



<p><b>Главный редактор:</b> заслуженный деятель науки РФ, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ <b>А.Л. ВЕРТКИН</b></p>	<p><b>Зам. главного редактора:</b> ректор МГМСУ, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии <b>Н.Д. ЮЩУК</b></p>
--	---

<b>Редколлегия журнала:</b>	
<p><b>Ю. А. Васюк,</b> профессор, зав. кафедрой функциональной и клинической диагностики ФПДО МГМСУ <b>Ю.Г. Григорьев,</b> профессор кафедры фтизиатрии МГМСУ <b>Т.И. Гришина,</b> профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии МГМСУ <b>О.В. Зайратьянц,</b> профессор, зав. кафедрой патологической анатомии МГМСУ <b>Л.Л. Кириченко,</b> профессор, зав. кафедрой терапии № 2 ФПДО МГМСУ <b>С.В. Колобов,</b> профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии МГМСУ <b>М.И. Кречмер,</b> преподаватель кафедры истории медицины МГМСУ <b>Л.Б. Лазебник,</b> профессор, зав. кафедрой геронтологии и гериатрии ФПДО МГМСУ <b>И.В. Маев,</b> профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ</p>	<p><b>Е.Ю. Майчук,</b> профессор кафедры госпитальной терапии № 1 МГМСУ <b>А.Г. Муляр,</b> профессор, зав. кафедрой фармакологии МГМСУ <b>Ю.Н. Перламутров,</b> декан факультета последиplomного образования, профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ <b>А.Э. Радзевич,</b> профессор, зав. кафедрой терапии № 1 ФПДО МГМСУ <b>Е.И. Соколов,</b> академик РАМН, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профболезней МГМСУ <b>Р.И. Стрюк,</b> профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и ревматологии МГМСУ <b>К.И. Теблов,</b> профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 МГМСУ <b>Б.Д. Цыганков,</b> профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии ФПДО МГМСУ <b>А.В. Шпектор,</b> профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПДО МГМСУ</p>

<p><b>Е.И. Вовк,</b> <i>ответственный редактор,</i> доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ</p>
--

<p style="text-align: center;"><b>Журнал «ТЕРАПЕВТ» № 10/2006</b></p> <p>Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия</p> <p>Свидетельство о регистрации ПИ № ФС1-01660 от 1 ноября 2004 г.</p> <p>Журнал на II полугодие 2006 г. распространяется через каталоги: ОАО «Агентство Роспечать», индекс 46106; Каталог российской прессы «Почта России», индекс 12366; ООО «Межрегиональное агентство подписки», а также путем прямой редакционной подписки</p>	<p>© <b>Некоммерческое партнерство Издательский Дом «ПАНОРАМА»</b></p> <p>Почтовый адрес редакции: 101031, Москва, а/я 49</p> <p>Подписано в печать 25.09.2005 г. Формат 60x88/8; Бумага офсетная Печ.л. 10. Печать офсетная perspektiva2005@list.ru</p> <p style="text-align: center;"><i>Корректор</i> О.Н. Власова <i>Дизайнер-верстальщик</i> О.В. Лебедева</p> <p>127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20/1 ГОУ ВПО МГМСУ, Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии тел. (495) 611-0560 тел./факс: (495) 611-2297</p> <p>e-mail: kafedrakf@mail.ru, www.intensive.ru</p>
---	--





## ТЕМА НОМЕРА: Алкоголь-ассоциированные состояния в клинике внутренних болезней (начало)

<b>ОТ РЕДАКТОРА</b> .....	3
<b>ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ</b>	
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ Правила формулировки диагноза. Алкогольная болезнь .....	8
<i>Академик М.А. ПАЛЬЦЕВ, чл.-корр. РАМН, В.Л. КОВАЛЕНКО, профессор В.С. ПАУКОВ, профессор О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ, чл.-корр. РАМН Л.В. КАКТУРСКИЙ, В.В. ГОРБАЧ, д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ, В.Б. ПАТРУШЕВА, к.м.н. Н.И. ПОЛЯНКО</i>	
<b>ТЕМА НОМЕРА</b>	
Неотложные состояния, связанные с употреблением алкоголя в многопрофильном стационаре (клинико-морфологическое исследование) .....	14
<i>Профессор А.Л. ВЕРТКИН, к.м.н. Е.И. ВОВК, к.м.н. В.Г. МОСКВИЧЕВ, профессор О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ, врач Р.Ю. ВОЛОХОВА</i>	
Алгоритм неотложной медицинской помощи при острой алкогольной интоксикации в стационаре общего профиля .....	28
<i>к.м.н. В.Г. МОСКВИЧЕВ</i>	
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
Проблема повышения эффективности медицинской помощи пациентам с йоддефицитными заболеваниями .....	32
<i>Врач Н.С. КАСАТКИНА, д.м.н. И.В. ДУХАНИНА, к.м.н. С.Х. БЕРХАМОВА, к.м.н. Х.М. ТОРШХОЕВА, профессор Л.А. АЛЕКСАНЯН</i>	
Кто больше страдает при мигрени: мужчины или женщины? .....	35
<i>к.м.н. А.Б. ДАНИЛОВ</i>	
Патологическая анатомия иммунодефицитного синдрома при интоксикациях различного генеза и в условиях интенсивной терапии .....	39
<i>Профессор О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ, к.м.н. А.Б. ГАСАНОВ</i>	
<b>НОВОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ</b>	
Легочное сердце: диагностика и лечение .....	42
<i>к.м.н. А.В. ТОПОЛЯНСКИЙ</i>	
Магний в кардиологической практике .....	46
<i>к.м.н. О.Б. ТАЛИБОВ, к.м.н. В.В. ГОРОДЕЦКИЙ</i>	
Метаболическая фармакотерапия больных сахарным диабетом I и II типов с эректильной дисфункцией и вегетативной нейропатией .....	56
<i>Врач С.А. ЗОРИНА, д.м.н. В.Ю. ОКНИН, врач Э.Т. ХАЙБУЛИНА, к.м.н. А.И. КОЖУШКОВ, к.м.н. Е.В. КРИВЦОВА, врач Э.Н. МИКАБЕРИДЗЕ, врач Л.М. ИБРАГИМОВА, врач К.Э. ПИРОЕВА, врач Ю.С. ПОЛУПАНОВА, профессор А.Л. ВЕРТКИН</i>	
<b>ОБЗОРЫ</b>	
Транссексуализм. Основные представления .....	64
<i>Врач Л.В. РУДЕНКО, к.м.н. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, врач Ю.С. ПОЛУПАНОВА, врач Ю.А. ТИШОВА</i>	
<b>КОНФЕРЕНЦИИ</b>	
Международная конференция по заместительной гормональной терапии у женщин .....	76





