестцово-подвздошного сочленения вниз до копчика с продлением на противоположную сторону. Крестец по задней поверхности отделен от мягких тканей. Выявлено разрушение задних отделов на уровне S3, опухоль серовато-бурого цвета с некрозом тканей и гноеподобным отделяемым. С помощью гидропрепаровки отделена прямая кишка от передней поверхности крестца в сегменте S3—S5; эти сегменты единым блоком удалены. Тело S2 частично разрушено (очевидно после первой операции), остатки удалены. В полости таза справа выявлен обширный мягкотканый компонент (размером 9х7х7 см), который осторожно выделен от окружающих тканей и удален. Дополнительно выделен корешок S2 и заблокирован 0,5% раствором новокаина. Через контрактуру вставлен активный дренаж. Глухой шов раны. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная переведена в детский онкоцентр. Гистологический диагноз: саркома Юинга.

Саркома Юинга в лопатке наблюдалась лишь у 5 больных в возрасте от 7 до 25 лет, средний возраст 15,2 года. Начальным проявлением заболевания у всех пациентов была боль, сначала умеренная, периодическая, затем постоянная и в ночное время. Припухлость отмечалась спустя 2—4 мес. от начала заболевания. При поступлении к нам в клинику у всех пациентов отмечалась гипотрофия мышц плечевого пояса, ограничение подвижности в плечевом суставе из-за болей, наличие опухолевидного образования, болезненного при пальпации, неподвижного, плотно-эластичной консистенции. На основании клинико-рентгенологических данных первоначально была заподозрена злокачественная опухоль лопатки у 3 больных, у остальных — фиброзная дисплазия. Новообразование локализовалось в основном в надостной ямке и шейке лопатки. Рентгенологически выявлялись

небольшие остеолитические очаги деструкции. Характерно, что у пациентов отмечалось разрушение кортикального слоя и наличие экстраоссального компонента, а периостальной реакции не наблюдалось. У всех больных диагноз верифицирован гистологически (у 3 — пункционная биопсия, у 2 — открытая биопсия с удалением патологического очага), они переведены в онкоучреждение для соответствующего лечения.

Клинический пример. Больная Г., 7 лет, переведена из областной клинической больницы с диагнозом — воспалительный процесс левой лопатки. Жалуется на боли в области надплечья и плечевом суставе при движении, которые появились, по словам матери, за полгода до поступления. В последние 3 мес. боли усилились, беспокоят ребенка по ночам, появилась припухлость в области левого надплечья, которая постепенно увеличивается в размерах. Обратились к врачам по месту жительства, затем в областную больницу, где заподозрили воспалительный процесс и не исключали наличие опухолевидного образования. При поступлении в центр: пальпаторно определяется в области надостной ямки плотное новообразование округлой формы без четких границ, болезненное. Рентгенологически выявляются в области верхней трети тела лопатки мелкие, остеолитические очаги деструкции, имеет место нарушение целостности кортикальной пластинки и наличие округлого гомогенной структуры мягкотканного компонента, размером с куриное яйцо. Анализ крови: L — 7,2 тыс.; гемоглобин — 120 г/л; СОЭ — 12 мм/ч. Для верификации процесса сделана пункционная биопсия. Гистологический диагноз: саркома Юинга. Больная переведена в областной онкодиспансер для соответственного химиолечения.

Таким образом, саркома Юинга лопатки не имеет характерной клинико-рентгенологической картины. Наиболее характерные признаки: быстрое нарастание интенсивности болей, а также ранние ночные боли, остеолитические очаги деструкции, разрушение кортикального слоя, наличие мягкотканного компонента, что лучше выявляется на МРТ. Окончательный диагноз возможен только после гистологического исследования. Поэтому мы подробнее остановимся на характеристике микроскопической структуры.

Морфологическая картина. Макроскопически опухоль мягкотканной консистенции с участками некроза, в ряде случаев имеет тонкую фиброзную капсулу, но в большинстве случаев инфильтративно распространяется в окружающие мягкие ткани. При гистологическом исследовании в 45% случаев наблюдается картина, типичная для саркомы Юинга (первая группа), а в 55% имеются свои особенности в плоских костях (вторая группа).

Микроскопически типичная саркома Юинга имеет гомогенное строение со скудной стромой, наличием кровеносных сосудов, среди которых выявляются опухолевые клеточные элементы, значительные очаги некроза. Ретикулярные волокна слабо развиты, мелкие клетки почти вплотную прилегают друг к другу, с нечеткими границами. Ядра округлой и овальной формы с мелкозернистым хроматином. Атипичные митозы наблюдаются редко. Отличием опухоли Юинга от других нозологических форм, например, ретикулярной саркомы, является незначительное количество нежных аргирофильных волокон (рис. 6).

Вторая группа опухолей Юинга несколько отличается по гистологическому строению — это касается особенностей кровоснабжения, величины и формы клеток и характера их расположения: выражен полиморфизм клеток, они более крупные. В этих крупных клетках хроматин расположен глыбчато, более конденсирован. По периферии опухоль состоит из веретенообразных клеток с гиперхромными ядрами, часто встречаются фигуры атипичных митозов. Окружающие мягкие ткани инфильтрированы опухолевыми клетками и напоминают «ажурный» рисунок (рис. 7). При таких структурах прогноз менее благоприятен.

Содержание нуклеиновых кислот в опухолях первой группы невысокое. Расположение ДНК в ядре и РНК в цитоплазме однотипное. В кариоплазме ДНК расположена неравномерно, в виде мелких зерен. РНК в цитоплазме окружает ядро ободком неравномерной ширины, окрашено в бледно-розовый цвет. В опухолях второй группы отмечается более высокое содержание нуклеиновых кислот, неравномерная окраска зерен ДНК и структуры их распределения в пределах одного и того же новообразования. Установлено большее содержание гликогена в клеточных элементах, гранулы его крупнее, более высокая активность щелочной фосфатазы и низкая активность кислой фосфатазы.

На основании вышеизложенного можно сделать следующее обобщение.

1. Опухоль Юинга поражает преимущественно молодых людей, в плоских костях скелета встречается сравнительно редко, но по клиническому течению отличается при поражении длинных трубчатых костей.

2. Самой распространенной локализацией данной опухоли является подвздошная кость, несколько реже — лопатка. Характеризуется обширной деструкцией.

3. Опухоль Юинга характеризуется высокой степенью злокачественности, ранним поражением внутренних органов, может метастазировать из кости в кость другой локализации.

4. Из рентгенологических признаков преобладающим является остеолитическое разрушение костного вещества с наличием мягкотканного компонента без выраженного периостита.

5. Основой диагностики саркомы Юинга является рентгенологическое, компьютерно-резонансное исследование пораженной кости, радиоизотопное сканирование и обязательный морфологический анализ биоптатов.

6. Разнообразие клинико-рентгенологических проявлений опухоли Юинга при локализации в плоских костях скелета является основной причиной диагностических ошибок, в частности при дифференциации с воспалительными процессами. Окончательный диагноз всегда должен базироваться на совокупности клинико-рентгенологических и морфологических данных.

7. Прогностически неблагоприятными критериями являются нетипичность микроструктуры, более высокое содержание нуклеиновых кислот и гликогена, увеличение очагов некроза в опухоли, инвазия мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов А.В., Камарли З.П., Максимбетов Э.К., Олурбеков Т.О. Диагностика опухолевых и неопухолевых заболеваний костей на современном этапе (обзор). — Вестник КРСУ. — 2002. — № 4.
2. Виноградова Т.П. Опухоли костей. — М.: Медицина, 1973. — 336 с.
3. Волков М.В. Болезни костей у детей. — М.: Медицина, 1974. — 559 с.
4. Воронович И.Р., Пашкевич Л.А. Опухоли позвоночника (диагностика и клинико-рентгеноморфологические сопоставления с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии). — Минск: БелЦНИИ, 2000. — 239 с.
5. Воронович И.Р., Пашкевич Л.А., Воронович А.И. Опухоли костей и соединений таза (Диагностика с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, сохраненные операции): Рук-во для врачей. — Минск: РНМБ — 2003. — 256 с.
6. Киселев Л.П. Молекулярная диагностика и интенсификация химиотерапии прогностически неблагоприятных форм саркомы Юинга у детей: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Минск, 2007. — 21 с.
7. Мельник Н.Н. // Укр. химиотер. журн. — 2001. — №2. — С. 43–47.
8. Мишнев О.Д., Дубова Е.А., Пикунов М.Ю. и др. // Медицинская визуализация. — 2009. — №1. — С.83 — 88.
9. Новик В.И., Красильникова Л.А., Колыгин Б.А. и др. — Вопр. онкол. — 2005. — Т. 51, № 3.
10. Руководство по патолого-анатомической диагностике опухолей костей // Под ред. Н.Н.Краевского — М.: Медицина, 1993. — С.560 — 687.
11. Склярченко М.М., Гузман Д.Ф. и др. // Онкология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 327–329.
12. Тлеугалилова Г.А. Сравнительная оценка различных вариантов комбинированного и комплексного лечения саркомы Юинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Алма-Ата, 2005. — 24 с.
13. Brown A.P., Fixen J.A., Plowman P.N. // Br. J. Radiol. — 1987. — № 60 (711). — P. 261 — 268.
14. Dahlin D.C., Unni K.K. Bone Tumors: general aspects and data on 8.542 cases. — Springfield — Thomas, 1986. — P. 102 — 117.
15. Goddard P., Scott S., Davies E.R. The radiology of Tumors of the pelvis// Bristol. Med.Chir.J. — 1984. — N 99 (372). — P. 114 — 119.
16. Heller M., Heyer D., Spielmann R.P., Buchner E. //Rofo Fortschr geb Rontgenstr Neuer4 Bildgeb Verfah, 1990. — N 153 (2). — P. 137–142.
17. Schleiermacher G., Peter M., Oberlin O. et al. // J.Clin.Oncol. — 2003. N 21. — P. 85–91.

Уважаемые руководители учреждений здравоохранения!

Сообщаем Вам, что появилась возможность размещать объявления о вакансиях Вашего учреждения на сайте www.mednovosti.by

Справки по телефону (017) 258-85-24 (Алеся Виршич)

P.S. В марте сайт www.mednovosti.by посетили 47 935 пользователей

В.В. Силуянов

Функциональное состояние щитовидной железы у больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

Гомельский государственный медицинский университет

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся в клинической практике аритмия. ФП характеризуется хаотичным и нескоординированным сокращением предсердий. Среди всех причин госпитализаций, связанных с нарушением сердечного ритма, приблизительно одну треть составляет фибрилляция предсердий. Распространенность ФП составляет 0,4–1,0% среди популяции в целом и увеличивается с возрастом [1]. Летальность при ФП в 2–2,5 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [2]. ФП снижает качество жизни и влияет на прогноз заболевания [3], а также ассоциируется с развитием сердечной недостаточности. По данным Фремингемского исследования, у 20,6% мужчин, наблюдаемых на протяжении 38 лет, ФП вызвала сердечную недостаточность. Среди лиц, у которых не было ФП, сердечная недостаточность развилась в 3,2 % случаев. Для женщин эти показатели составили 26% и 2,9 % соответственно [4].

Существует несколько классификаций ФП, но в клинической практике выделяют следующие формы:

1. Впервые выявленный эпизод ФП, независимо от того, сопровождался ли он какими-либо проявлениями или купировался самостоятельно.
2. Рецидивирующая – если у пациента было 2 или более приступов.
3. Пароксизмальная – повторяющиеся приступы ФП, которые купируются в течение менее 7 суток самостоятельно или с использованием кардиоверсии.
4. Персистирующая – эпизод ФП самостоятельно не купируется и сохраняется более 7 суток.
5. Постоянная – длительно существующая ФП, при которой не предпринимались попытки восстановить синусовый

ритм или не было показаний к кардиоверсии [5].

Пароксизмальная форма составляет более 40% всех случаев ФП. У 25% пациентов она трансформируется в постоянную [6].

В большинстве случаев (60%) ФП возникает при органических заболеваниях сердца: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка, кардиомиопатии, клапанные поражения сердца, миокардиодистрофии.

Факторы, вызывающие и поддерживающие ФП, подразделяются на анатомические и электрофизиологические. Анатомические: дилатация предсердий, дилатация легочных вен, нарушение симпатической иннервации, апоптоз миоцитов предсердий, интерстициальный фиброз, плотность ионных каналов, нарушение межклеточного проведения. Электрофизиологические: перегрузка кальцием кардиомиоцитов предсердий, укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий, гиперчувствительность к катехоламинам и ацетилхолину, триггерная активность или автоматизм предсердий, снижение скорости проведения импульса.

Определенную роль в возникновении и поддержании ФП играют нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ). Существует тесная связь между состоянием сердечно-сосудистой системы и патологией щитовидной железы. На внутренней стороне мембраны кардиомиоцитов обнаружены специальные рецепторы для тиреоидных гормонов, по числу которых миокард занимает ведущее место среди других тканей организма человека [7]. Тиреоидные гормоны (ТГ) уменьшают продолжительность фазы реполяризации мембранного потенциала действия и

увеличивают скорость диастолической деполяризации и, таким образом, скорость сокращений. Это приводит к укорочению рефрактерного периода проводящих путей миокарда, к повышению возбудимости синусового узла и снижению порога предсердного возбуждения [8]. Считается, что патогенез этих явлений связан с [9]:

- 1) повышением плотности бета-рецепторов;
- 2) различием в автономной регуляции предсердий и желудочков;
- 3) разной чувствительностью мышечных клеток предсердий и желудочков к ТГ;
- 4) преимущественным влиянием ТГ на синусовый узел и внутрисердечные проводящие пути;
- 5) прямым воздействием ТГ на синоатриальные транспортные потенциалы.

Некоторыми авторами показано, что избыток ТГ у 9–22 % больных гипертиреозом при отсутствии органических заболеваний миокарда сопровождается эктопией предсердных импульсов с развитием преждевременных сокращений или ФП вследствие повышенной предсердной возбудимости [10].

Четкого представления о роли и механизмах участия ТГ в патогенезе нарушений сердечного ритма пока нет. Небольшое количество клинических наблюдений посвящено этой проблеме у больных ИБС. В некоторых работах сообщается, что изменение уровня ТГ далеко не всегда имеет место при ФП у больных ИБС и обычно наблюдается только в момент приступа и нормализуется или снижается в периоды стабилизации ритма [11]. Также указывается, что при пароксизмальной форме ФП у больных ИБС уровень ТГ выше, чем при постоянной [12].

Повышение количества ТГ во время пароксизмов ФП достоверно влияет на

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИБС и ФП (n=120)

| Показатель | Абс. | % |
|--|-----------|------|
| Возраст, лет (M±m) | 64,4±2,63 | — |
| мужчины | 58 | 48,3 |
| женщины | 62 | 51,7 |
| Постоянная форма ФП | 64 | 53,3 |
| Пароксизмальная форма ФП | 56 | 46,7 |
| Перенесенный инфаркт миокарда | 32 | 26,6 |
| Артериальная гипертензия | 96 | 80 |
| Сахарный диабет 2-го типа | 57 | 47,5 |
| Индекс массы тела более 30 кг/м ² | 58 | 48,3 |
| Длительность аритмического анамнеза | 20,4±6,4 | — |

Таблица 2

Содержание св. Т4 и ТТГ у лиц с фибрилляцией предсердий

| Группы пациентов | Св. Т4, пМоль/л | ТТГ, мМЕ/л |
|---------------------------------|-----------------|------------|
| Пароксизмальная форма ФП (n=56) | 18,95±0,78 | 7,1±0,51 |
| Постоянная форма ФП (n=64) | 17,61±0,73 | 6,9±0,58 |

Примечание: при сравнении групп все различия недостоверны, $p > 0,05$.

Таблица 3

Выявленная дисфункция щитовидной железы у лиц с ИБС с разными формами фибрилляции предсердий

| Дисфункция ЩЖ | Пароксизмальная форма ФП (n=56) | | Постоянная форма ФП (n=64) | |
|----------------------------|---------------------------------|------|----------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Манифестный гипотиреоз | 12 | 21,4 | 6 | 3,4 |
| Субклинический гипотиреоз | 19 | 33,9 | 13 | 20,3 |
| Манифестный гипертиреоз | 1 | 1,8 | - | - |
| Субклинический гипертиреоз | 3 | 5,35 | - | - |
| Всего | 35 | 62,5 | 19 | 29,7 |

электрофизиологические показатели сердца – укорочение эффективности рефрактерного периода левого предсердия и атриовентрикулярного соединения, уменьшение скорректированного значения времени восстановления функции синусового узла, ухудшение диастолической функции левого желудочка. Такие изменения некоторые авторы объясняют электролитными нарушениями, а также усилением влияния симпатической нервной системы, увеличением количества бета-адренорецепторов [10].