Луи Пастер

Когда-то, в давние времена, Луи Пастер изрек: «Вино – самый здоровый и гигиеничный из напитков». С тех пор многое изменилось. Многократно возросло употребление алкоголя, первичная заболеваемость алкоголизмом, частота выявления алкогольных психозов, а также смертность от отравления алкоголем и других причин, связанных с его употреблением.

Злоупотребление алкоголем, без большого преувеличения можно назвать чумой, поразившей человечество во второй половине XX века. В начале XXI века в мире было зарегистрировано более 150 млн людей с алкогольной зависимостью (ВОЗ, 2000). Рост потребления алкоголя в течение последних 50 лет отмечен почти во всех странах мира. По данным ВОЗ, сегодня алкогольные напитки употребляют более 90% взрослого населения, причем 10% мужчин и 3–5% женщин употребляют алкоголь ежедневно.

В Европе количество чистого алкоголя, потребляемого с крепкими алкогольными напитками, не превышает 3,5 л на душу населения в год. При этом доля крепких напитков в общей структуре алкогольных изделий не превышает 30%. Исключение составляет лишь Финляндия, где доля крепких напитков достигает 36% (рис. 1).

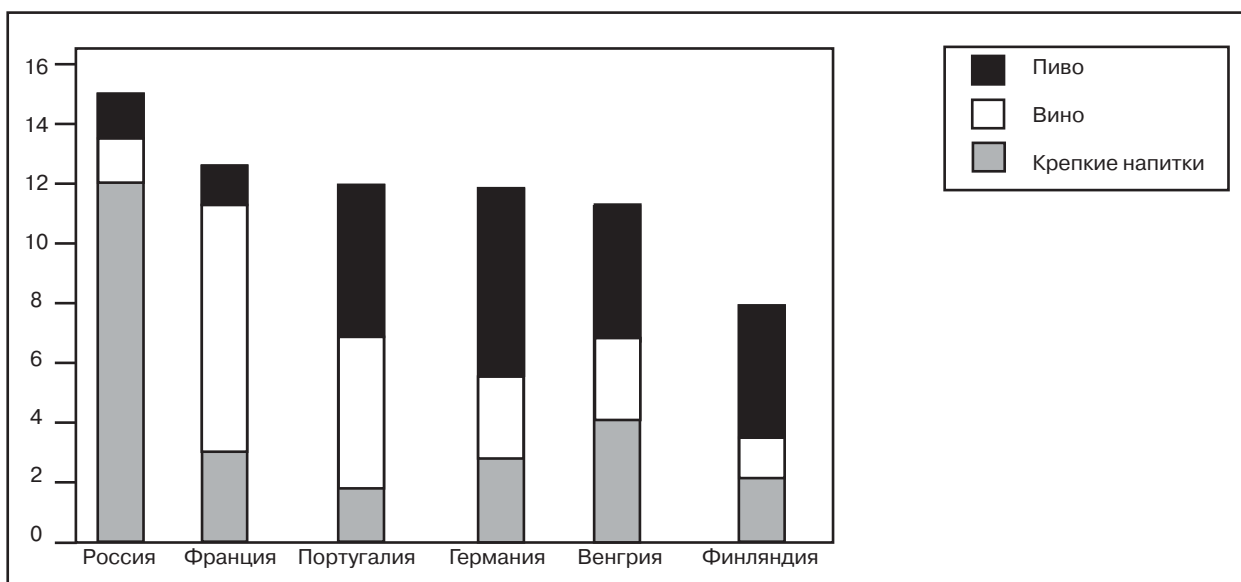


Рисунок 1. Структура потребления алкоголя (в литрах чистого алкоголя на душу населения в год) в странах Европы (Нужный В.П. и соавт., 1998)

Распространенность употребления алкоголя в России превышает средние европейские показатели на 50%. По данным Госкомстата, начиная с 1998 года отмечается значительное увеличение всех параметров, характеризующих тяжесть алкогольной ситуации в России. Великая держава уверенно входит в первую десятку по употреблению алкоголя, а в Европе – стала абсолютным лидером по потреблению алкоголя на душу населения и сохраняет эти позиции по настоящее время (табл. 1).

Таблица 1

**Заболеваемость населения РФ психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением алкоголя (Роскомстат, 2002)**

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Взято под наблюдение больных с диагнозом, установленным впервые в жизни: алкоголизм и алкогольные психозы всего, тыс. человек на 100 тыс. населения	229,7 155,5	204,6 139,6	173,2 118,5	161,6 110,9	156,7 108,0	188,7 130,6	202,0 140,5	221,3 154,4
в том числе алкогольные психозы всего, тыс. человек на 100 тыс. населения	72,5 49,1	60,6 41,4	47,6 32,6	41,7 28,6	45,2 31,2	61,5 42,6	68,6 47,7	76,5 53,4
Численность больных, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях: алкоголизм и алкогольные психозы всего, тыс. человек на 100 тыс. население	2406,6 1630,4	2380,8 1627,0	2328,3 1595,3	2261,6 1553,9	2209,2 1525,8	2190,9 1519,2	2192,3 1529,5	2199,6 1534,6
в том числе алкогольные психозы всего, тыс. человек на 100 тыс. население	110,4 74,8	102,3 69,9	85,6 58,7	77,2 53,0	81,8 56,5	103,5 71,8	112,4 78,4	124,7 87,0

## ОТ РЕДАКТОРА

В 1998 году на долю одного взрослого работающего человека в России приходилось от 13 до 25 литров чистого алкоголя в год (Нужный В.П. и др., 1998) или 50–60 литров в пересчете на каждого злоупотребляющего алкоголем (В.Н. Медведев, Н.И. Кораблин, 2002). Причем в стране около 90% алкоголя потребляется в виде крепких алкогольных напитков, в основном водки и самогона. Иллюстрацией трагического употребления алкогольных напитков служат данные, приведенные в табл.2.

Таблица 2

**«Критические» дозы этанола  
для развития алкогольных поражений органов**

Патология	Женщины	Мужчины
Хроническая сердечная недостаточность ИБС Алкогольный панкреатит Алкогольная болезнь печени	16 г/сутки	
	10 г/сутки	25 г/сутки
	7 г/сутки	20 г/сутки
	20 г/сутки	40 г/сутки

Способность алкоголя вызывать токсические изменения практически во всех органах и системах обусловлена его химическими свойствами и особенностями его биотрансформации. Молекула этанола – двухатомный спирт, хорошо растворяется как в воде, так и в жирах и, соответственно, легко проникает во все ткани и через все тканевые барьеры. Способность растворяться в жирах позволяет этанолу встраиваться в клеточные мембраны и, с одной стороны, изменять их структуру, с другой, влиять на встроенные в мембраны белки, нарушая их функции. Прежде всего, нарушается функционирование белков-рецепторов, белков-переносчиков и мембрансвязанных ферментов. Алкоголь изменяет структуру липидного бислоя, повышает его проницаемость, текучесть. Изменение свойств клеточных мембран в ЦНС и, как следствие, нарушение церебральной нейротрансмиссии, определяют токсические свойства этанола при остром отравлении, характеризующиеся как наркотические с выраженным седативным эффектом (И.П. Ашмарин, 1996).

*«Если бы в следующее утро Степе Лиходееву сказали бы так: «Степа! Тебя расстреляют, если ты сию минуту не встанешь!», – Степа ответил бы томным, чуть слышным голосом: «Расстреливайте, делайте со мною, что хотите, но я не встану».*

*Не то что встать, – ему казалось, что он не может открыть глаз, потому что, если он только это сделает, сверкнет молния и голову его тут же разнесет на куски. В этой голове гудел тяжелый колокол, между глазами яблоками и закрытыми веками проплывали коричневые пятна с огненно-зеленым ободком, и, в довершение всего, тошнило, причем казалось, что тошнота эта связана со звуками какого-то назойливого патефона.*

*Степа старался что-то припомнить, но припоминалось только одно – что, кажется, вчера и неизвестно где он стоял с салфеткой в руке и пытался поцеловать какую-то даму...*

*...Ни какая это была дама, ни который сейчас час, ни какое число, ни какого месяца – Степа решительно не знал и, что хуже всего, не мог понять, где он находится. Он постарался выяснить хотя бы последнее и для этого разлепил слипшиеся веки левого глаза. В полутьме что-то тускло отсвечивало. Степа наконец узнал трюмо и понял, что он лежит навзничь у себя на кровати, то есть на бывшей ювелирской кровати, в спальне. Тут ему так ударило в голову, что он закрыл глаз и застонал...*



М.А. Булгаков

М.А. БУЛГАКОВ. «Мастер и Маргарита»