Существуют разные мнения о нарушениях сердечного ритма у больных с ИБС при гипотиреозе. По некоторым данным, при гипотиреозе аритмии наблюда-

ются редко, но более часто выявляются атриовентрикулярные блокады, брадикардии, удлинение интервала Q-T [13]. Удлинение интервала Q-T предрасполагает миокард желудочков к повышению возбудимости, что может быть связано с отсутствием регулирующего влияния трийодтиронина на активность ряда ионных каналов в сердце [14].

Другие авторы констатируют, что у больных со сниженным содержанием ТГ различные аритмии наблюдаются часто и отличаются резистентностью к проводимой антиаритмической терапии [11].

Цель данного исследования – изучение функции щитовидной железы у больных с ИБС и фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы

В исследование было включено 120 пациентов обоего пола с ИБС и постоянной и пароксизмальной формой ФП в возрасте 40–82 года. Критерии включения в исследование: документально подтвержденная ИБС, электрокардиографические признаки ФП.

В исследование не включались пациенты с перенесенным инфарктом миокардом, инсультом сроком до 6 месяцев, синдромом слабости синусового узла, тяжелой патологией внутренних органов, способной повлиять на результаты исследования, с хронической сердечной недостаточностью 3-го и 4-го функциональных классов. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В качестве базисной терапии по поводу ИБС и сопутствующих заболеваний пациенты получали бета-блокаторы (57%), ингибиторы АПФ (89%), антиагреганты (94%), статины (86%), антагонисты кальция (68%), вазоактивные диуретики (56%), при клинических проявлениях стенокардии – пролонгированные нитраты. У всех пациентов в дополнение к необходимым общеклиническим исследованиям изучались функции ЩЖ (содержание свободного тироксина – св. Т4, тиреотропного гормона – ТТГ, антител к тиреоидной пероксидазе – АТкТПО), проводилось УЗИ ЩЖ. Все пациенты с выявленной патологией ЩЖ осматривались эндокринологом для верификации диагноза. До включения в исследование пациентам никогда не назначалось исследование функции ЩЖ. Содержание св. Т4, ТТГ, АТкТПО проводилось радиоиммунным методом на аппарате Vizart (Финляндия) наборами реактивов отечественного производства. За нормальные принимались следующие показатели:

- св. Т4 – 11,5–23,0 пМоль/л;
- ТТГ – 0,15–4,5 мМЕ/л;
- АТкТПО – 0–50 МЕ/мл.

Статистическую обработку данных проводили с вычислением среднего арифметического (M), стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий параметрических выборок оценивали по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание св. Т4 и ТТГ у лиц с ИБС и ФП и представлено в табл. 2. Достоверных различий по содержанию св. Т4 и ТТГ

Таблица 4

Дисфункция щитовидной железы у мужчин и женщин с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий, абс.

| Дисфункция ЩЖ | Женщины (n=62) | | Мужчины (n=58) | |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| | Пароксизмальная форма ФП (n=28) | Постоянная форма ФП (n=34) | Пароксизмальная форма ФП (n=27) | Постоянная форма ФП (n=31) |
| Манифестный гипотиреоз | 6 | 5 | 4 | 2 |
| Субклинический гипотиреоз | 11 | 9 | 6 | 7 |
| Манифестный гипертиреоз | 1 | - | - | - |
| Субклинический гипертиреоз | 1 | - | 2 | - |
| Всего | 19 | 14 | 12 | 9 |

Таблица 5

Причины дисфункции щитовидной железы у лиц с ИБС и фибрилляцией предсердий

| Выявленная дисфункция ЩЖ (n=54) | Выявленные причины дисфункции ЩЖ | | | | |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------|------------------|------------------|--------------------------|
| | Аутоиммунный тиреоидит | Узловой зоб | Многоузловой зоб | Эндемический зоб | Диффузно-токсический зоб |
| Манифестный гипотиреоз (n=17) | 10 | 2 | 3 | 2 | - |
| Субклинический гипотиреоз (n=33) | 20 | 3 | 6 | 4 | - |
| Манифестный гипертиреоз (n=1) | - | - | - | - | 1 |
| Субклинический гипертиреоз (n=3) | - | 1 | - | 2 | - |
| Всего (n = 54) | 30 | 6 | 9 | 8 | 1 |

между группами лиц с пароксизмальной и постоянной формой ФП не выявлено.

Нарушения функции ЩЖ выявлены у 54 из 120 пациентов с ИБС и ФП, т.е. в 45% случаев. Гипотиреоз диагностирован у 50 чел. (41,6%): субклинический – у 32 чел. (26,7%), манифестный – у 18 (15%). Гипертиреоз выявлен в 4 (3,8%) случаях: манифестный – 1 (0,8%), субклинический – 3 (2,5%).

В структуре выявленного гипотиреоза (50 чел.) соотношение манифестного и субклинического составило 18 (36%) и 32 (64%) случая. В структуре выявленного гипертиреоза (4 чел.) субклинический гипертиреоз преобладал над манифестным (3 (75%) и 1 (25 %) случай соответственно).

Нарушения функции ЩЖ у лиц с ИБС с разными формами ФП количественно представлены в табл. 3.

Нарушения функции ЩЖ чаще встречались при пароксизмальной форме ФП

(35 случаев из 56, или 62,5%), чем при постоянной (19 случаев из 64, или 29,7%).

В структуре нарушений функции ЩЖ при пароксизмальной форме ФП преобладали лица с гипотиреозом (31 чел., т.е. 88,5%), соотношение субклинического и манифестного гипотиреоза составляет 19 (61,3 %) и 12 (38,7 %) случаев соответственно. Гипертиреоз выявлен только в 4 случаях (11,5%): у 3 (75 %) больных диагностирован субклинический и у 1 (25%) – манифестный.

Среди лиц с постоянной формой ФП случаев гипертиреоза не выявлено. Гипотиреоз диагностирован в 19 случаях из 64 (29,7%): манифестный – у 6 (9,4%) пациентов, субклинический – у 13 (20,3%). Соотношение субклинического и манифестного гипотиреоза составило 68,4% и 31,6% соответственно.

Гендерные особенности дисфункции ЩЖ у лиц с ИБС и ФП отражены в табл. 4.

У лиц женского пола дисфункция ЩЖ выявлена в 33 случаях из 62 (53,3%), у мужчин – в 21 случае из 58 (36,2%). Таким образом, нарушения функции ЩЖ у женщин с ИБС и ФП диагностировались чаще, чем у мужчин (см. табл. 4).

В структуре дисфункции ЩЖ и у мужчин, и у женщин преобладает гипотиреоз – 31 (93,9%) случай и 19 (90,4%) соответственно. Среди выявленного гипотиреоза большую часть составила его субклиническая форма: 20 (64,5%) случаев у женщин, 13 (68,4%) – у мужчин.

Манифестный гипертиреоз выявлен у одной женщины (3%), субклинический – еще у одной (3%). У мужчин случаев манифестного гипертиреоза не было, субклинический диагностирован в 2 (10%) случаях. Как у мужчин, так и у женщин гиперфункция ЩЖ отмечена только при пароксизмальной форме ФП.

Причины нарушения функции ЩЖ у лиц с ИБС и ФП представлены в табл. 5.

Наиболее часто причиной гипотиреоза (как манифестного, так и субклинического) был аутоиммунный тиреоидит (АИТ). У 30 из 50 больных с гипотиреозом, т.е. в 60 % случаев, диагностирован АИТ. По литературным данным, частота гипотиреоза у больных АИТ достигает 20%, при его атрофической форме диагностируется наиболее часто (в 90–100% случаев) [15]. Узловой зоб был причиной гипотиреоза в 5 случаях (10%), многоузловой зоб – в 9 (16,6%), эндемический – в 6 (11,1%). В 7 случаях (14%) диагностированного гипотиреоза УЗИ щитовидной железы не выявило патологических изменений. Причиной манифестного гипертиреоза (1 случай) был диффузно-токсический зоб, субклинического гипертиреоза – узловой (1 случай) и эндемический (2 случая) зоб.

Выводы:

1. У лиц с ИБС и фибрилляцией предсердий в 45% случаев выявлены нарушения функции щитовидной железы: у 53,2% женщин и у 36,2% мужчин.

2. В структуре диагностированных нарушений функции щитовидной железы у лиц с ИБС и фибрилляцией предсердий преобладал гипотиреоз – 92,5%, доля субклинического составила 66%.

3. Всем пациентам с ИБС и фибрилляцией предсердий показано исследование функции щитовидной железы для комплексной оценки тиреоидного статуса и коррекции антиаритмической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Татарский Б.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (3). – С. 82–89.
2. Котляров А.А., Мосина Л.М., Чибисов С.М. и др. // Клинич. медицина. – 2009. – №3. – С. 35–41.
3. Коноровский С.Г., Кручинова О.А., Зингилевский К.Б. // Кардиология. – 2006. – №9. – С.31–35.
4. Терещенко С.Н., Чуич Н.Г., Морозова М.Н., Кочетков А.Г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – №7. – С.62–68.
5. Мрочек А.Г., Гунчарик Д.Б., Часнойть А.Р. // Кардиология в Беларуси. – 2009. – №1. – С.32–43.
6. Гуревич М.А. // Доктор.ру. – 2009. – №3. – С.30–34.
7. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: рук-во для врачей. – М., 2002. – 216 с.
8. Михайлова С.Д., Сторожаков Г.И., Попов М.А. и др. // Бюл. эксперим. биологии. – 2002. – №134 (8). – С.139–141.
9. Телкова И.Л., Карпов Р.С. // Клинич. медицина. – 2004. – №1. – С.12–18.
10. Рахматуллин Ф.К., Бондаренко Л.А., Бибарсова А.А., Татарченко И.П. // Клинич. медицина. – 2002. – №2. – С.36–40.
11. Ванин Л.Н., Сметнев Ф.С., Соколов С.Ф. и др. // Кардиология. – 1989. – №29 (2). – С. 64–67.
12. Силуянов В.В. // Мед. новости. – 2000. – №5. – С.63–64.
13. Policar R., Kennedy B., Ziegler M. et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. – 1990. – N70. – P. 277–281.
14. Klein I., Ojamaa K. // Engl. J. Med. – 2001. – N7. – P. 501–509.
15. Селиванова Г.Б. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7 (3). – С.111–117.

Поступила 01.03.2010

FUNCTIONAL STATE OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION V.V. SILUYANOV

Function of thyroid gland in 120 patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation was investigated. In 45% patients the various disturbances of function of thyroid gland were observed. In structure of observed dysfunctions thyroid gland hypothyroidism took place in most cases. The part of subclinical hypothyroidism in structure diagnosed hypothyroidism was 66%.

Е.И. Юшко, А.В. Строчкий, В.И. Дубров, А.И. Скоробогатых

Лечение уретероцеле у детей с обструктивным мегауретером

Белорусский государственный медицинский университет
2-я детская городская клиническая больница, Минск

Уретероцеле (УЦ) – аномалия развития мочеточника, представляющая собой кистовидное выпячивание слизистого и подслизистого слоев интрамурального отдела мочеточника, пролабирующее в мочевой пузырь или уретру [4]. Существует несколько классификаций УЦ, основанных преимущественно на анатомических признаках [5, 23]. Наиболее распространена классификация, предложенная в 1984 г. Комитетом по терминологии Американской педиатрической академии [16]. Согласно этой классификации, выделяют два варианта уретероцеле: интравезикальное – УЦ полностью расположено в просвете мочевого пузыря; эктопическое – УЦ полностью или частично расположено в шейке мочевого пузыря, задней уретре или вне мочевого пузыря. В странах СНГ хорошо известна и используется во многих клиниках классификация, предложенная Деревянко Т.И., в соответствии с которой выделяют УЦ удвоенных и неудвоенных почек [2].

По данным литературы, у 80% пациентов на стороне УЦ имеется удвоение почки и у 60% из них выявляется эктопия устья, а у 20–40% к тому же имеется пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) в нижнюю половину [11, 22,

24]. УЦ, как правило, связано с верхним сегментом удвоенной почки и в большинстве случаев сопровождается обструктивным мегауретером (ОМУ), редко ПМР. Данная аномалия встречается в 4–6 раз чаще у девочек, в 10–15% случаев заболевание является двусторонним [3, 12, 17, 22]. Распространенность УЦ, по данным Campbell, составляет 1:4000 [13].

Отсутствие четких представлений о причинах развития и патогенезе уретероцеле затрудняет процесс выбора способа лечения. До сих пор не выработано рациональной лечебной тактики в отношении осложненных и неосложненных форм УЦ. Эффективность лечения порока развития зависит от стадии нарушения уродинамики, типа УЦ, возраста пациента, наличия сопутствующего ПМР, активности и продолжительности течения инфекции мочевых путей (ИМП), сохранности почечной функции [7, 21]. У 30–40% пациентов с УЦ заболевание выявляется пренатально [9, 15]. Однако в большинстве клиник раннее хирургическое лечение УЦ, начиная с периода новорожденности, проводится только симптоматически: при некупирующейся активности ИМП или угрозе уросепсиса, прогрессировании дилатации пораженного сегмента, риске или начав-

шемся снижении функции почки [10, 12, 13].

Способы лечения разнообразны: от консервативно-выжидательной тактики до реконструктивно-пластических операций на открытом мочевом пузыре или почке, а в случае потери функции почки или ее сегмента – нефруретерэктомия или геминефруретерэктомия (ГНУЭ) [6, 18].

Эндоскопическое лечение в различных модификациях в последние десятилетия является начальным методом выбора в лечении детей с УЦ [19, 20].

Реконструктивно-пластические операции проводятся по определенным показаниям, например когда уретероцеле осложняется мегауретером с выраженным нарушением уродинамики и сохранной функцией почки или при неэффективности эндоскопического лечения (появление ятрогенного ПМР, стриктуры вновь созданного устья, рецидивирующее течение хронического пиелонефрита, нарушение эвакуаторной функции мочевого пузыря за счет обструкции, создаваемой уретероцеле) [8, 14].

Цель исследования – по материалам собственных исследований обосновать выбор тактики лечения у детей с уретероцеле.

Материалы и методы

За период с 1980 по 2005 г. наблюдали 169 детей с уретероцеле в возрасте от 3 месяцев до 16 лет. Девочек было 75,7%. В нашем исследовании у всех детей УЦ сочеталось с нарушением пассажа мочи в виде ОМУ верхней половины удвоенной почки или ОМУ не удвоенной почки различной степени выраженности. Пациентов с УЦ, осложненным ПМР, в данную разработку не включали. В зависимости от анатомических особенностей почек больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошел 31 (18,3%) пациент с УЦ не удвоенных почек, во вторую группу – 138 (81,7%) больных с УЦ удвоенных почек. Эктопическое внутрипузырное УЦ было у 128 (75,73%) детей. Эктопия УЦ в шейку мочевого пузыря и заднюю уретру выявлена у 9 (5,32%) детей. У 1 (0,59%) больной УЦ было эктопировано в преддверие влагалища.

У 114 детей (67,4%) заболевание клинически проявилось в возрасте до 3 лет, что подчеркивает важность ранней диагностики УЦ. Наиболее частыми симптомами УЦ были рецидивирующая ИМП, боли в животе и/или поясничной области, затрудненное мочеиспускание. В процессе наблюдения клиническая картина УЦ у симптоматических больных менялась, главным образом, в зависимости от стадии течения вторичного хронического пиелонефрита. У 16 (9,5%) пациентов УЦ выявлено пренатально (проводится с 1997г.). У 37 (21,9%) пациентов УЦ выявлено как сопутствующее заболевание при проведении УЗИ или экскреторной урографии в процессе обследования по поводу другого урологического заболевания или при проведении планового УЗИ по желанию родителей. Еще у 2 (1,2%) девочек основным проявлением заболевания было недержание мочи.

Одностороннее УЦ с ОМУ удвоенных и не удвоенных почек отмечено у 163 (96,4%) больных (чаще левостороннее), двухстороннее – у 6. Всего было 175 УЦ.