Включение этанола в энергетические процессы в клетке приводит, с одной стороны, к получению энергии, не сопровождающейся адекватным количеством питательных веществ. При этом, с энергетической точки зрения, человек может жить только за счет спирта, с биологической – «пустая» энергия становится причиной нехватки питательных веществ, дистрофии, и с клинической – практически невозможно встретить больного с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) без манифестантного гиповитаминоза, прежде всего витаминов группы В. С другой стороны, участие этанола в энергетических процессах приводит к нарушению окислительно-восстановительного потенциала клетки и одновременному нарушению обмена белков, жиров и углеводов. Значительно снижается синтез белка, останавливается липолиз, алкоголь становится альтернативным топливом, в результате чего накапливаются жирные кислоты и триглицериды. Это приводит к формированию жировой дистрофии печени, гиперлипидемии, повышая тем самым риск развития атеросклероза. Параллельно развиваются гипогликемия и лактат-ацидоз (Лужников Е.А., Костомарова Л.Г., 1989; Огурцов П.П., Жиров И.В., 2002), снижается иммунитет, возникает предрасположенность к гнойно-воспалительным заболеваниям. Образующийся в результате окисления этанола – ацетальдегид обладает высокой токсичностью. Присутствие ацетальдегида в крови является повреждающим фактором, запускающим свободнорадикальное повреждение клеточных мембран.

Таким образом, алкогольное повреждение практически всех органов обусловлено свойствами этанола и ацетальдегида, а масштаб разрушений – количеством алкогольдегидрогеназы и скоростью окисления ацетальдегида.

С длительностью, суточной дозой, качеством и частотой употребления спиртных напитков тесно связаны последствия хронического употребления алкоголя для психического и соматического здоровья. Считается, что высокий риск развития алкогольной зависимости возникает при ежедневном употреблении более 80 мл

или 2,5–3 унций (1 унция = 1 drink = 28,35 мл алкоголя) чистого алкоголя, что соответствует 200 мл водки, 800–1000 мл виноградного вина или более 2000 мл пива. У женщин алкоголизм развивается чаще и при меньших дозах, чем у мужчин, однако алкоголизм среди женщин наблюдается в 3–5 раз реже. Однако, доля женщин среди больных алкоголизмом растет с каждым годом и сегодня соотношение женщины : мужчины находится в пределах 1:5–1:2, в то время как ранее оно было равно 1:12 (ВОЗ, 2000 г.).

Нельзя недооценивать влияние алкоголя на репродуктивную функцию. Среди лиц молодого и зрелого возраста (до 67% от общего числа больных алкоголизмом) 44,3% не участвует в важных демографических процессах воспроизводства населения: 12,9% – холосты, 37,3% – разведены (А.Ф. Артемчук, 1999).

*Социальные основы алкоголизма и его этиологические факторы хрестоматийно были описаны в произведениях В.Высоцкого: «Безвременье вливало водку в нас»; «Я от себя бежал, как от чахотки, я сразу там напился вдрабадан водки»; «Однажды выпиваю, да и кто сейчас не пьет!», «Его привел с собою и сказал: «Со мною он – нальем ему ребята»; «Может выпить нам – познакомится»; «Ох, чего-то порасскажет он под водку мне в охотку»*

Особенности течения ассоциированных со злоупотреблением алкоголем заболеваний в пожилом возрасте редко обсуждаются в литературе, да и на практике, у пожилых больных врачи часто вообще не акцентируют внимание на возможности злоупотребления алкоголем. Между тем, частота госпитализаций, обусловленных злоупотреблением спиртным, среди больных старше 60 лет составляет более 5%, а алкогольная поливисцеропатия существенно меняет течение и прогноз внутренних заболеваний, требует коррекции перманентного лечения внутренних заболеваний (Кнауер С., 2003). Среди пожилых больных большинство составляют мужчины и часто встречаются бездомные (Open S.H., Onen F., Mangeon J.P., 2005).

В глобальном масштабе проблема алкогольной зависимости и злоупотребления алкоголем тесно сопряжена с ростом числа самоубийств, депрессий, домашнего и умышленного насилия, а также дорожного и бытового травматизма. Например, на Тайване алкогольные эксцессы являются причиной 15% автомобильной травмы и 52% – травмы криминальной. При этом, типичным пациентом, обратившимся за медицинской помощью с алкогольной травмой является молодой мужчина, китаец, госпитализированный после полуночи (Li Y.M., Tsai S.Y., Hu S.C., 2006).

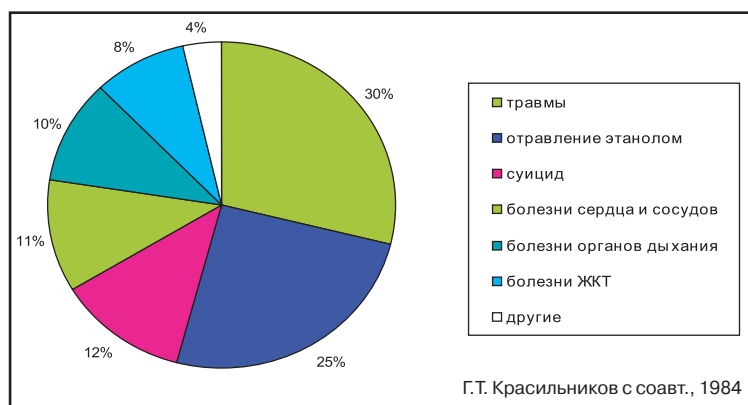


Рис. 3. Причины летального исхода при алкогольной зависимости в России

В США злоупотребление алкоголем встречается в 16% случаев попыток самоубийств и нанесения самоповреждений (Doshi A., Boudreaux E.D., Wang N. et al., 2005). В целом считается, что с приемом алкоголя связаны около 50% всех травм (Breuer J.P., Neumann T., Heinz A. et al., 2003). В России среди причин летального исхода больных с ХАИ травмы составляют 30% (рис. 3).

Длительное поступление алкоголя в организм, в среднем, в течение 5–7 лет к развитию ряда специфических заболеваний внутренних органов и нервной системы, объединяемых общим понятием «соматические эквиваленты алкоголизма», и которые принято объединять термином «алкогольная поливисцеропатия» (рис. 4).



Рис. 4. Соматические заболевания, развивающиеся на фоне хронической алкогольной интоксикации



## ОТ РЕДАКТОРА

Как известно, алкогольную поливисцеропатию характеризует относительная «доброкачественность» течения и потенциальная обратимость патологических изменений в случае прекращения регулярного приема алкогольных напитков. В обратном случае, по мере усугубления специфической для ХАИ дистрофии органов и тканей, алкогольная поливисцеропатия приводит к полиорганной недостаточности, которая нередко и становится причиной, и фоном для развития неотложных состояний и летального исхода.

*В произведениях В.В. Высоцкого так описана клиника алкогольного опьянения и абстиненции:*

*«Мишка тут же впал в экстаз —  
После литра выпитой...»*

*«Я там горчицу вмазывал в паркет,  
Гасил окурки в рыбных заливных  
И слезы лил в пожарские котлеты»*

*«Я пил из горлышка, с устатку и не евши,  
Но как стекло был — остекленевший...  
Вы не глядите, что Сережа все кивает, —  
Он соображает, все понимает!  
А что молчит, так это от волнения»*

*«По ночам я слышу голоса...  
Слышу — вдруг зовут меня по отчеству,  
Глянул — черт, вот это чудеса!»*

*«Ляжу в палате — косятся,  
Не сплю: боюсь — набросятся.  
Ведь рядом — психи тихие, неизличимы»*

*«Все почти с ума свихнулись,  
Даже кто безумен был,  
И тогда главврач Маргулис  
Телевизор запретил.»*

*«Ой, где был я вчера — не найду, хоть убей! Только помню, что стены с обоями»*

Представить эпидемиологию заболеваний из группы алкогольной поливисцеропатии достаточно трудно, поскольку соматические эквиваленты алкоголизма в России повсеместно не шифруются как связанные с алкогольным эксцессом или ХАИ. Аналогично, острое отравление алкоголем, если оно не приводит к летальному исходу, в стационаре общего профиля также повсеместно не шифруется в связи с ХАИ, и больной выписывается с одним из заболеваний центральной нервной системы или внутренних органов. Тем не менее, по данным аутопсий, частота летальных исходов вследствие заболеваний, ассоциированных со злоупотреблением алкоголем, в мегаполисах России составляет как минимум 7% (рис 5).



Рис. 5. Частота (%) классов заболеваний — первоначальных причин смерти по результатам вскрытий в 2004 г. в трех мегаполисах РФ



По данным литературы, заболевания, ассоциированные со злоупотреблением алкоголем, имеют место у 7–20% больных стационара СМП, а ХАИ является фоновым заболеванием у 70% мужчин и 30% женщин, находящихся на лечении в гастроэнтерологических, и 15% мужчин и 5% женщин в кардиологических отделениях многопрофильных стационаров (Энтин Г.М. и соавт., 2002). По нашим данным, полученным при сплошном исследовании пациентов нехирургических отделений многопрофильного стационара, в некоторых возрастных группах частота ХАИ достигает 50% (табл. 3).

Таблица 3

**Спектр заболеваний внутренних органов у больных нехирургического профиля в стационаре в 2005 году**

Больные	Всего n = 200	<45 лет n = 46	45-55 л n = 84	>55 лет n = 70
ХОБЛ	66 (33%)	16 (34,8%)	24 (28,6%)	26 (38,6%)
АГ	66 (33%)	14 (30,4%)	28 (33,3%)	24 (34,3%)
ИБС	22 (11%)	–	6 (7,5%)	16 (22,3%)
СД	82 (41%)	8 (17,3%)	54 (64,6%)	20 (28,0%)
Алкогольная висцеропатия	88 (44%)	16 (34,7%)	37 (44,0%)	35 (49,0%)
Полипатии	114 (57,0%)	3 (6,5%)	41 (48,8%)	60 (85,7%)

ХАИ значительно ухудшает течение и исходы хронических заболеваний внутренних органов. Эти больные достоверно дольше лежат в больнице и имеют более высокую частоту послеоперационных осложнений и смертности. У них в два раза чаще происходят периоперационные кровотечения и намного чаще, чем в популяции, развивается раневая инфекция, пневмония и инфекция мочевыводящей системы. В хирургической клинике у больных с ХАИ имеется в 3–5 раз более высокий риск сепсиса, инфекций, заболеваний сердца и кровотечений (Breuer J.P., Neumann T., Heinz A. et al., 2003; Sander M., Neumann T., von Dossow V. et al., 2006).