У 45 (26,6%) детей диаметр УЦ не превышал 1,5 см, у 107 (63,3%) детей – от 1,5 до 4 см, у 17 (28,7%) – более 4 см. Средний диаметр УЦ составил $2,63 \pm 0,88$ см. При бессимптомном течении размеры УЦ, как правило, не превышали 1–1,2 см.

Среди 31 ребенка с не удвоенными почками односторонний ОМУ в сочетании с УЦ встречался у 23 детей (74,2%), двухсторонний ОМУ в сочетании с односторонним УЦ – у 6 (19,4%), двухсторонний ОМУ в сочетании с двухсторонним УЦ – у 2 (6,4%).

Среди 138 пациентов с удвоением почек УЦ в сочетании с уретерогидронефрозом верхней половины ипсилатеральной удвоенной почки отмечалось у 121 (87,7%) пациента, двухсторонний уретерогидронефроз верхних половин удвоенных почек в сочетании с двухсторонним УЦ – у 4 (2,9%), уретерогидронефроз обеих половин ипсилатеральной удвоенной почки в сочетании с УЦ – у 13 (9,4%).

Комплексное (первичное, а в последующем контрольное) обследование, помимо клиничко-лабораторных исследований, включало УЗИ почек и мочеточников, мочевого пузыря с обязательным исследованием остаточной мочи, экскреторную урографию, уретроцистоскопию, микционную цистографию, радионуклидные методы исследования, по показаниям уродинамические исследования. Для оценки морфофункционального состояния почки (или любой из ее половин при удвоении) главными методами исследования являлись УЗИ почек и динамическая нефросцинтиграфия.

Отдаленные результаты лечения УЦ оценивались по материалам контрольных обследований больных в сроки от 3 до 24 лет. При контрольных обследованиях выделены хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные результаты.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что уретроцистоскопия является основным методом в дифференциальной диагностике интравезикального и эктопического УЦ, а также других заболеваний с вовлечением устья мочеточника, пренебрежение которым может привести к диагностическим ошибкам. При проведении уретроцистоскопии оценивали состояние слизистой мочевого пузыря, диаметр и проходимость устьев мочеточников, местоположение устьев, анатомическое состояние шейки мочевого пузыря и уретры. В норме при цистоскопии устья мочеточников располагались в углах треугольника Льюто. Между устьями хорошо выражена и просматривается в виде приподнятого валика межмочеточниковая складка. Любые отклонения от

нормального расположения устьев мы расценивали как эктопию. При высокой эктопии устье располагалось выше межмочеточниковой складки и латерально. При этом складка или отсутствовала вообще, или с трудом дифференцировалась от окружающей слизистой мочевого пузыря. При низкой эктопии устье располагалось ниже межмочеточниковой складки и медиально.

Типичное УЦ имело вид тонкостенного образования, покрытого истонченной, часто гиперемизированной слизистой оболочкой мочевого пузыря с выраженным сосудистым рисунком. Устье у пациентов с УЦ, осложненным ОМУ, было точечным, не позволяющим войти в него даже мочеточниковым катетером №3. При диаметре УЦ в 4 см и более детально рассмотреть или найти устье мочеточника, дающего УЦ, часто не представлялось возможным. У 13 (7,7%) детей при цистоскопии были выявлены признаки хронического гранулярного цистита. Мы расцениваем хронический цистит преимущественно как присоединившуюся патологию, способную усугублять течение основного заболевания.

Всем больным в пред- и послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия с учетом чувствительности флоры, со сменой уросептиков каждые 7–10 дней до стойкой клиничко-лабораторной ремиссии хронического пиелонефрита.

При выборе методики лечения УЦ учитывали стадию обструктивного мегауретера и наличие его осложнений. Всего было прооперировано 164 пациента, в том числе в группе больных с ортотопическим УЦ – 31 пациент, в группе больных с гетеротопическим УЦ – 133 чел. В 5 случаях больные лечились консервативно.

В группе пациентов с не удвоенными почками (31 чел.) оперативное лечение выполнено всем. Преобладали эндоскопические операции: трансуретральное рассечение (ТУР) УЦ в качестве единственного метода лечения на первом этапе применено у 28 (90,4%) пациентов, ТУР УЦ одновременно с выполнением уретероэктомики (УНЦА) – у 2 (6,4%), первичная нефруретерэктомия – у 1 (3,2%).

После выполнения эндоскопического вмешательства в качестве начального способа лечения в послеоперационном периоде у 9 (32,14%) больных развился пузырно-мочеточниковый

рефлюкс: I степени – у 2 детей, II степени – у 1, III степени – у 5, IV степени – у 1 ребенка. ПМР удалось ликвидировать консервативно в 3 случаях. В 6 случаях выполнена реимплантация мочеточника с антирефлюксной защитой. Эндоскопическое лечение было наиболее эффективно при малых и средних размерах УЦ. Диаметр УЦ до 2 см был у 14 пациентов первой группы, от 2 до 4 см – у 9, у остальных – более 4 см. Средний диаметр УЦ в группе хороших результатов составил $1,8 \pm 0,52$ см, неудовлетворительных – $3,1 \pm 0,55$ см.

Мы считаем, что эндоскопическое лечение УЦ приводит к восстановлению адекватной уродинамики и уменьшению дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочеточника преимущественно в начальных стадиях мегауретера с диаметром мочеточника в нижней трети до 1,5 см и без сопутствующего нарушения функции почки.

В таблице представлен перечень оперативных вмешательств, выполненных у пациентов с удвоенными почками.

В структуре выполненных операций второй группы преобладала геминефруретерэктомия – ГНУЭ (без трансуретрального рассечения, и опорожнения уретероцеле) или в комбинации с другими операциями. По данным гистологических исследований удаленного сегмента верхней половины почки и мочеточника установлено, что дисплазия мочеточника в большинстве случаев сочеталась с тяжелой кортико-медулярной дисплазией паренхимы верхнего сегмента почки.

При изучении отдаленных результатов проведения ГНУЭ (без ТУР или опорожнения УЦ) хорошие результаты были отмечены у 49 (92,4%) детей, удовлетворительные – у 2 (3,8%), неудовлетворительные – у 2 (3,8%) детей. Показанием для выполнения ГНУЭ мы считали: наличие уретерогидронефроза с резким снижением или утратой функции верхней половины удвоенной почки, отсутствие неблагоприятного воздействия на мочеточник нижней половины или акт мочеиспускания, течение хронического пиелонефрита в стадии ремиссии, диаметр УЦ до 1,5 см.

В группе пациентов, которым выполнялась ГНУЭ с опорожнением или пункцией УЦ (23 пациента), хорошие результаты лечения составили 65,2% (15 пациентов). В послеоперационном периоде у 8

Структура оперативных вмешательств у детей с уретероцеле удвоенных почек

| Название операции | Число (%) прооперированных больных |
|--|------------------------------------|
| Односторонняя/двухсторонняя ТУР УЦ | 15 (11,27%) |
| Односторонняя ГНУЭ (без ТУР или опорожнения УЦ) | 53 (39,84%) |
| Односторонняя/двухсторонняя ГНУЭ с опорожнением или пункцией УЦ | 23 (17,3%) |
| Односторонняя/двухсторонняя ГНУЭ + односторонняя/двухсторонняя ТУР УЦ | 7 (5,25%) |
| Односторонняя/двухсторонняя ГНУЭ с открытым иссечением УЦ | 4 (3%) |
| ГНУЭ + иссечение УЦ + УНЦА мочеточника нижней половины | 4 (3%) |
| ГНУЭ в сочетании с УНЦА мочеточника нижней половины удвоенной почки | 1 (0,75%) |
| ГНУЭ односторонняя + пластика ЛМС + УНЦА мочеточника нижней половины удвоенной почки | 1 (0,75%) |
| Объединение мочеточников в нижней трети + УНЦА | 3 (2,25%) |
| Пиелоуретероанастомоз + резекция мочеточника верхней половины + УНЦА мочеточника нижней половины | 4 (3%) |
| Уретероуретероанастомоз в верхней трети + резекция мочеточника верхней половины | 2 (1,5%) |
| Нефруретерэктомия | 4 (3%) |
| Прочие операции | 12 (9,02%) |
| Всего | 133 (100%) |

Примечание: ТУР – трансуретральное рассечение, УНЦА – уретеронеоцистоанастомоз, ЛМС – лохано-мочеточниковый сегмент.

(34,8%) детей после выполнения данного оперативного вмешательства развился ПМР различных степеней: II степени – у 6 больных, III степени – у 2 больных. Показанием для выполнения ГНУЭ с опорожнением или пункцией УЦ мы считали: наличие УЦ средних размеров (до 2,5 см), латентное течение хронического пиелонефрита, наличие выраженного уретерогидронефроза с резким нарушением функции верхнего сегмента почки и незначительным расширением в нижней трети мочеточника от нижней половины.

Первоначально на ранних этапах работы при размерах УЦ 2–4 см нами выполнялось открытое, трансвезикальное его иссечение без реимплантации мочеточника. Однако в последующем мы полностью отказались от этого подхода из-за большого процента неудовлетворительных результатов. Данная операция была выполнена 4 пациентам, единственный хороший результат получен у ребенка в возрасте 14 месяцев с УЦ диаметром 2,0 см и небольшой (до 0,7 см) эктазией тазового отдела мочеточника.

Эффективность ГНУЭ и открытого иссечения УЦ в комбинации с УНЦА у 4 других пациентов составила 100%.

Таким образом, мы считаем, что открытое иссечение УЦ всегда должно проводиться с антирефлюксной защитой устья ипсилатерального мочеточника. Показания для выполнения ГНУЭ с иссечением УЦ и УНЦА ипсилатерального мочеточника: наличие УЦ больших размеров (2,5–4,0 см), латентное или рецидивирующее течение хронического пиелонефрита, наличие выраженного уретерогидронефроза верхнего сегмента почки с резким нарушением функции и неблагоприятным воздействием УЦ на мочеточник нижней половины или акт мочеиспускания.

С 2003 г. мы меняли тактику ведения пациентов с УЦ. В г. Минске у 35% новорожденных с УЦ данный диагноз устанавливается пренатально или в неонатальном периоде. Дальнейшая тактика лечения зависит от многих причин. У новорожденных при бессимптомном течении УЦ (нет данных за ИМП, дилатация верхних мочевых путей не прогресси-

рует, УЦ не затрудняет мочеиспускание) используется выжидательная тактика с обязательным УЗ контролем 1 раз в 3 месяца до 1 года. У новорожденных или детей грудного возраста с клиническими проявлениями УЦ на 1-м этапе выполняется эндовезикальная ТУР УЦ для восстановления уродинамики верхних мочевых путей с последующим изучением функции почки или обоих сегментов почки в случае ее удвоения. В случае неэффективности ТУР УЦ на 2-м этапе проводится открытое оперативное вмешательство. Такая тактика, по нашему мнению, улучшит отдаленные результаты и позволит более часто выполнять реконструктивно-пластические операции на верхних мочевых путях с сохранением верхнего сегмента почки. Такие операции за последних 4 года выполнены нами у 3 пациентов, а за предыдущие 22 года – у 6. У всех пациентов получены хорошие результаты.

В раннем послеоперационном периоде у 52 (31,7%) детей обеих групп зафиксированы ранние послеоперационные осложнения. У большинства они были вызваны причинами, приведшими к резкому нарушению уродинамики (отек устья мочеточника, гематурия, мочево́й затек, недостаточная функция или отказ от интубирующих дренажей и др.) Нередко у одного пациента наблюдалось сочетание нескольких осложнений. Обострение хронического пиелонефрита (45 детей – 27,4%) было самым частым осложнением в этом периоде. Среди других: мочево́й затек – у 4 (2,4%), кровотечение из стенки УЦ после выполнения ТУР УЦ – у 1 (0,6%), в 1 (0,6%) случае после выполнения ГНУЭ развилось кровотечение из оставшейся нижней половины удвоенной почки, у 1 (0,6%) пациента после выполнения ГНУЭ в сочетании с открытым иссечением уретероцеле развилось кровотечение из мочевого пузыря. По поводу развившихся осложнений были выполнены следующие оперативные вмешательства: ревизия УНЦА, дренирование урогематомы – у 5, нефрэктомия – у 3, установка мочеточникового стента – у 3, прошивание стенки УЦ – у 1 пациента. Остальные пациенты лечились консервативно.

В отдаленные сроки от начала лечения у 41 (25%) пациента обеих групп развились поздние послеоперационные осложнения. У некоторых эти осложнения протекали без изменений в анализах

мочи и при отсутствии клинических проявлений. Поэтому для своевременной диагностики поздних осложнений в случае удовлетворительного состояния ребенка первое контрольное обследование необходимо проводить через 6 месяцев после операции с привлечением всего комплекса лабораторных и лучевых методов исследования. В случае появления клинических проявлений позднего осложнения после операции вскоре после выписки пациента из стационара показана повторная госпитализация для проведения полного обследования.

Полный перечень поздних осложнений: ПМР установлен у 22 пациентов (13,0%), сморщивание почки – у 6 (3,5%), клапан шейки мочевого пузыря после ТУР УЦ (фактически остатки УЦ) – у 4 (2,4%), киста на месте удаленного сегмента удвоенной почки – у 3 (1,8%), эмпиема культи удаленного мочеточника – у 2 (1,2%), оставшееся УЦ после ГНУЭ – у 1 (0,6%), прочие осложнения – у 3 (1,8%).

Чаще всего поздние послеоперационные осложнения нами наблюдались у детей, перенесших ранние послеоперационные осложнения. Для их коррекции повторные оперативные вмешательства выполнены у 28 детей: реимплантация мочеточника с антирефлюксной защитой – у 11, нефруретерэктомия – у 6, ТУР клапана шейки мочевого пузыря – у 4, чрескожное опорожнение кисты на месте верхнего полюса почки – у 1, удаление культи мочеточника – у 2, ТУР уретероцеле от верхней половины удвоенной почки – у 1, прочие операции – у 3 пациентов. Остальные больные с поздними послеоперационными осложнениями лечились консервативно.

Итоговые результаты лечения УЦ оценивались по материалам контрольных обследований больных в сроки от 3 до 24 лет. При оценке результатов лечения нами были использованы следующие критерии. *Хороший результат* – отсутствие УЦ при цистоскопии, отсутствие ПМР и исчезновение или заметное уменьшение дилатации мочеточника и ЧЛС по данным УЗИ, микционной цистограммы и экскреторной урограммы после реконструктивно-пластических и эндоскопических операций, отсутствие клинических симптомов ИМП, сохранная функция почек. *Удовлетворительный результат* устанавливался при уменьшении

размеров УЦ, положительной динамике в анатомо-функциональном состоянии почки и мочеточника (умеренное уменьшение дилатации ЧЛС и мочеточника), сохранной функции почки или оставшегося сегмента почки, наличии умеренного расширения устья мочеточника при цистоскопии, ПМР I степени, сохранении клиники латентно протекающего пиелонефрита. При сохранении или увеличении размеров УЦ, сохранении или прогрессировании дилатации ЧЛС и мочеточника, появлении ПМР I-V степени, снижении функции почки или оставшегося сегмента почки, рецидивирующем течении пиелонефрита результат оценивался как неудовлетворительный, и таким больным было рекомендовано и выполнено повторное оперативное лечение.

По результатам комплексного обследования в отдаленном послеоперационном периоде из 164 пациентов хорошие итоговые результаты установлены у 143 (87,2%), удовлетворительные – у 13 (7,9%), неудовлетворительные – у 8 (4,9%). У всех 5 больных, лечившихся консервативно, получен хороший результат.

Таким образом, уретероцеле – аномалия мочеточника, клинически проявляющаяся чаще у новорожденных и детей раннего возраста. УЦ характеризуется высокой степенью инфицированности почек и упорным течением хронического пиелонефрита. В последние десятилетия благодаря повсеместному проведению пренатального УЗ исследования плодов для своевременного выявления врожденных пороков развития, использованию более совершенной диагностической аппаратуры пренатально и постнатально, ранняя диагностика УЦ постепенно становится правилом [1, 12, 20, 24]. Вместе с тем в литературе нет общепринятых протоколов по тактике ведения таких пациентов, что подчеркивает актуальность темы и необходимость дальнейших исследований с целью их разработки.

Выводы:

1. Выбор способа лечения уретероцеле у детей определяется индивидуально для каждого больного с учетом степени нарушения функции почки или ее отдельного сегмента, вида УЦ и его диаметра, наличия и активности течения хронического пиелонефрита.

2. Эндоскопическое лечение у пациентов с УЦ (его электроперфорацию), осложненного обструктивным мегауретером, рекомендуем проводить всем пациентам в качестве первого этапа лечения УЦ. Эндоскопическое лечение наиболее эффективно при малых и средних размерах уретероцеле.

3. Все больные после трансуретрального рассечения и открытого иссечения УЦ нуждаются в динамическом диспансерном наблюдении. При возникновении осложнений ТУР уретероцеле показаны реконструктивно-пластические операции.

4. Операцией выбора при наличии УЦ различных размеров и уретерогидронефроза верхней половины удвоенной почки, с резким снижением или утратой функции данной половины, является геминефруретерэктомия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева О.И. // Пренатальная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 71–74.
2. Деревянко Т.И. Аномалии уретеровезикального сегмента: автореф. дис.... д-ра мед. наук: Ставропол. гос. мед. акад. – М., 1998. – 53 с.
3. Джавад-Заде М.Д., Джавад-Заде С.М., Гусейнов

- Э.Я. // Урология. – 2005. – № 3. – С. 47–51.
4. Николаев В.В., Абдулаев Ф.К., Кулаев В.Д., Гусейнов А.Я. // Детская хирургия. – 2007. – № 4. – С. 35–38.
5. Соснин Е.В. Внутрипузырная и внепузырная эктопия устьев мочеточников при удвоении почек у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 24 с.
6. Ческис А.Л., Виноградов В.И., Леонова Л.В. и др. // Урология. – 1993. – № 6 – С.7–11.
7. Юшко Е.И., Строцкий А.В., Дружинин Г.В., Скоробогатых А.Г. // Здоровая мать – здоровый ребенок: сб. м-лов 8-го съезда педиатров Республики Беларусь. – Минск, 2006. – С. 535–537.
8. Androulakakis P.A., Stephanidis A. A., Christophoridic C. // BJU Int. – 2001. – Vol. 88, N 2. – P. 586–589.
9. Begovic A., Klijn A.J., Dik P., De Jong T.P. // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, N 1. – P. 251–254.
10. Ben Meir D., Silva C.J., Rao P. et al. // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, N 2. – P. 684–686.
11. Berrocal T., Lopez-Pereira P., Arjonilla A., Cutierrez J. // Radiographics. – 2002. – Vol. 22, N 5. – P. 1139–1164.
12. Byun E., Merquerian P.A. // J. Urol. – 2006. – Vol. 176, N 4, pt. 2. – P. 1871–1877.
13. Campbell's urology. – VI ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1992. – Chapter 58. – 1400 p.
14. Chertin B., Fridmans A., Hadas-Halpren I., Farakas A. et al. // Eur. Urol. – 2001. – Vol. 39, N 2. – P. 332–336.
15. Coplen D.E., Austin P.F. // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, N 4, pt. 2. – P. 1637–1639.
16. Glassberg K.I., Braren V., Duckett J.W. et al. // J. Urol. – 1984. – Vol. 132, N 6. – P. 1153–1154.
17. Gran C.D., Kropp B.P., Chehg E.Y., Kropp K.A. // J. Urol. – 2005. – Vol. 173, N 1. – P. 198–201.
18. Husmann D.A., Ewalt D.H., Glenski W.J. // J. Urol. – 1995. – Vol. 154, N 2, pt.2. – P. 723–726.
19. Jankowski J.T., Palmer J.S. // Urology. – 2006. – Vol. 68 N 1. – P. 179–181.
20. Kajbafzadeh A., Salmasi A.H., Payabvash S.

- et al. // J. Urol. – 2007. – Vol. 177, N 3. – P. 1118–1123.
21. Lewis J.M., Cheng E.Y., Kropp B.P. et al. // J. Urol. – 2008. – Vol. 180, N 4. – P. 1819–1822.
22. Merlini E., Lelli Chiesa P. // J. Urol. – 2004. – Vol. 22, N 2. – P. 107–114.
23. Stephens D. // Aust. N. Z. J. Surg. – 1971. – Vol. 40, N 3. – P. 239–248.
24. Ziyani O., Oktar T., Korgali E. et al. // J. Urol. – 2005. – Vol. 74, N 2. – P. 123–126.

Поступила 29.09.2009

TREATMENT OF URETEROCELE IN CHILDREN WITH MEGAURETER E.I. YOUSHKO, A.V. STROTSKY, V.I. DUBROV, A.I. SKOROBOGATYH

In recent years, 35% of newborn infants with ureterocele were diagnosed during either the prenatal or neonatal period. Our treatment algorithm was recently changed according to these findings. In a newborn with asymptomatic UC we chose to observe ultrasound findings every 3 month during the 1st year. In newborns and neonates with symptomatic UC we initially performed a transurethral incision of UC to restore upper urinary tract dynamics followed by renal function assessment via nephroscintigraphy. If the initial treatment was not effective we performed open surgery as a 2nd treatment. Conclusion: The current algorithm improved long-term results and allowed us to perform reconstructive surgeries on the upper urinary tract while more frequently sparing the upper segment of the kidney.

О.Б. Павлов

Результаты клинических испытаний и фармакологические свойства дитолония и диэтония

Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации
Белорусский государственный медицинский университет

Периферические мышечные релаксанты – вещества, избирательно блокирующие передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах скелетных мышц. Миорелаксанты периферического действия почти 70 лет являются незаменимыми средствами при проведении хирургических операций и купировании генерализованного судорожного синдрома [7]. Разнообразие клинических условий, в которых применяются миорелаксанты, обуславливают необходимость наличия у анестезиологов препаратов

с разной фармакологической характеристикой [2].

Для здравоохранения Республики Беларусь миорелаксанты импортируются из стран дальнего зарубежья. Потребность в них, по данным ТПРУП «Белфармация», составляет около 2 миллионов ампул в год (из них 1,5 миллиона недеполяризующих миорелаксантов) [10]. Создание отечественных периферических недеполяризующих миорелаксантов среднего и короткого действия и внедрение их в клиническую практику актуально, поскольку позволит оптимизировать оказание меди-

цинской помощи населению и сэкономить бюджетные средства [4–6].

В Республике Беларусь проведены клинические испытания новых отечественных периферических миорелаксантов – дитолония и диэтония. Дитолоний и диэтоний, являющиеся производными бисчетвертичных аммониевых солей амидов дикарбоновых кислот, синтезированы профессором кафедры общей химии БГУ Станишевским Л.С. [1, 3]. Перед проведением клинических испытаний были выполнены фармакологические, токсикологические и фармацевтические

исследования миорелаксантов на лабораторных животных и на изолированных органах и тканях, в соответствии с требованиями Фармакологического и Фармакопейного комитетов Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Эти исследования показали высокую эффективность и относительную безвредность дитолония и диэтония [9, 13]. На испытуемые миорелаксанты представлялся полный отчет о доклиническом исследовании, опытно-промышленный регламент, инструкция для клинического применения, программа клинических испытаний, карта наблюдения за больным, бланки письменного согласия больного. Производились 5 опытно-промышленных серий миорелаксантов для клинических испытаний. Утверждались Министерством здравоохранения Республики Беларусь клинические базы [10–12]. Клинические испытания дитолония проводились в соответствии с Хельсинской Декларацией (1964) и ее дополнениями в Токио (1975), Венеции (1983) и Гонконге (1989), международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на людях (правила GCP), законом «О здравоохранении Республики Беларусь». Проведение открытых исследований осуществлялось на основе постановления Фармакологического комитета МЗ РБ «О разрешении клинических испытаний дитолония и диэтония» от 13 августа 1999 г. № 254 и Разрешения МЗ РБ N 12-1-8/2046 от 4 апреля 1997 г. [12]. Клинические испытания новых отечественных периферических миорелаксантов на территории Республики Беларусь проводились впервые. В связи с этим были разработаны и адаптированы к существующим условиям правила, программа и научно-техническая документация клинических испытаний миорелаксирующих препаратов [8].

Задачи клинических испытаний новых отечественных периферических миорелаксантов: оценка миорелаксирующего эффекта препаратов (определение скорости развития нервно-мышечного блока, его глубина и продолжительность, время восстановления нервно-мышечной проводимости), выявление побочных эффектов.

Пациенты были информированы о сущности испытаний, намеченной цели и возможном риске, а также о

праве отказаться в любой момент от участия в испытаниях без объяснения причин отказа. Каждый пациент давал письменное согласие на свое участие в данном испытании.

Материалы и методы

Клинические испытания дитолония и диэтония проведены на базах 3-й и 6-й клинических больниц города Минска и ТМО № 3 города Гомеля. Вторая фаза клинических испытаний дитолония проведена у 19 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет с 1-й группой анестезиологического риска по AAA, оперированных в плановом порядке. Вторая фаза клинических испытаний диэтония проведена у 83 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 65 лет с 1-й группой анестезиологического риска по AAA, оперированных в плановом порядке.

Диэтоний вводили внутривенно струйно 1% раствор в дозе 0,13 мг/кг массы тела на фоне вводного наркоза тиопентала натрия (8,5 мг/кг) у 62 пациентов, а также на фоне вводного наркоза калипсола (1,8 мг/кг) с реланиумом (0,15 мг/кг) у 21 пациента. Во всех случаях основной наркоз обеспечивался тотальной комбинированной анестезией (закисно-кислородной с элементами нейролептаналгезии (НЛА)). Мионевральный блок контролировали по описанной выше методике. При попытках введения диэтония в дозе меньше 0,13 мг/кг получали недостоверно значимые результаты, в некоторых случаях нервно-мышечный блок (НМБ) не развивался вообще.

Дитолоний вводили внутривенно струйно 1% раствор в дозе 0,2 мг/кг массы тела на фоне вводного наркоза тиопенталом натрия (8,5 мг/кг) у 14 пациентов, а также на фоне вводного наркоза калипсолом (1,8 мг/кг) с реланиумом (0,15 мг/кг) у 10 пациентов. Во всех случаях основной наркоз обеспечивался тотальной комбинированной анестезией (закисно-кислородной с элементами НЛА), а миорелаксация поддерживалась в некоторых случаях с помощью павуллона после выхода из дитолониевого блока, а также дитилина. Мионевральный блок контролировали по описанной выше методике.

В качестве препаратов сравнения использовали недеполяризующие миорелаксанты павуллон и ардуан. Контрольную группу составили 20 пациентов хирургического и гинекологического профилей, у которых изучали миопаралитический

блок, вызванный введением павуллона (0,05 мг/кг) и ардуана (0,062 мг/кг). По возрасту, полу и заболеваниям группы практически не отличались.

Клинические испытания проводились под контролем клинических и инструментальных методов исследования. Клинические методы: условия для интубации трахеи, корнеальный и роговичный рефлекс, появление реакции на эндотрахеальную трубку, давление в верхних дыхательных путях. Инструментальные методы: пульс, АД, мониторинг нервно-мышечной проводимости акцелерографом TOF – GUARD.

Оперативные вмешательства продолжительностью от 30 мин до 3 часов проводились в условиях эндотрахеального наркоза с ИВЛ (искусственная вентиляция легких) аппаратом РО-6-05. Всем больным за 30 мин до начала вводной анестезии осуществлялась неспецифическая премедикация, заключающаяся во внутримышечном введении атропина (0,014 мг/кг), промедола (0,3 мг/кг), димедрола (0,4 мг/кг). Проводился забор крови из периферической (кубитальной) вены на биохимическое и морфологическое исследования, снималась ЭКГ, исследовались показатели периферической гемодинамики и изучалась реакция мышц на следующих этапах: исходное состояние – до вводной анестезии, через 3 мин и 12 часов после введения исследуемых препаратов. Динамическое наблюдение за больными проводилось в течение 1 суток после операции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Результаты и обсуждение

Полученные с помощью акцелерографа TOF – GUARD результаты свидетельствуют о выраженном миопаралитическом эффекте, наступающем на 3-й минуте после введения дитолония, который сохранялся в течение 8 мин с последующим снижением до исходной величины к 18-й минуте (табл. 1).

В контрольных группах действие павуллона развивалось в течение 8 ± 4 мин и продолжалось 19 ± 6 мин. Период восстановления нервно-мышечной проводимости (НМП) длился 44 ± 13 мин, адекватное самостоятельное дыхание восстанавливалось через 88 ± 17 мин с момента введения павуллона.

Действие ардуана развивалось в течение 4 ± 1 мин и продолжалось 63 ± 17

мин, период восстановления нервно-мышечной проводимости длился 36 ± 18 мин, адекватное самостоятельное дыхание восстанавливалось через 82 ± 24 мин с момента введения ардуана (см. табл. 1).

Введение дитолония оказывает отрицательное влияние на гемодинамику, которое выражается в снижении АД на 18% по сравнению с исходными данными, а также в учащении ЧСС на 26% по сравнению с исходными данными (табл.2). Эти изменения гемодинамики отмечались на 3-й минуте с момента введения дитолония и продолжались в течение 5 минут во всех наблюдаемых случаях и купировались самостоятельно.

Проявление и частота клинических симптомов. В опытной группе наиболее часто наблюдались гиперемия кожных покровов, снижение АД на 18% по сравнению с исходными данными и учащение ЧСС на 26% (у 24 (100%) пациентов). Эти симптомы появлялись через 60 секунд после введения дитолония и проходили самостоятельно в течение 5 минут. Повышение температуры тела выше нормы у большинства пациентов в послеоперационном периоде не связано с непосредственным действием миорелаксантов, а является закономерной биологической реакцией на операционную травму.

У 5 пациентов была проведена попытка интубации трахеи на пике действия дитолония в дозе 0,2 мг/кг массы тела. Однако, несмотря на удовлетворительный эффект по данным миорелаксографии, релаксация голосовых связок была недостаточной и интубация трахеи была невозможной. У 9 пациентов после введения дитолония в течение 5 минут НМБ не развивался.

Результаты клинических испытаний диэтония представлены по группам.

Миорелаксирующее действие исследуемых миорелаксантов, определяемое по интервалу времени между вводимыми дозами (группа 1). При однократном введении диэтония (18 пациентов) в дозе 0,07 мг/кг миорелаксирующее действие отмечалось у всех пациентов, однако у части больных оно не достигало клинически требуемого уровня, а продолжительность составляла в среднем 17 мин, что явно недостаточно для проведения большинства полостных хирургических операций. Увеличение дозы диэтония до 0,14 мг/кг (25 пациентов) сопровождалось усилением миопаралитической

активности до 37 мин. Павулон (в дозе 0,045 мг/кг) и ардуан (в дозе 0,039 мг/кг) в аналогичных условиях вызвали НМБ длительностью 42 и 38 мин соответственно. После повторного (второго) введения диэтония в дозе 0,076 мг/кг (половинная доза от первоначальной) развилась мышечная релаксация длительностью 45 мин, т.е. такой же интенсивности, как и при первом введении в дозе 0,14 мг/кг. Павулон и ардуан в половинных эффективных дозах также обеспечили уровень первоначального наблюдаемого миорелаксирующего эффекта: 41 и 39 мин соответственно.

Миорелаксирующее действие исследуемых миорелаксантов, определяемое посредством монитора TOF-GUARD (группа 2). Во 2-й группе диэтоний вводился 18 пациентам. Миорелаксация проводилась под контролем акцелерографа TOFGUARD с графической и цифровой записью параметров нервно-мышечной проводимости. Установлено, что при однократном введении диэтония в средней дозе 0,15 мг/кг время развития нервно-мышечного блока составило 3 мин, его

продолжительность (TOF <25) – 61 мин, время восстановления НМП (TOF >25) – 33 мин. При однократном введении павуллона в дозе 0,048 мг/кг время развития нервно-мышечного блока составило 4 мин, его продолжительность (TOF <25) – 44 мин, время восстановления НМП (TOF >25) – 37 мин. При однократном введении ардуана в дозе 0,062 мг/кг время развития нервно-мышечного блока составило 4 мин, его продолжительность (TOF <25) – 44 мин, время восстановления НМП (TOF >25) – 58 мин. При двукратном (втором) введении диэтония в средней дозе 0,088 мг/кг время развития нервно-мышечного блока составило 1,5 мин, его продолжительность (TOF <25) – 75 мин, время восстановления НМП (TOF >25) – 26 мин. При трехкратном (третьем) введении диэтония в средней дозе 0,07 мг/кг время развития нервно-мышечного блока составило 2 мин, его продолжительность (TOF <25) – 75 мин, время восстановления НМП (TOF >25) – 46 мин.