Именно поэтому темой очередного номера журнала «Терапевт» являются неотложные состояния, связанные с употреблением алкоголя.

Главный редактор, профессор

А.Л. ВЕРТКИН



Бернард Шоу

P.S. Как-то Бернард Шоу сказал: «Алкоголь – это анестезия, позволяющая перенести операцию под названием «жизнь». И сегодня эта фраза, в какой-то мере, характеризует нашу действительность. И так будет, пока мы сами это не изменим.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**ПРАВИЛА ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА.  
АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ**  
(алкоголизм, острая и хроническая алкогольная интоксикация,  
алкогольные поражения органов)

*Академик М.А. ПАЛЬЦЕВ, чл.-корр. РАМН, профессор В.Л. КОВАЛЕНКО,  
профессор В.С. ПАУКОВ, профессор О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ,  
чл.-корр. РАМН, профессор Л.В. КАКТУРСКИЙ, В.В. ГОРБАЧ,  
д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ, В.Б. ПАТРУШЕВА, к.м.н. Н.И. ПОЛЯНКО,  
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития,  
ГУ НИИ морфологии человека РАМН*

**ВВЕДЕНИЕ**

В стандарте представлены правила формулировки и оформления заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов, кодирования (шифровки) причин смерти при алкогольной болезни в соответствии требованиями МКБ-10, нормативными и распоряжительными документами Минздравсоцразвития РФ.

Существующая в нашей стране система отчетности и отчетные формы не отражают истинной картины смертности страдающих алкогольной болезнью и наркоманией. В связи с этим, Минздравсоцразвития России рекомендует руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:

- обязать врачей-патологоанатомов, судебно-медицинских экспертов при вскрытии всех умерших и погибших лиц в возрасте старше 15 лет обращать внимание на наличие признаков соматических нарушений алкогольной этиологии, признаков, свидетельствующих о хронической интоксикации наркотическими средствами или психотропными веществами; проводить необходимые химико-токсикологические исследования биологических объектов умершего на наличие алкоголя, и предварительные (скрининговые), а при возможности – подтверждающие исследования биологических объектов на наличие наркотических средств и психотропных веществ. Положительные результаты отражать в части «II» пункта 18 медицинского свидетельства о смерти (форма 106/у-98);
- в части «II» пункта 18 медицинского свидетельства о смерти необходимо также отражать полученные из медицинской документации или от родственников данные о том, что умерший был болен хроническим алкоголизмом или наркоманией. Эту же информацию должен указывать в медицинском свидетельстве о смерти лечащий врач, или врач,

установивший причину смерти, если вскрытие умершего не производилось.

**ПРАВИЛА ФОРМУЛИРОВКИ  
И КОДИРОВАНИЯ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО  
КЛИНИЧЕСКОГО И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО  
ДИАГНОЗОВ, ОФОРМЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО  
СВИДЕТЕЛЬСТВА О СМЕРТИ**

1. Алкогольная болезнь на современном этапе рассматривается как группа нозологических форм, объединяющих стадийные полиорганные нарушения, вызванные воздействием этанола (этилового спирта):

- 1-ой стадии – эпизодических острых алкогольных интоксикаций, соответствует простому алкогольному опьянению, или острой алкогольной интоксикации.
- 2-й стадии – пьянства, пагубного употребления, злоупотребления алкоголем, или хронической алкогольной интоксикации.
- 3-й стадии – алкоголизма, или хронического алкоголизма, синдрома зависимости от алкоголя, алкогольного делирия и различных алкогольных психотических расстройств.

2. Острая алкогольная интоксикация (код F 10.0), острое опьянение при алкоголизме, алкогольное опьянение, простое алкогольное опьянение – основное действие этанола заключается в появлении опьянения, т.е. комплекса психических и неврологических расстройств, сопровождающихся характерными признаками. Глубина опьянения, скорость его развития зависит от количества выпитых спиртных напитков, их крепости и индивидуальных особенностей человека. Выделяют 3 степени опьянения:

- легкая степень – концентрация алкоголя в крови до 2%, что соответствует 0,5–1,5 мл чистого этанола на 1 кг массы тела человека;
- средняя степень – в крови выявляется 2–3% от алкоголя, т.е. этанола было принято 1,5–2,5 мл на 1 кг массы тела;



- тяжелая степень опьянения – возникает при концентрации этанола в крови 3–5% и больше, что соответствует 2,5–4,5 мл алкоголя на 1 кг массы. При тяжелой степени опьянения развивается кома, которая может быть непосредственной причиной смерти наряду с асфиксией, обусловленной глубокой аспирацией рвотных масс, острой сердечной недостаточностью.

При поступлении в стационар у пациента с подозрением на алкогольное отравление, необходимо взять кровь (мочу) на выявление этанола, с заполнением «Направления на химико-токсикологическое исследование» по форме 452/у-06 (в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 27.01.2006 г. № 40).

В случае летального исхода от острой алкогольной интоксикации – отравления этанолом (этиловым спиртом) и его суррогатами, последняя всегда выставляется в диагнозе как основное заболевание (самостоятельная нозологическая единица) – первоначальная причина смерти и по МКБ-10 кодируется шифрами класса XIX: Т 51.0 (отравление этанолом), Т 51.1 (отравление метанолом), Т 51.2 (отравление изопропиловым спиртом), Т 51.3 (отравление сивушными маслами), Т 51.8 (отравление другими спиртами) и Т 51.9 (отравление спиртом неуточненным). Вторыми, дополнительными кодами класса XX в таких случаях являются: Х 45 (случайное отравление и воздействие алкоголем) и Y 15 (отравление и воздействием алкоголем с неопределенными намерениями). Заключительный клинический диагноз отравления этанолом и/или его суррогатами требует направления тела умершего на судебно-медицинское вскрытие.

3. Пагубное употребление алкоголя, злоупотребление алкоголем (код F 10.1), указывает на регулярное, систематическое (1 раз в неделю и чаще) его употребление (пьянство привычное, бытовое) в дозах, когда организм не в состоянии полностью перерабатывать алкоголь и его метаболиты, ведущее к состоянию с развитием полиорганных морфологических проявлений (алкогольных висцеропатий), поэтому может быть обозначено как болезнь и соответствует по своей сути термину «хроническая алкогольная интоксикация» (ХАИ). ХАИ – групповое понятие, при котором в диагнозе, в зависимости от тяжести поражения и клинико-морфологических проявлений, на первый план выходит характерное алкогольное поражение одного из органов, которое соответствует нозологическим формам по МКБ-10, и в случаях летального исхода представляется первоначальной причиной смерти.

Разнообразные соматические, неврологические и психические расстройства (нозологические формы и синдромы) при алкогольной болезни в МКБ-10 отражены в классах, рубриках и кодах, которые представлены в таблице (Приложение 1).

Для другой алкогольной органной патологии, такой как веноокклюзионные поражения печени с синдромом портальной гипертензии, острый алкогольный панкреатит (панкреонекроз), алкогольные поражения

почек (IgA-нефрит) и т.д., следует использовать соответствующие рубрики и коды МКБ-10 без указания на алкогольный характер патологического процесса.

Хроническая алкогольная интоксикация или состояние пагубного употребления (злоупотребления) алкоголя, без формирования синдрома зависимости от алкоголя, оценивается как 2-я стадия алкогольной болезни, при которой психосоматические процессы нередко еще могут быть обратимыми.

4. Синдром зависимости от алкоголя, хронический алкоголизм (код F 10.2), можно объединить в единое групповое понятие – алкоголизм, с проявлениями зависимости от алкоголя, выделяемыми психиатрами (наркологами) при жизни больного (абстинентный синдром, алкогольный делирий, алкогольные психотические расстройства). Поэтому алкоголизм (хронический алкоголизм) является психиатрическим диагнозом, выставляется только на основании заключения психиатра (нарколога), в соответствии с приложением к приказу МЗ СССР от 12.09.1988 г. № 704 «О сроках диспансерного наблюдения больных алкоголизмом, наркоманиями и токсикоманиями». Приказом МЗ РФ от 28.04.1998 г. № 140 «Об утверждении стандартов (моделей протоколов) диагностики и лечения наркологических больных» изложение стандартов построено в соответствии с конкретными клиническими состояниями, каждое из которых имеет свой шифр в МКБ-10 и, в то же время, отражает степень тяжести или этап болезненного процесса.

Повреждения центральной нервной системы при (хроническом) алкоголизме обусловлены не столько этанолом, сколько ацетальдегидом и, в отличие от пагубного употребления алкоголя, приобретают необратимый характер. Поэтому (хронический) алкоголизм рассматривается как 3-я стадия алкогольной болезни.

5. Диагноз «алкоголизм» (в МКБ-10 термин «хронический алкоголизм») может быть выставлен в любой рубрике (основное, конкурирующее, сочетанное, фоновое, сопутствующие заболевания) заключительного клинического или патологоанатомического диагнозов только в следующих случаях:

- в медицинской карте амбулаторного или стационарного больного имеется запись специалиста (врача-психиатра или нарколога) об установлении диагноза «хронический алкоголизм»;
- в медицинской карте амбулаторного или стационарного больного имеется запись об алкогольном делирии или иных формах алкогольного психоза;
- в медицинской карте амбулаторного или стационарного больного имеется запись о том, что больной проходил лечение или состоит на учете по поводу хронического алкоголизма.

Таким образом, диагноз «алкоголизм» не может быть впервые выставлен или отвергнут врачом-патологоанатомом или судебно-медицинским экспертом по результатам вскрытия, а является исключительно прижизненным и только психиатрическим.

## ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ

6. Хроническое злоупотребление алкоголем, будь то алкоголизм (диагноз устанавливается психиатром или наркологом) или бытовое пьянство (хроническая алкогольная интоксикация – диагноз устанавливается как клиницистом, так и патологоанатомом, судебно-медицинским экспертом) следует всегда рассматривать как системное заболевание (алкогольную болезнь). Алкогольное отравление может наступить при любой стадии алкогольной болезни.

При этом типичном системном заболевании поражаются различные органы и системы, в разной степени и в разнообразных сочетаниях, имеются клинико-морфологические проявления патологических процессов, вызванных алкоголем, ряда других органов и систем, но уступающих по тяжести и роли в танатогенезе (алкогольная поливисцеропатия).