Миорелаксирующее действие исследуемых миорелаксантов, определяемое по времени с момента введения до экс-

Таблица 1

Миорелаксирующий эффект дитолония, павуллона и ардуана на фоне $N_2O + O_2 + НЛА, X (SX)$

| Препарат, доза, мг/кг | Время развития НМБ, мин | Длительность НМБ 0–10%, мин | Длительность НМБ 11–25%, мин | Восстановление НМП 26–50%, мин | Восстановление НМП 51–95%, мин | Восстановление самостоятельного дыхания, мин |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| Дитолоний, 0,2 | 3,2 (1,2) | 8,2 (2,1) | 3,5 (1,2) | 4,6 (2,1) | 5,3 (2,1) | 12,4 (3,5) |
| Павулон, 0,05 (0,006) | 8,2 (4,1) | 19,3 (5,6) | 11,0 (3,5) | 20,5 (5,6) | 24,1 (6,7) | 88,1 (17,2) |
| Ардуан, 0,062 (0,01) | 4,0 (1,0) | 43,0 (12,1) | 20,0 (5,4) | 19,0 (11,1) | 17,0 (7,2) | 82,0 (24,0) |

Таблица 2

Показатели периферической гемодинамики и температуры тела пациентов опытной группы

| Исследуемые показатели | Исходные данные | | После введения дитолония | | | |
|------------------------|-----------------|-------|--------------------------|-------|----------------|------|
| | | | Через 3 мин | | Через 12 часов | |
| | X | SX | X | SX | X | SX |
| ЧСС | 89,57 | 6,19 | 113,71 | 17,52 | 85,86 | 4,74 |
| АД сист. | 131,79 | 18,67 | 108,57 | 18,23 | 122,50 | 9,35 |
| АД диаст. | 82,86 | 8,25 | 66,43 | 14,99 | 79,29 | 6,16 |
| t тела, C° | 36,65 | 0,11 | 36,74 | 0,33 | 37,11 | 0,17 |
| АД среднее | 98,86 | 11,35 | 80,5 | 15,78 | 92,86 | 7,38 |

Таблица 3

Длительность миорелаксирующего эффекта диэтония в зависимости от особенностей статуса больных и хирургических операций

| Группа | Возраст больных, лет | Доза, мг/кг | Общая доза, мг/кг | Время: введение – экстубация трахеи, мин | Длительность операций, мин | Сопутствующая патология, % |
|-----------------------------|----------------------|-------------|-------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| После однократного введения | | | | | | |
| A1 (n=19) | 46 | 0,14 | 0,14 | 68 | 49 | 32 |
| B1 (n=17) | 56 | 0,14 | 0,14 | 128 | 58 | 65 |
| После двукратного введения | | | | | | |
| A2 (n=8) | 47 | 0,07 | 0,18 | 63 | 72 | 13 |
| B2 (n=8) | 49 | 0,065 | 0,19 | 129 | 109 | 50 |
| После трехкратного введения | | | | | | |
| A3 (n=3) | 47 | 0,062 | 0,25 | 65 | 98 | 33 |
| B3 (n=3) | 56 | 0,06 | 0,27 | 137 | 168 | 33 |

Таблица 4

Показатели периферической гемодинамики и температуры тела больных опытной группы

| Исследуемые показатели | Исходные данные | | После введения диэтония | | | |
|------------------------|-----------------|-------|-------------------------|-------|----------------|-------|
| | | | через 3 мин | | через 12 часов | |
| | X | SX | X | SX | X | SX |
| ЧСС | 93,21 | 5,12 | 103,54 | 8,92 | 92,17 | 3,44 |
| АД сист. | 126,42 | 12,66 | 118,51 | 14,55 | 120,43 | 10,54 |
| АД диаст. | 80,47 | 9,32 | 72,58 | 11,65 | 78,18 | 7,21 |
| t тела, C° | 36,65 | 0,3 | 36,55 | 0,36 | 37,3 | 0,18 |
| АД среднее | 97,73 | 10,44 | 91,5 | 12,66 | 96,73 | 8,43 |

тубации трахеи (группа 3). При первом введении диэтония в установленной нами клинически эффективной дозе 0,14 мг/кг время до экстубации трахеи составило 68 мин. После второго введения – 69 мин, третьего – 68 мин.

Если вычесть из приведенных величин среднее время клинически эффективной релаксации, установленное в 1-й группе больных и равное 37 мин, то период восстановления нервно-мышечной активности составляет 42, 35 и 31 мин соответственно кратности введения диэтония. Средняя величина из полученных в трех сериях исследований равна 36 мин. Как видно, при трехкратном введении, а следовательно, и при увеличении общей суммарной дозы вводимого препарата, период восстановления нервно-мышечной проводимости не только не увеличивается, но прослеживается

некоторая тенденция к его сокращению. Полученные данные согласуются с ранее установленными нами результатами экспериментальных исследований об отсутствии у диэтония кумулятивного действия.

В аналогичных исследованиях, проведенных с использованием павуллона и ардуана, получены следующие результаты. При однократном введении павуллона и ардуана интервал между введением и экстубацией трахеи составил 59 и 66 мин, после двукратного введения – 50 и 49 мин, после трехкратного – 70 и 56 мин соответственно.

Длительность миорелаксирующего эффекта (введение – экстубация трахеи) диэтония в зависимости от особенностей статуса пациентов и проводимых хирургических вмешательств. С целью выяснения возможных причин, обусловивших значительные колебания длительности (время с момента последнего введения до экстуба-

ции трахеи) миорелаксирующего действия диэтония при анализе полученных данных пациенты были условно подразделены на 2 равные группы соответственно вводимым суммарным дозам или кратности введения миорелаксанта: группа А – время от введения до экстубации трахеи после однократного введения меньше 70 мин, группа Б – свыше 70 мин (табл. 3).

Доза диэтония, вводимая пациентам группы А, в среднем составила 0,19 мг/кг, группы Б – 0,2 мг/кг. Каких-либо факторов, влияющих на увеличение продолжительности НМБ у больных в группе В, достоверно не выявлено. Группы не различались ни по полу, ни по массе тела, ни по видам вводного наркоза и поддерживающей анестезии, ни по видам неспецифической премедикации, кратности введения диэтония. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что в группе В пациенты были в среднем на 7 лет старше, лиц с сопутствующей патологией было в 1,9 раза больше, а длительность операций превышала продолжительность операций по сравнению с пациентами группы А в среднем на 39 мин (см. табл. 3).

Введение диэтония не оказывает отрицательного влияния на гемодинамику (табл. 4). При динамическом наблюдении в послеоперационном периоде каких-либо осложнений и побочных эффектов, связанных с введением диэтония, отмечено не было.

Таким образом, дитолоний при применении у человека вызывает нервно-мышечный блок, начиная с дозы 0,2 мг/кг, скорость развития блока 180 с, длительность блока 8 мин. Доза данной концентрации, введенная в организм человека, не приводит к условиям для интубации трахеи вследствие неполной релаксации голосовых связок. Действие дитолония непостоянное, выражен гистаминоподобный эффект.

Минимальная миорелаксирующая доза диэтония для больных составляет 0,07 мг/кг, эффективная – 0,14 мг/кг. Поддерживающая миорелаксирующая доза диэтония для больных составляет 1/2 от эффективной дозы. Время развития нервно-мышечного блока после однократного введения диэтония в эффективной миорелаксирующей дозе составляет 3 мин. Длительность миорелаксации после введения диэтония в клинически эффективной дозе равна 61 мин. Время восстановления нервно-мышечной проводимос-

ти после введения диэтония в клинически эффективной дозе составляет 33 мин. Действие диэтония постоянное, не выражен гистаминоподобный эффект. При введении диэтония в отдельных случаях может наблюдаться пролонгированный нервно-мышечный блок, что достоверно зависит от возраста пациентов и наличия сопутствующей патологии.

Диэтоний может быть рекомендован для дальнейших клинических испытаний как наиболее перспективный для внедрения в клиническую практику отечественный миорелаксант периферического типа действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бис-четвертичные аммониевые соли глутарил-М',М'-ди (4-диметиламино-бензил) амидов кислот, обладающие курареподобным действием: А.с. 1143030, СССР МКИЗ С 07 С 103/53, А 61К 31/225 / Н.И.Бондаренко, В.И.Долгопалец, А.С.Захаревский и др. (СССР). – 11 с.
2. Бутров А.В., Дробышев М.Ф., Киселевич В.Е. Технология использования миорелаксантов на

- основе мониторинга нейромышечной проводимости. – М., 1999. – 49 с.
3. Буянова А.Н. Фармакологическая характеристика бисчетвертичных аммониевых солей М',М'-диарил-М',М'-ди (2-пиридилэтил) амидов дикарбоновых кислот, обладающих миорелаксирующими свойствами: Дис. ... канд.мед.наук. – Мн., 1981. – 151 с.
4. Изучение нового отечественного миорелаксанта дитолония в эксперименте / А.С.Захаревский, О.Т.Прасмыцкий, Л.А.Мелентович, О.Б.Павлов // Актуальные вопросы искусственной вентиляции легких: м-лы междунар. конф. врачей-анестезиологов. – Мн., 1997. – С. 16–18.
5. Изучение миорелаксирующей активности в ряду бисчетвертичных аммониевых солей амидов дикарбоновых кислот / Л.А.Мелентович, А.С.Захаревский, Э.А.Хиониди, А.Н.Буянова, О.Б.Павлов, Н.Д.Таганович / М-лы конф., посвящ. 25-летию ЦНИЛ БелГИУВ. – Мн., 1997. – Кн. 1. – С. 195–197.
6. Курареподобная активность бисчетвертичных солей амидов дикарбоновых кислот / А.С.Захаревский, Л.С.Станишевский, Э.А.Хиониди и др. // Фармакологические свойства новых химических соединений и некоторых лекарственных препаратов: М-лы конф. – Мн.к, 1994. – С. 16–21.
7. Лекманов А.У. Мышечные релаксанты в практике анестезиолога-реаниматолога. – Смоленск: Альфа-Принт, 1995. – 57 с.
8. Павлов О.Б., Прасмыцкий О.Т., Захаревский А.С., Канус И.И. Изучение фармакологических свойств новых отечественных миорелаксирующих препаратов: м-лы пленума анестезиологов-реаниматологов РБ. – Мн., 1999. – С. 73–74.
9. Павлов О.Б., Адерихо К.Н., Панкова М.В. // Мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 123–124.

10. Павлов О.Б. // Здоровоохранение. – 2006. – № 5. – С. 11–12.
11. Павлов О.Б. // Здоровоохранение. – 2006. – № 8. – С. 8–11.
12. Правила проведения клинических испытаний лекарственных средств. Приказ МЗ РБ от 13 августа 1999г. №–254.
13. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ: метод. рекоменд. / ФК МЗ СССР. – М., 1985. – 19с.

Поступила 28.01.2010

THE RESULTS OF CLINICAL RESEARCH AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DYTONIUM AND DYETONIUM O.B. PAVLOV

The research was made on myorelaxing activity of the derivatives of ammonium salts of amides of dicarboxylic acids (dytolonium and dyetonium) in clinical conditions in 19 and 83 patients of both genders under general anaesthesia. It was discovered that dytolonium can cause neuromuscular blockade beginning from the dose of 0,2 mg/kg; the speed of blockade development is 180 seconds; the length of blockade is 8 minutes. The effect of dytolonium is changeable; the histamine-like effect is expressed. The minimal myorelaxing dose of dyetonium is 0,07 mg/kg, the effective dose is 0,14 mg/kg. The neuromuscular blockade is developing during 3 minutes after a single injection of effective myorelaxing dyetonium dose. The length of myorelaxation after dyetonium injection in clinically effective dose is 61 minutes. The effect of dyetonium is constant; the histamine-like effect is not expressed.

С.А. Костюк, Г.В. Шерстюк, О.С. Полуян, Т.В. Руденкова

Гематологические аспекты патологического действия ассоциаций возбуждителей при воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта

Белорусская медицинская академии последипломного образования

Система крови функционирует в тесной взаимосвязи с другими системами организма, обеспечивая гомеостаз. Различные факторы, включая и инфекционные агенты, способны влиять на показатели гематологической системы. В свою очередь изменения в гематологических показателях при комплексном их рассмотрении с другими лабораторными, клиническими данными могут выступать диагностическими и прогностическими критериями того или иного патологического состояния [1, 2].

В последние годы большое значение придается изучению показателей системы гемостаза как важному звену в

развитии патологических состояний при заболеваниях уrogenитального тракта. Система гемостаза – это совокупность функционально единых гомеостатических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и вместе с тем поддерживающих кровь в жидком состоянии, сохраняя ее при кровообращении преимущественно внутри сосудов. Вся деятельность системы гемостаза, функционирующей по типу открытой системы, находится под контролем нейрогенных и эндокринных факторов.

Воспалительные процессы уrogenитального тракта сопровождаются значительными изменениями клеточного состава как в очаге воспаления, так и на

системном уровне. За счет привлечения полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитарных клеток к месту воспаления происходит перераспределение популяционного состава клеток периферической крови. Синтез различных факторов воспаления может приводить к нарушению клеточного гомеостаза и влиять на функциональную активность различных типов клеток [2].

Цель исследования – изучить изменение гематологических показателей у пациентов с воспалительными процессами уrogenитального тракта при моно- и микст-инфицировании.

Материалы и методы

Основную группу обследованных составили 120 пациенток с моно- и микст-

инфекциями урогенитального тракта, вызванными *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*. Пациенты были разделены на следующие группы:

- 1 группа (n = 30) – контрольная группа практически здоровых женщин, в биологическом материале которых ДНК урогенитальных возбудителей не выявлены.

- 2 группа (n = 60) – пациенты с воспалительными процессами урогенитального тракта, обусловленными моно-инфекцией:

2а подгруппа (n = 30) – пациенты с воспалительными процессами урогенитального тракта, в биологическом материале которых были выявлены ДНК облигатно-патогенных возбудителей *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* в виде моно-инфекции;

2б группа (n = 30) – пациенты с воспалительными процессами урогенитального тракта, в биологическом материале которых были выявлены ДНК условно-патогенных возбудителей – *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* в виде моно-инфекции.

- 3 группа (n = 60) – пациенты с воспалительными процессами урогенитального тракта, обусловленными микст-инфекцией:

3а группа (n = 30) – пациенты с воспалительными процессами урогенитального тракта, в биологическом материале которых были выявлены ДНК облигатно-патогенных возбудителей *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* в виде микст-инфекции;

3б группа (n = 30) – пациенты с воспалительными процессами урогенитального тракта, в биологическом материале которых были выявлены ДНК условно-патогенных возбудителей – *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* – и ДНК облигатно-патогенных *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* – в виде микст-инфекции.

В ходе проведения гематологических тестов в качестве биологического материала использовали периферическую кровь, определяли следующие гематологические и гемостазиологические показатели:

1. Эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит. Использовали автоматический гематологический анализатор Medonic CA 620 (Boule Medical, Швеция).

2. Тромбиновое время, протромбино-

вое время, АЧТВ, волчаночный антикоагулянт, протеин С, протеин S, фактор Виллебранда, фибриноген. Использовали 4-канальный коагулометр «Солар» (РБ).

3. СОЭ. Согласно унифицированному методу Панченкова.

4. D-димеры. Методом ИФА (ELISA) с использованием коммерческих наборов (MDA® D-dimer, Organon Teknika; STA Liatest®, Diagnostica Stago). Учет результатов проводили спектрофотометрическим методом.

5. Атитромбин III. Для определения активности антитромбина III использовали диагностические наборы (Ренам, Россия). Результаты регистрировались с помощью автоматического анализатора Dialab autolyzer (Австрия).

6. Сосудисто-эндотелиальный ростовой фактор (VEGF) и фактор межклеточной адгезии (sICAM) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Alisei Seac с использовани-

ем наборов реагентов производства BioSource, R&DSYSTEMS, Bender MedSystem.

При оценке состояния системы крови проводили сравнительный анализ показателей при моно- и микст-инфицировании: при моно-инфекциях, вызванных условно патогенной флорой и моно-инфекциях, вызванных облигатно патогенной флорой, а также при ассоциациях «облигатно патогенная флора – условно патогенная флора» и ассоциациях «облигатно патогенная флора – облигатно патогенная флора».

Статистический анализ полученных показателей проводили с использованием критерия Манна–Уитни для независимых выборок.

Результаты и обсуждение

Показатели тромбинового (ТВ) и протромбинового времени (ПТВ), которые являются показателями состояния антикоагуляционной системы, были достоверно ($p < 0,05$) снижены в группах пациентов с моно- и микст-инфекциями в сравнении с группой контроля (рис. 1). Так, в группе

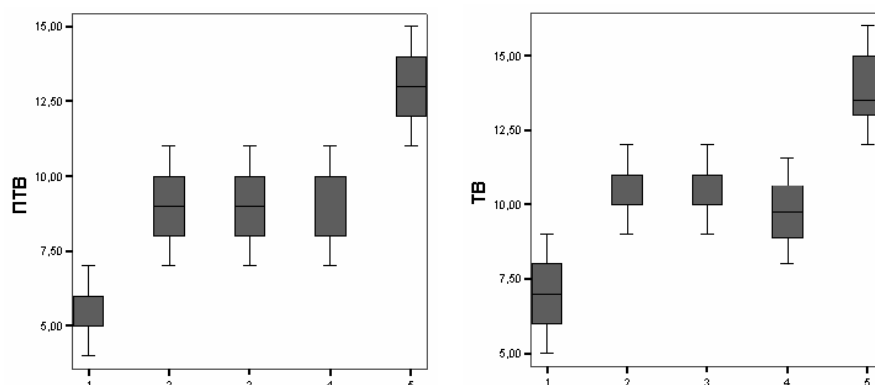


Рис. 1. Уровни протромбинового (ПТВ) и тромбинового времени (ТВ) при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

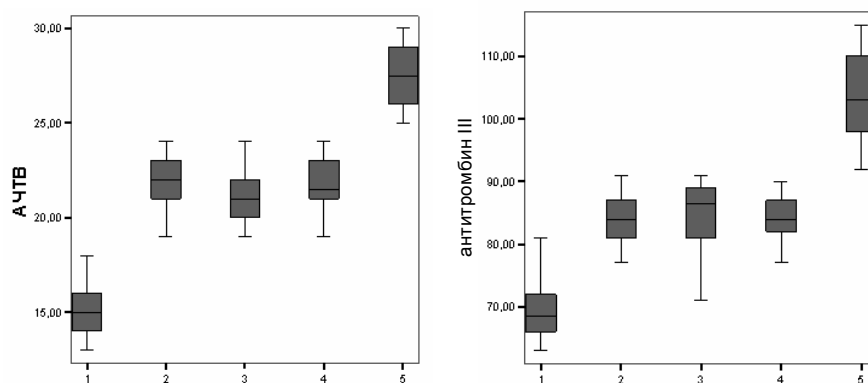


Рис. 2. Уровни АЧТВ и антитромбина III при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

контроля средний показатель ТВ составил $13,81 \pm 1,22$ с, в то время как при моно- и микст-инфекциях он находился в пределах $7,08 \pm 1,13$ – $10,42 \pm 0,84$ и $10,47 \pm 1,01$ – $10,39 \pm 0,79$ с соответственно. Значение ПТВ в контрольной группе в среднем составило $12,87 \pm 1,18$ с, в основных группах исследования варьировало в пределах от $5,44 \pm 0,94$ до $9,39 \pm 1,12$ с.

При моно-инфицировании также были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между подгруппами с моно условно патогенным и моно облигатно-патогенным вариантами инфицирования. Так, инфицирование условно патогенными возбудителями, приводило к более значительному снижению исследуемых показателей.

Достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей АЧТВ и антитромбина III было выявлено при сравнении групп с моно- и микст-инфицированием и группы контроля. Также наблюдалось достоверное снижение показателей при моно условно патогенном варианте инфицирования в сравнении с моно облигатно патогенным (рис. 2). Так, в группе контроля средний показатель АЧТВ составил $27,42 \pm 1,59$ с, в то время как при моно- и микст-инфекциях он находился в пределах $15,11 \pm 1,32$ – $21,69 \pm 1,37$ и $21,41 \pm 1,42$ – $21,59 \pm 1,52$ с соответственно. Значение антитромбина III в контрольной группе в среднем составило $103,79 \pm 6,43\%$, а в основных группах исследования варьировало в пределах от $68,62 \pm 3,47$ до $85,28 \pm 3,97\%$.

Значения показателей протеинов С и S, а также волчаночного антикоагулянта были достоверно ($p < 0,05$) снижены в группах пациентов с моно- и микст-инфекциями в сравнении с группой контроля (рис. 3, 4). Также была выявлена тенденция к достоверному снижению данных показателей при моно условно патогенном варианте инфицирования в сравнении с моно облигатно патогенным. Так, в группе контроля средний показатель протеина С составил $109,34 \pm 5,81\%$, в то время как при моно- и микст-инфекциях он находился в пределах $49,69 \pm 3,37$ – $62,62 \pm 3,04$ и $62,77 \pm 3,34$ – $63,21 \pm 3,28\%$ соответственно. Значение протеина S в контрольной группе в среднем составило $121,25 \pm 5,42\%$, в основных группах исследования варьировало в пределах от $55,70 \pm 4,21$ до $65,11 \pm 3,75\%$.

Таким образом, было выявлено, что в группах пациентов с моно- и микст-инфицированием происходит снижение показателей антикоагуляционной системы. В тоже время показатели фактора Виллебранда, D-димеров, фибриногена и гематокрита у инфицированных пациентов были достоверно выше (рис. 5, 6). Так, в группе контроля средний показатель D-димеров составил $0,29 \pm 0,06$ мкг/мл, в то время как при моно- и микст-инфекциях он находился в пределах $0,58 \pm 0,08$ – $0,96 \pm 0,08$ и $0,53 \pm 0,08$ – $0,57 \pm 0,09$ мкг/мл соответственно. Значение фактора Виллебранда в контрольной группе в среднем составило $136,10 \pm 7,4\%$, в основных группах исследования варьировало в пределах от $158,90 \pm 6,50$ до $173,64 \pm 4,23\%$. Показатель фибриногена в контрольной группе составил в среднем $2,74$ г/л, в группах исследования от $5,80 \pm 0,44$ при микст-инфекциях до $6,38 \pm 0,34$ г/л при моно условно патогенной инфекции. Значение гематокрита в контрольной группе составило $30,78 \pm 1,82\%$, при моно-инфицировании от $37,01 \pm 2,06$ до $45,2 \pm 1,82\%$, а при микст-инфицировании от $44,72 \pm 1,64$ до $44,81 \pm 1,96\%$.

Изменения носили более выраженный характер при моно-инфицировании (как условно патогенными, так и облигатно патогенными микроорганизмами).

Таким образом, при анализе показателей свертывающей и противосвертывающей систем было установлено, что происходит их разбалансировка, что в конечном итоге увеличивает риск развития серьезных гематологических осложнений. В результате анализа показателей системы гемостаза было обнаружено нарушение динамического равновесия реакций гемостаза, характерное для угрозы развития ДВС синдрома: гиперкоагулемия, выявленная у пациентов с моно- и микст-инфекциями урогенитального тракта, вызванными *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, сопровождалась угнетением антикоагуляционных механизмов и торможением реакций фибринолиза. В то же время анализ неспецифических показателей системы крови (эритроциты, гемоглобин, СОЭ) не выявил достоверных изменений в группах с инфекциями в сравнении с группой контроля.

Исследование показателей красной крови и количества тромбоцитов не выявило статистически значимых отличий

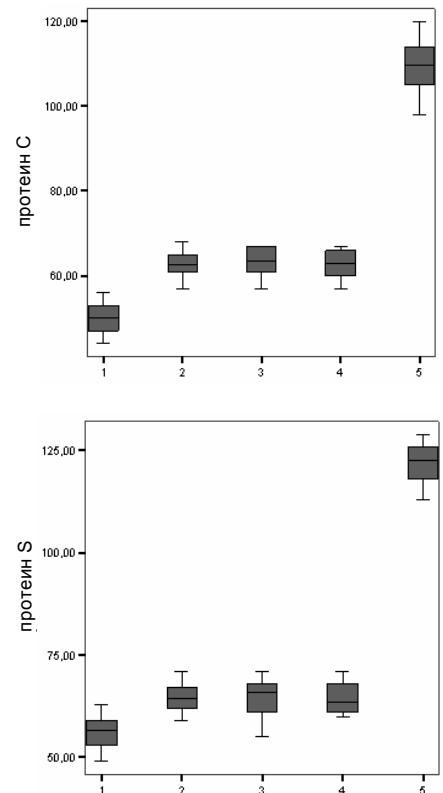


Рис. 3. Уровни протеинов С и S при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

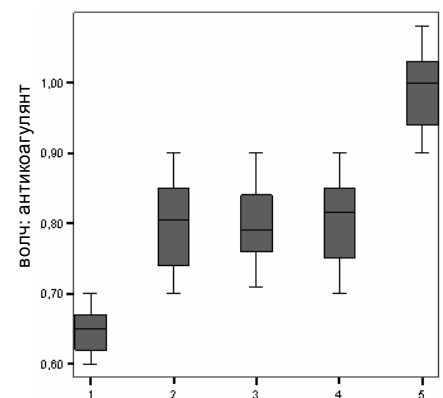


Рис. 4. Уровни волчаночного антикоагулянта при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

при уровне значимости $p < 0,05$ для количества эритроцитов, гемоглобина. Гематокрит был статистически значимо повышен при инфекциях. Изменения в значениях гематокрита могут быть обусловлены состоянием других компонентов крови, в частности снижением количества клеток

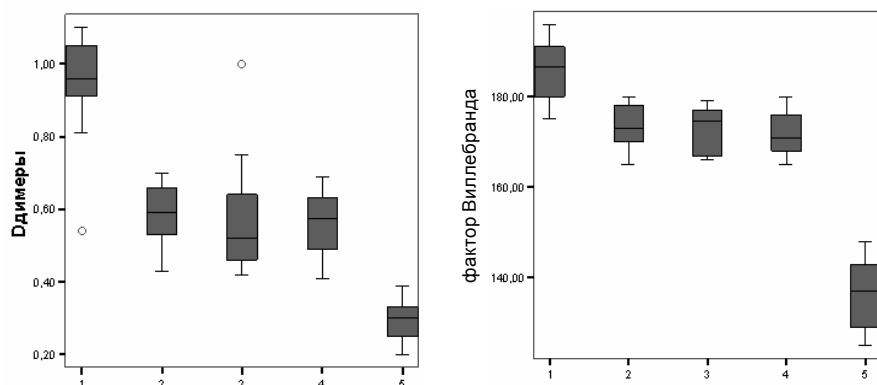


Рис. 5. Уровни D-димеров и фактора Виллебранда при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

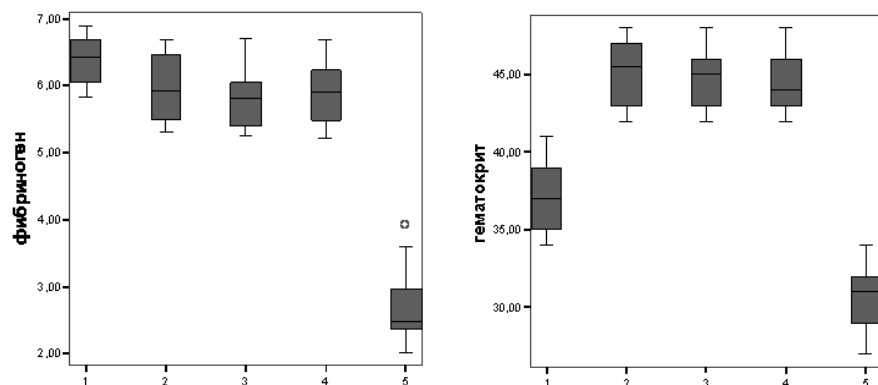


Рис. 6. Уровни фибриногена и гематокрит при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

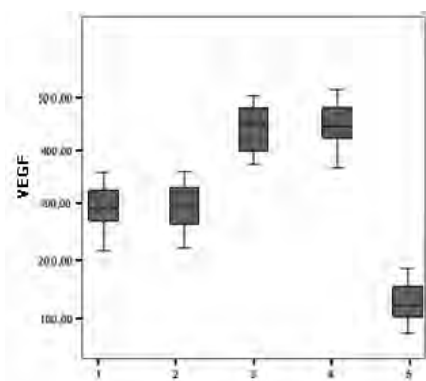


Рис. 7. Концентрация VEGF при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

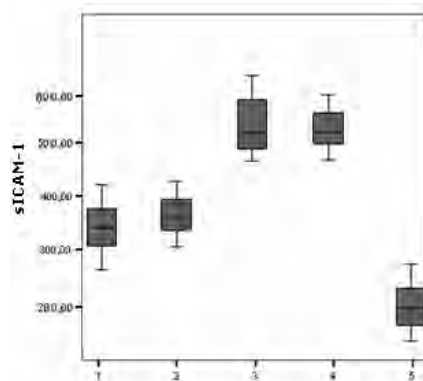


Рис. 8. Концентрация sICAM-1 при различных вариантах инфицирования: 1 – моно условно патогенная, 2 – моно облигатно патогенная, 3 – микст условно патогенная, 4 – микст облигатно патогенная, 5 – группа контроля

белой крови, которые при воспалительной реакции интенсивно выходят в ткани, участием белков крови в защитных реакциях против инфекционных агентов.

При анализе вариантов моно- и

микст-инфицирования указанные выше изменения были выражены при микст-инфекциях, а также при моно-инфицировании. Причем в случае моно-инфекции, вызванной облигатно-патогенными микро-

организмами, гематокрит был повышен больше, чем при моно-инфекции, вызванной условно-патогенными микроорганизмами.

В процессе исследования для определения риска развития эндотелиальной дисфункции при инфекциях урогенитального тракта нами был определен уровень васкулярный эндотелиальный ростовой фактор (VEGF) как основной индуктор ангиогенеза в крови пациентов выбранных групп.

В группе 30 практически здоровых пациентов (контрольная группа) концентрация VEGF в сыворотке крови составила $122,1 \pm 18,6$ пг/мл и достоверно ($p < 0,001$) отличалась от исходных уровней фактора роста у пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. Так, концентрация VEGF в сыворотке крови пациентов основной группы с моно-инфекцией составила $291,9 \pm 20,4$ пг/мл, при микст-инфицировании данный показатель определялся в диапазоне концентраций VEGF $457,2 \pm 28,9$ пг/мл (различия достоверны при $p < 0,001$) (рис. 7).

Основным источником VEGF и основной мишенью его действия являются сосудистые эндотелиальные клетки, а при развитии их дисфункции происходит разбалансировка всех процессов, в которых эти клетки принимают участие. Логично предположить нарушение ангиогенеза при состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией.

Также мы определяли концентрацию молекул межклеточной адгезии sICAM-1. В группе 30 практически здоровых пациентов (контрольная группа) концентрация sICAM-1 в сыворотке крови составила $202,1 \pm 15,9$ пг/мл и достоверно ($p < 0,001$) отличалась от исходных уровней растворимой фракции молекул межклеточной адгезии у пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта (концентрация sICAM-1 в сыворотке крови пациентов основной группы при моно-инфицировании составила $358,3 \pm 19,0$ пг/мл, при микст-инфицировании – $507,1 \pm 25,4$ пг/мл, различия достоверны при $p < 0,001$) (рис. 8).

Повышение уровня сывороточного sICAM-1 связано с наличием воспалительной реакции, при этом его количество коррелирует с выраженностью клинических проявлений заболеваний и служит признаком активности процесса, делая возможным установление реципрокных взаимодействий между уровнями

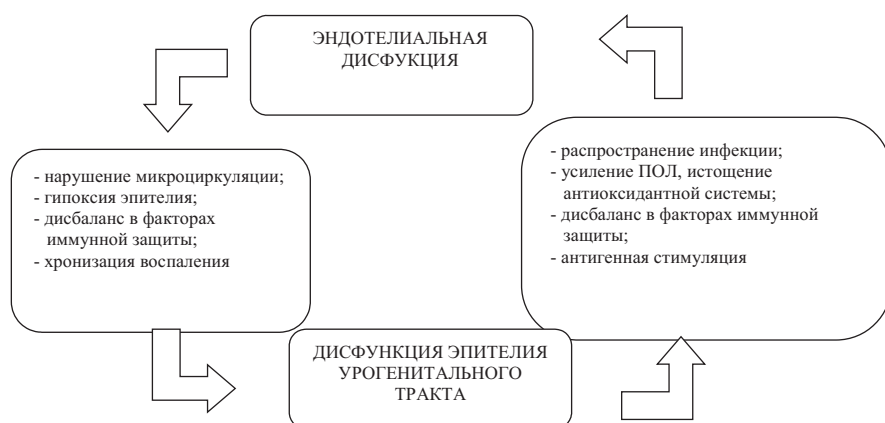


Рис. 9. Порочный круг формирования эндотелиальной дисфункции и дисфункции эпителия уrogenитального тракта

sICAM-1 и степень развития воспалительной реакции. Повышение уровня их растворимых форм в сыворотке крови указывает на начинающуюся активацию клеток, способных их экспрессировать.

Таким образом, при урогенитальной инфекции, обусловленной *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, коагулограмма отражает состояние гиперкоагуляции, развившейся в результате активации образования протромбиназ, угнетения антикоагулянтной активности, что вызывает признаки интенсификации внутрисосудистого свертывания крови (наличие фибриногена В). Такое состояние гемокоагуляции способно вызвать тромбоз и перейти в коагулопатию потребления с развитием ДВС-синдрома.

При воздействии инфекционного повреждающего фактора происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. Преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация.

Комплексный анализ полученных нами данных биохимического, гематологического, молекулярно-биологического, иммунологических, гормональных исследований позволил выделить потенциальные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции при урогенитальной инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*:

1. Развитие окислительного стресса вследствие повышенного образования продуктов перекисного окисления липидов, дис-

баланса в системе антиоксидантной защиты [4].

2. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов, подавляющих синтез NO [5].

3. Действие на сосудистую стенку антигенов микроорганизмов.

4. Состояние гиперкоагуляции, угнетения антикоагулянтной активности, появление признаков интенсификации внутрисосудистого свертывания крови.

5. Увеличение уровня васкулярных эндотелиальных ростовых факторов.

6. Дисбаланс гормонов на фоне инфицирования со снижением количества эстриола [4].

Как было нами показано, инфицирование урогенитального тракта возбудителями *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* приводит на местном уровне к изменению гуморального локального иммунитета слизистой влагалища с признаками дисбаланса регуляторных и эффекторных факторов иммунитета. Увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов, которые подавляют синтез NO [5], а также способствуют лейкоцит-опосредованному повреждению эндотелиального слоя, активации прокоагулянтных механизмов (вследствие индукции экспрессии тканевого фактора и снижения активности антикоагулянтных факторов – протеина С и протеина S). Избыточная продукция иммуноглобулинов увеличивает риск образования иммунных комплексов. Воспалительная защитная реакция иммунной системы слизистой урогенитального тракта при клинически остром и/или хроническом процессе приобретает признаки риска хронизации процесса.

Комбинированные нарушения в локальной иммунной защите, проявляющиеся нарушениями клеточного и гуморального ответа, формированием вторичного иммунодефицитного состояния, приводят к дальнейшему прогрессированию органических повреждений и усугублению эндотелиальной дисфункции (рис. 9).

Развитие эндотелиальной дисфункции является причиной усугубления деструктивных изменений в биотопе локализации *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, а именно в эпителии урогенитального тракта, может привести к формированию порочного круга и развитию эпителиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paulino, E. C. Effect of endothelins on human neutrophil activation by immune complexes / E. C. Paulino, A. A. Steil, S. Jancar // International Immunopharmacology [Electronic resource]. – 2006. – Vol. 6, N 7. – P. 1119–25. Mode of access : <http:// PMID: 16714215> [PubMed - indexed for MEDLINE]. Date of access: 15.11.2007.
2. Irwin, D. C. A potential role for reactive oxygen species and the HIF-1alpha-VEGF pathway in hypoxia-induced pulmonary vascular leak / D. C. Irwin [et al.] // Free Radical Biology & Medicine. [Electronic resource]. – 2009. – Vol. 16, N 5. – P. 145–149. Mode of access : <http:// PMID: 19358884> [PubMed - indexed for MEDLINE]. Date of access: 27.01.2009.
3. Костюк, С.А. Окислительный стресс при урогенитальных инфекциях: активация перекисного окисления липидов и истощение системы антиоксидантной защиты / С.А. Костюк, Н.Д. Коломиец // Мед. новости. – 2008. – № 16. – С. 75–79.
4. Костюк, С.А. Гормональный профиль у женщин при воспалительных процессах урогенитального тракта, обусловленных ассоциациями возбудителей / С.А. Костюк, Н.Д. Коломиец // Здоровоохранение. – 2009. – № 2. – С. 11–14.
5. Костюк, С.А. Особенности локальной защиты репродуктивного тракта при моно- и микст-урогенитальных инфекциях: иммунологические и микробиологические аспекты / С.А. Костюк // Мед. новости. – 2009. – № 15. – С. 59–61.

Поступила 03.02.2010.

HEMATOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENIC ORGANISMS ASSOCIATIONS PATHOLOGICAL EFFECT IN INFLAMMATORY DISEASES OF UROGENITAL TRACT

S.A. KOSTIUK, G.V. SHERSTIUK, O.S. POLUYAN
In urogenital infection caused by *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* the coagulogram reflects the hypercoagulation status, that appeared in the result of the prothrombinase formation activation, anticoagulant activity oppression, which leads to intravascular fibrillation intensification features appearance (presence of fibrinogen B). Such a hemocoagulation state possesses the capability for causing the thrombosis and conversion to consumption coagulopathy with the disseminated intravascular clotting syndrome (DIC-syndrome) development. The integrated analysis of the investigated data of biochemical, hematological, molecular-biological, immunological, hormonal researches permitted to mark out the potential mechanism of endothelial dysfunctions composition in urogenital infection caused by *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

С.А. Жидков, А.П. Трухан, Т.А. Летковская, О.А. Юдина, В.Е. Корик

Оценка эффективности санаций брюшной полости при распространенном перитоните

Белорусский государственный медицинский университет,
Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск

История развития подходов к лечению перитонита полна трагизма. Сколько надежд на новые, теоретически научно обоснованные методы лечения были разрушены суровой действительностью их практического применения и показателями летальности. Нельзя сказать, что не было достигнуто никакого эффекта в лечении данного заболевания. Развитие медицинских знаний, применение новых технологий позволили снизить показатели летальности среди больных перитонитом. Высказывание В.Ф. Войно-Ясенецкого: «Подлинный общий перитонит почти всегда смертелен» [3] несколько снизило свою актуальность. Вместе с тем перитонит продолжает оставаться основной причиной летальных исходов в хирургических стационарах. При некоторых его формах летальность (каловый перитонит, послеоперационный перитонит, перитонит у лиц пожилого и старческого возраста) продолжает оставаться на крайне высоком уровне, достигая 80%.

Становится понятным, что дальнейшее улучшение результатов лечения данного заболевания возможно только на основании научно обоснованных представлений о пато- и танатогенезе перитонита. Необходимо выяснить, почему даже при использовании всего арсенала современных методов лечения не удается решить данную проблему. Хочется вспомнить слова С.С. Юдина: «Нет сомнения, что совокупность послеоперационных мероприятий дает нам возможность спасти некоторых очень тяжелых больных с перитонитом. Но также бесспорно, что до сих пор ни одно из новейших средств, давших изумительные результаты в других облас-

тах хирургии, не сделало эпохи в борьбе с перитонитом» [7]. Действительно, ни мощные антибактериальные препараты, ни применение методов интра- и экстракорпоральной детоксикации, несмотря на первоначальную восторженную оценку, не позволили в итоге заявить о победе над перитонитом.

Внимание хирургов вновь возвращается непосредственно к оперативному вмешательству. По мнению ряда авторов, положительный результат лечения больного с распространенным перитонитом на 80% зависит от оптимальной хирургической тактики, в первую очередь от адекватной санации брюшной полости [2]. Есть данные, что до 92,2% неблагоприятных исходов обусловлены неустраненным инфекционно-воспалительным интраабдоминальным процессом [6]. Появляющиеся на страницах медицинской литературы многочисленные дискуссии о различных видах санирующих растворов, различных способах завершения операций (в т. ч. санационной релапаротомии, лапаростомии) показывают неудовлетворенность хирургов результатами однократных санаций брюшной полости при тяжелых формах перитонита. Большинство авторов оценивает эффективность санации брюшной полости на основании показателей летальности, не рассматривая непосредственно изменения в самой брюшной полости. По нашему мнению, такой подход несколько ошибочен, так как летальность «при перитоните» и «от перитонита» — это разные понятия (у 26,97% умерших больных на момент аутопсии явления перитонита были купированы [1]). В работах по морфологии перитонита основное внимание, как правило, уделяется не изменениям брюшины, а нарушениям

со стороны жизненно важных органов и систем [4, 5, 8, 9].

Цель исследования

Оценить эффективность купированности воспалительных изменений в брюшной полости при перитоните однократной санацией (без применения метода программированных санационных релапаротомий) на основании анализа материала аутопсии.

Материалы и методы

Был проведен анализ 51 протокола аутопсии пациентов с распространенным гнойным и каловым перитонитом, находившихся на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска в период 1998–2006 гг. В исследование не включались пациенты, у которых причиной перитонита были панкреонекроз и мезотромбоз. У троих пациентов оперативное вмешательство по поводу перитонита не выполнялось (в 2 случаях перитонит не был распознан в стационаре в связи со «стертой» клинической картиной, в 1 случае операция не была выполнена в связи с крайне тяжелым состоянием больного). Сорок восемь пациентов были прооперированы, при этом у 41 выполнялась однократная санация, а у 7 в связи с продолжающимся перитонеальным процессом выполнялась санационная релапаротомия «по требованию».

При анализе аутопсийного материала оценивали наличие воспалительных изменений брюшины и степень их выраженности. Для этого изучались протоколы аутопсии, производился забор из архива и просмотр гистологических препаратов, из парафиновых блоков с гистологическим материалом выполнялись срезы с окраской гематоксилином и эозином, по MSB, по Массону.

Явления перитонита оценивались по разработанной нами методике, основанной на оценке выраженности наиболее значимых признаков перитонита с последующим присвоением им соответствующих баллов и расчетом индекса воспалительных изменений брюшины. На основании значений индекса воспалительных изменений брюшины выделяли три степени выраженности перитонеальных нарушений: купированный, сохраняющийся и прогрессирующий перитонит (рационализаторские предложения № 1673, № 1674 от 10.08.2009).

Так как различия в выраженности перитонеальных изменений между больными с однократной санацией брюшной полости и теми пациентами, которым выполнялась релапаротомия «по требованию», были статистически незначимыми ($\chi^2 = 3,245$; $p > 0,05$), то в дальнейшем вся выборка рассматривалась вместе.

Результаты и обсуждение

Из 48 пациентов, которым выполнялось оперативное вмешательство, на момент смерти у 16,6% (8 человек) перитонит был купирован, у 41,7% (20) сохранялся, у 41,7% (20) прогрессировал. Таким образом, выраженность воспалительных изменений брюшины больных перитонитом различна, что требует дифференцированной оценки результатов лечения.

Было установлено, что степень выраженности явлений перитонита зависела от сроков, прошедших после операции (табл. 1).

При рассмотрении протоколов аутопсий больных, умерших в первые 5-6 сут после операции, выявлена следующая закономерность. Если у умерших в 1-е сутки преобладали сохраняющиеся явления перитонита, что было обусловлено недавно выполненной операцией, то в последующем доля прогрессирующего перитонита увеличивалась, т.е. выраженность явлений перитонита с увеличением срока после операции у данных больных постоянно нарастала, несмотря на адекватную инфузионную и антибактериальную терапию. Низкая доля прогрессирующего перитонита у пациентов, умерших на 7-е сут и позднее, обусловлена тем, что основная часть больных с прогрессирующим перитонитом умерла ранее.

Также было установлено, что у некоторых пациентов, умерших на 3-4-е сут и

более после операции, явления перитонита на момент аутопсии были купированы, смерть наступила от других причин.

Таким образом, больных с перитонитом можно разделить на 2 большие группы. Первая – больные, у которых однократной операции в сочетании с инфузионной и антибактериальной терапией достаточно для купирования воспалительных изменений брюшины. Вторая – больные, у которых явления перитонита в послеоперационный период прогрессируют, приводя к летальному исходу.

Нами анализировалось наличие и характер перитонеального экссудата на момент аутопсии. Если не рассматривать умерших с купированным перитонитом, у которых патологического содержимого в брюшной полости не было, а также умерших в 1-е сут после операции (выполнение санационных релапаротомий у них технически было невозможно), то у 15 из 30 пациентов на аутопсии в брюшной полости обнаруживали патологическое содержимое: от скопления мутной жидкости в отлогах местах до множественных внутрибрюшных абсцессов. Т.е., у 50% умерших даже правильная постановка 3-4 дренажей не обеспечивала адекватного дренирования брюшной полости.

При этом характер выявляемого перитонеального экссудата зависел от сроков, прошедших после операции. У умерших на 1-2-е сут после операции на аутопсии в брюшной полости определялось наличие мутной жидкости (100-500 мл). У умерших на 3-4-е сут после операции обнаруживали скопление гноя (до 200-300 мл) в отлогах местах, а у умерших на 5-6-е сут и позже – множественные абсцессы, в т.ч. межпетлевые. Таким образом, развитие воспалитель-

ного процесса в брюшине сопровождается накоплением в брюшной полости перитонеального экссудата с последующим его нагноением и формированием одиночных и множественных абсцессов, опорожнение которых выполнимо лишь оперативным путем.

Было проведено сравнение картины патологического процесса в брюшной полости при сохраняющемся и прогрессирующем перитоните между прооперированными пациентами и лицами, оперативное вмешательство которым не выполнялось. Оказалось, что в ряде случаев изменения в брюшной полости у больных, умерших через несколько дней после операции, идентичны таковым в брюшной полости неоперированных пациентов. Это подтверждалось визуально-макроскопической картиной (гнойный экссудат, нередко со зловонным запахом, расположенный диффузно или в форме множественных абсцессов, наличие на брюшине массивных фибринозно-гнойных наложений, брюшина тусклая, иногда грязно-серого цвета, с множественными кровоизлияниями) и значениями индекса воспалительных изменений брюшины.

Однако необходимо было установить, что представляют собой выявленные при аутопсии изменения брюшины: остаточные явления перитонеального процесса, не устраненные во время оперативного вмешательства, или результат прогрессирования воспалительного процесса («свежее» воспаление). Для этого нами производилась окраска гистологического материала по MSB, при которой фибрин в зависимости от «возраста» изменяет свою окраску от оранжевого цвета (до 6 ч) к красному (от 6 до 16 ч); к концу 1-х сут фибрин

Таблица

Зависимость выраженности явлений перитонита от сроков, прошедших после операции

| Летальный исход после операции | Купированный перитонит | | Сохраняющийся перитонит | | Прогрессирующий перитонит | |
|--------------------------------|------------------------|------|-------------------------|------|---------------------------|------|
| | % | абс. | % | абс. | % | абс. |
| на 1-е сут | - | - | 80,0 | 8 | 20,0 | 2 |
| на 2-е сут | - | - | 55,6 | 5 | 44,4 | 4 |
| на 3-4-е сут | 25,0 | 3 | 16,7 | 2 | 58,3 | 7 |
| на 5-6-е сут | 14,3 | 1 | 14,3 | 1 | 71,4 | 5 |
| на 7-е сут и более | 40,0 | 4 | 40,0 | 4 | 20,0 | 2 |

окрашивается в синий цвет. У пациентов с прогрессирующим перитонитом (как у оперированных, так и не оперированных) отмечалась красная окраска фибрина, что подтверждает наличие «свежего» фибрина. Следовательно, при выполнении аутопсии у данных пациентов (даже через несколько дней после операции) мы видим не остаточные воспалительные изменения, а результат прогрессирующе развивающегося воспалительного процесса в брюшине с активной экссудацией фибрина. При окраске по Массону оценивалось наличие признаков организации воспалительного процесса в брюшине, свидетельствующих о его купировании. При этом у пациентов с прогрессирующим перитонитом (как у оперированных, так и неоперированных) не было выявлено признаков замещения соединительной тканью воспалительных очагов в брюшине, что подтверждает наличие у этих пациентов активно развивающегося перитонеального процесса.

Таким образом, при наиболее тяжелом течении перитонита несмотря на оперативное вмешательство через несколько дней в брюшной полости перитонеальный процесс достигает исходного, дооперационного состояния. При анализе лечения данных больных нами не было выявлено каких-либо тактических или технических ошибок при выполнении оперативного вмешательства. Следовательно, прогрессирование перитонеального процесса обусловлено изменениями брюшины, которая становится самостоятельным источником

воспалительного процесса. При этом в отличие от других гнойно-септических заболеваний радикальное устранение данного источника технически невозможно. Мы не будем утверждать, что купирование перитонеального процесса возможно лишь хирургическим путем. Однако полученные нами данные показывают, что на современном этапе развития медицины инфузионной и антибактериальной терапии после однократной санации брюшной полости явно недостаточно для купирования перитонита у некоторых больных.

При этом хирург сталкивается с дилеммой: с одной стороны, для купирования перитонита необходимы повторные санации брюшной полости, с другой – каждая повторная операция является дополнительным фактором агрессии, который может ухудшить состояние больного. В данной ситуации необходимо определить четкие показания к проведению повторных санаций, что позволит применять их в тех случаях, когда иного способа эффективно воздействовать на перитонеальный процесс нет, что станет следующим этапом нашего исследования.

Выводы

1. Выраженность воспалительных изменений брюшины больных перитонитом различна, что требует дифференцированной оценки результатов лечения.
2. Существуют формы перитонита, при которых купировать воспалительный процесс в брюшной полости однократной санацией невозможно.
3. Необходимо четкое определение

показаний к повторным санациям брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейченко В.В. // Причины летальных исходов при распространенном гнойном перитоните: Автореф. канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 20 с.
2. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. – М., 2003. – 185 с.
3. Войно-Ясенецкий В.Ф. // Очерки гнойной хирургии. – М.: Медгиз, 1956. – 630 с.
4. Глухов В.Я., Кирьянов Н.А., Баженов Е.Л. // Острый перитонит: органопатология, пато- и танатогенез. – Ижевск, 1993. – 184 с.
5. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., Волков А.В. // Обширный гнойный перитонит. – Ярославль: Диа-пресс, 2000. – 120 с.
6. Подачин П.В. // Анналы хирургии. – № 2. – 2004. – С. 5–13.
7. Юдин С.С. // Этюды желудочной хирургии. – М.: Медгиз, 1955. – 264 с.
8. Pathology. – 3rd Ed. // Eds. E. Rubin, J.L. Farber – Philadelphia: Lippincott. – Raven Publ., 1998. – 1504 p.
9. Robbins Pathologic Basis of Disease. – 6th Ed. // Eds. R.S. Cotran, V.Kumar, T. Collins – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.: W.B. Saunders Co., 1998. – 1297 p.

Поступила 20.01.2010

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF SANATION OF THE BELLY CAVITY AT THE GENERALIZED PERITONITIS

S.A. ZHIDKOV, A.P. TRUKHAN,
T.A. LETKOVSKAJA,
O. AYUDINA, V. E. KORIK

The analysis of results autopsies of patients of generalized peritonitis is carried out, colouring of preparations of peritoneum by haematoxylin and eosin, on MSB, on Masson is executed. It is established, that expressiveness of inflammatory changes of peritoneum at a peritonitis is various, thus there are disease forms at which it is impossible to stop inflammatory process in a belly cavity with help of unitary sanation.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

«Медицинские новости» – рецензируемый научно-практический информационно-аналитический журнал. Свидетельство о регистрации № 965 выдано Министерством информации Республики Беларусь 6 января 2010 года. Периодичность – 1 раз в месяц

Издатель
УП ЮПОКОМ

Редакция
Шарабчиев Ю.Т. (гл. редактор),
Третьякова И.Г. (отв. секретарь, реклама),
Беленова Т.Н., Марковка С.Н. (редакторы),
Дудина Т.В. (информационные материалы),
Шусталик М.В. (дизайн),
Колоницкая О.М. (верстка),
Хейфец Н.Е. (перевод),

Вашкевич С.В. (администратор)
Виршич А.В. (сайт)

Обслуживание компьютеров
ИП Новиков А.И.

Адрес для переписки:
220018, Минск, ул. Якубовского, 70
Тел. (+375-17) 258-85-24,
факс (+375-17) 258-64-89,
моб. 695-94-19,
(+375-17) 292-15-86 (гл. редактор)
E-mail: redakcia@tut.by,
www.mednovosti.by

Для сведения
Рукописи рецензируются независимыми специалистами.

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте
www.mednovosti.by

Ответственность за достоверность и интерпретацию представленной информации несут авторы. Перепечатка материалов только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются.

Подписано в печать 15.04.2010 г.
Формат 60х84 1/8.
Гарнитура Helvetica Narrow.
Уч.-изд. л. 11,80. Тираж 1265 экз. Заказ 0627.

Цена и подписка
В розницу цена свободная.
Подписка по каталогу РУП «Белпочта»,
индексы: 74954 (инд.), 749542 (вед.)

Типография
ООО «Полиграфт»
(лицензия №02330/0494199
от 03.04.09)
Минск, ул. Кнорина, 50

окрашивается в синий цвет. У пациентов с прогрессирующим перитонитом (как у оперированных, так и не оперированных) отмечалась красная окраска фибрина, что подтверждает наличие «свежего» фибрина. Следовательно, при выполнении аутопсии у данных пациентов (даже через несколько дней после операции) мы видим не остаточные воспалительные изменения, а результат прогрессирующе развивающегося воспалительного процесса в брюшине с активной экссудацией фибрина. При окраске по Массону оценивалось наличие признаков организации воспалительного процесса в брюшине, свидетельствующих о его купировании. При этом у пациентов с прогрессирующим перитонитом (как у оперированных, так и неоперированных) не было выявлено признаков замещения соединительной тканью воспалительных очагов в брюшине, что подтверждает наличие у этих пациентов активно развивающегося перитонеального процесса.

Таким образом, при наиболее тяжелом течении перитонита несмотря на оперативное вмешательство через несколько дней в брюшной полости перитонеальный процесс достигает исходного, дооперационного состояния. При анализе лечения данных больных нами не было выявлено каких-либо тактических или технических ошибок при выполнении оперативного вмешательства. Следовательно, прогрессирование перитонеального процесса обусловлено изменениями брюшины, которая становится самостоятельным источником

воспалительного процесса. При этом в отличие от других гнойно-септических заболеваний радикальное устранение данного источника технически невозможно. Мы не будем утверждать, что купирование перитонеального процесса возможно лишь хирургическим путем. Однако полученные нами данные показывают, что на современном этапе развития медицины инфузионной и антибактериальной терапии после однократной санации брюшной полости явно недостаточно для купирования перитонита у некоторых больных.

При этом хирург сталкивается с дилеммой: с одной стороны, для купирования перитонита необходимы повторные санации брюшной полости, с другой – каждая повторная операция является дополнительным фактором агрессии, который может ухудшить состояние больного. В данной ситуации необходимо определить четкие показания к проведению повторных санаций, что позволит применять их в тех случаях, когда иного способа эффективно воздействовать на перитонеальный процесс нет, что станет следующим этапом нашего исследования.

Выводы

1. Выраженность воспалительных изменений брюшины больных перитонитом различна, что требует дифференцированной оценки результатов лечения.
2. Существуют формы перитонита, при которых купировать воспалительный процесс в брюшной полости однократной санацией невозможно.
3. Необходимо четкое определение

показаний к повторным санациям брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейченко В.В. // Причины летальных исходов при распространенном гнойном перитоните: Автореф. канд. мед. наук. – Минск, 2002. – 20 с.
2. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. Савельева В.С., Гельфанда Б.Р. – М., 2003. – 185 с.
3. Войно-Ясенецкий В.Ф. // Очерки гнойной хирургии. – М.: Медгиз, 1956. – 630 с.
4. Глумов В.Я., Кирьянов Н.А., Баженов Е.Л. // Острый перитонит: органопатология, пато- и танатогенез. – Ижевск, 1993. – 184 с.
5. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., Волков А.В. // Обширный гнойный перитонит. – Ярославль: Диа-пресс, 2000. – 120 с.
6. Подданин П.В. // Анналы хирургии. – № 2. – 2004. – С. 5–13.
7. Юдин С.С. // Этюды желудочной хирургии. – М.: Медгиз, 1955. – 264 с.
8. Pathology. – 3rd Ed. // Eds. E. Rubin, J.L. Farber – Philadelphia: Lippincott. – Raven Publ., 1998. – 1504 p.
9. Robbins Pathologic Basis of Disease. – 6th Ed. // Eds. R.S. Cotran, V.Kumar, T. Collins – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.: W.B. Saunders Co., 1998. – 1297 p.

Поступила 20.01.2010

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF SANATION OF THE BELLY CAVITY AT THE GENERALIZED PERITONITIS

S.A. ZHIDKOV, A.P. TRUKHAN,
T.A. LETKOVSKAJA,
O. A.YUDINA, V. E. KORIK

The analysis of results autopsies of patients of generalized peritonitis is carried out, colouring of preparations of peritoneum by haematoxylin and eosin, on MSB, on Masson is executed. It is established, that expressiveness of inflammatory changes of peritoneum at a peritonitis is various, thus there are disease forms at which it is impossible to stop inflammatory process in a belly cavity with help of unitary sanitation.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

«Медицинские новости» – рецензируемый научно-практический информационно-аналитический журнал. Свидетельство о регистрации № 965 выдано Министерством информации Республики Беларусь 6 января 2010 года. Периодичность – 1 раз в месяц

Издатель
УП ЮПОКОМ

Редакция
Шарабчиев Ю.Т. (гл. редактор),
Третьякова И.Г. (отв. секретарь, реклама),
Беленова Т.Н., Марковка С.Н. (редакторы),
Дудина Т.В. (информационные материалы),
Шусталик М.В. (дизайн),
Колоницкая О.М. (верстка),
Хейфец Н.Е. (перевод),

Вашкевич С.В. (администратор)
Виршич А.В. (сайт)

Обслуживание компьютеров
ИП Новиков А.И.

Адрес для переписки:
220018, Минск, ул. Якубовского, 70
Тел. (+375-17) 258-85-24,
факс (+375-17) 258-64-89,
моб. 695-94-19,
(+375-17) 292-15-86 (гл. редактор)
E-mail: redakcia@tut.by,
www.mednovosti.by

Для сведения
Рукописи рецензируются независимыми специалистами.

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте
www.mednovosti.by

Ответственность за достоверность и интерпретацию представленной информации несут авторы. Перепечатка материалов только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются.

Подписано в печать 15.04.2010 г.
Формат 60х84 1/8.
Гарнитура Helvetica Narrow.
Уч.-изд. л. 11,80. Тираж 1620 экз. Заказ 0627.

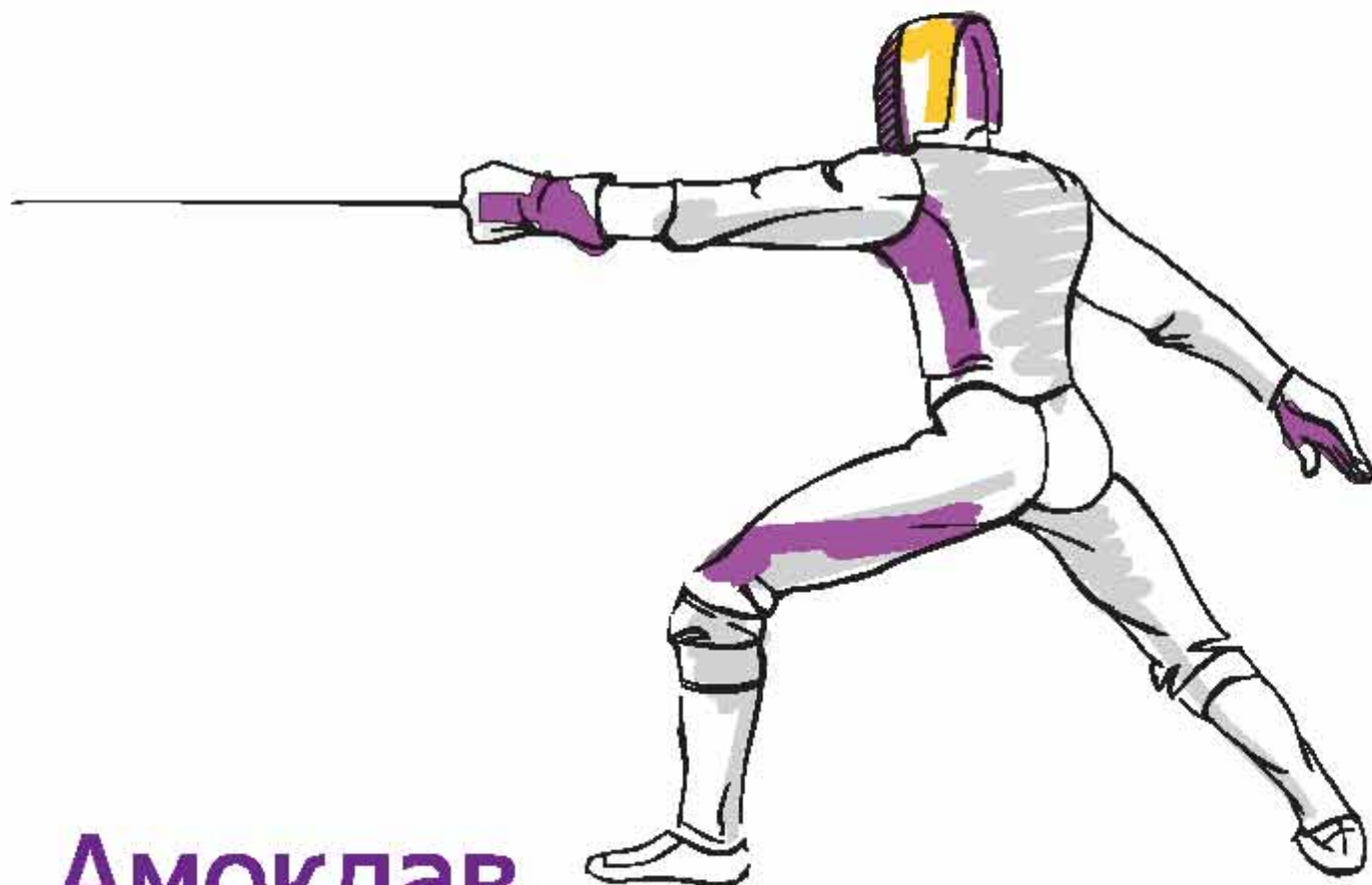
Цена и подписка
В розницу цена свободная.
Подписка по каталогу РУП «Белпочта»,
индексы: 74954 (инд.), 749542 (вед.)

Типография
ООО «Полиграфт»
(лицензия №02330/0494199
от 03.04.09)
Минск, ул. Кнорина, 50



Белорусско-голландское совместное предприятие
ООО "Фармлэнд"
(+375 17) 233 10 28, 233 10 19, 233 53 61
Беларусь, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к.3
pharmland@belsonet.net www.pharmland.by

Ваш выбор для лучшего здоровья



Амоклав

Точно и быстро бьет в цель

Амоксициллин + клавулановая кислота



РУ №3 РБ № 08/03/1610 от 31.03.2008

РУ №3 РБ № 08/03/1507 от 25.02.2008

Лекарственное средство. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией.

Экватор

Эффективное лечение артериальной гипертензии в сочетании с:

- ✓ ишемической болезнью сердца
- ✓ сахарным диабетом
- ✓ метаболическим синдромом
- ✓ нефропатией любого генеза
- ✓ цереброваскулярными заболеваниями
- ✓ хронической обструктивной болезнью легких
- ✓ хронической сердечной недостаточностью
- ✓ атеросклерозом периферических артерий

Преимущества ЭКВАТОРА

- ✓ Наиболее рациональная фиксированная комбинация гипотензивных средств
- ✓ Высокая эффективность в снижении АД
- ✓ Надежный контроль АД в течение суток без изменения циркадного ритма
- ✓ Максимальная органопротекция
- ✓ Удобство применения - 1 таблетка вместо двух 1 раз в сутки
- ✓ Идеальная переносимость, минимум побочных эффектов
- ✓ Метаболическая нейтральность
- ✓ Оптимальная стоимость лечения



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

Основана в 1951 году

Рек. утв. МБ РФ 7346/06 выдана 28.06.2006