Наиболее частые и не сложные для клинико-морфологической диагностики характерные органые алкогольные поражения хорошо известны. Это – алкогольные кардиомиопатия, энцефалопатия, полинейропатия, алкогольные поражения печени, поджелудочной железы (острые и хронические), желудка (атрофический гастрит), почек (IgA-нефрит) и др.

7. Несмотря на нередкое отсутствие клинических данных и явных морфологических (особенно, макроскопических) проявлений полиорганной патологии при хроническом злоупотреблении алкоголем, это – всегда системное поражение, в связи с чем и было предложено понятие «алкогольная болезнь».

Таким образом, алкогольную болезнь морфологически следует рассматривать как стадийный процесс в виде:

- острой алкогольной интоксикации (код F 10.0);
- хронической алкогольной интоксикации (код F 10.1);
- (хронического) алкоголизма (код F 10.2).

Формулировка диагноза при алкогольной болезни должна быть основана на разделении острой (при отравлении) и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ и алкоголизм), с учетом полиорганности их проявлений, выделением наиболее пораженного органа (органа-мишени).

Алкоголизм (хронический алкоголизм) – это групповое понятие, поэтому при формулировке диагноза следует указать его конкретную нозологическую (психиатрическую) форму (используются нозологические единицы и коды МКБ-10). Если при жизни или на секции выявляются алкогольные поражения органов (обычно – более одного), то в диагнозе указывается: «Хронический алкоголизм (психиатрический диагноз из медицинской карты больного) с полиорганными проявлениями (поражениями):...», а после двоеточия перечисляются в порядке убывания тяжести поражения органые проявления алкоголизма – нозологические единицы (алкогольные энцефалопатия, кардиомиопатия, цирроз печени и т.д.).

Во всех прочих случаях злоупотребления алкоголем (бытовом пьянстве), когда нельзя использовать термин «алкоголизм», диагноз следует начинать с другого группового понятия: «Хроническая алкогольная интоксикация». Так же, как и алкоголизм, хроническая

алкогольная интоксикация – это системное заболевание, при котором в той или иной степени поражаются практически все органы и системы. Поэтому, после указания в диагнозе этого группового понятия и двоеточия, далее в порядке убывания тяжести поражения перечисляется алкогольная органная патология – нозологические единицы (алкогольные энцефалопатия, кардиомиопатия, цирроз печени и др.).

При алкоголизме или хронической алкогольной интоксикации, в случаях, когда первоначальной причиной смерти явилось тяжелое поражение одного органа (а изменения прочих органов в танатогенезе несут незначительный вклад), в качестве основного заболевания следует выставлять нозологическую единицу, отражающую его поражение. Например, острый алкогольный панкреатит (чаще – обострение хронического панкреатита), алкогольная кардиомиопатия, алкогольный цирроз печени (в стадии декомпенсации) и т.д. В таком диагнозе алкоголизм или хроническая алкогольная интоксикация с перечислением поражения прочих органов выставляется как фоновое заболевание.

В отличие от алкоголизма, диагноз «Хроническая алкогольная интоксикация» может и должен быть впервые выставлен (при обнаружении алкогольных органых поражений) врачом-патологоанатомом или судебно-медицинским экспертом по результатам вскрытия, даже если он отсутствовал в заключительном клиническом диагнозе и в других записях медицинской карты больного.

8. Пневмония у больных алкоголизмом или хронической алкогольной интоксикацией, согласно МКБ-10, указывается в рубрике осложнений (часто бывает смертельным осложнением), за исключением случаев хронического обструктивного бронхита в стадии обострения с бронхопневмонией, а также острых первичных пневмоний – крупозной пневмонии (долевой, бактериальной этиологии, по МКБ-10), которая всегда традиционно выставляется как основное заболевание. При этом алкоголизм или хроническая алкогольная интоксикация с перечислением прочих органых поражений выставляется в качестве фонового заболевания. Течение пневмоний при ХАИ имеет свои особенности: стертость клинических проявлений, превалирование симптомов общей интоксикации с признаками поражения ЦНС, спутанностью сознания, делирием смешанного генеза. При этом алкогольный делирий (код F 10.4) может выступать непосредственной причиной смерти.

9. Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) могут входить в состав органых поражений при алкогольной болезни. Однако общепринятое мнение по этому вопросу и соответствующие коды (шифры) МКБ-10 для алкогольных болезней легких отсутствуют. Поэтому, при алкоголизме или хронической алкогольной интоксикации с полиорганными проявлениями, нозологические единицы из группы ХОБЛ указывают в других рубриках диагноза (основное, сопутствующие и др. заболевания).

При обострении хронического обструктивного бронхита с бронхопневмонией, последнюю целесообразно указать как проявление этого обострения (соответствует коду – J 44.0).

10. Оформление медицинского свидетельства о смерти и шифровка (кодирование) по МКБ-10.

В случаях, когда первоначальной причиной смерти является собственно «алкоголизм», в зависимости от конкретных особенностей наблюдения (делирий, психотические расстройства, алкоголизм без уточнений) – именно эти нозологические единицы указываются в медицинском свидетельстве о смерти, а также острая алкогольная интоксикация (отравление алкоголем и его суррогатами). При этом используются коды F 10.0 – F 10.5.

В случаях диагнозов с перечислением в основном заболевании пораженных алкоголем органов-мишеней, в медицинском свидетельстве о смерти указывается и кодируется нозологическая единица – первоначальная причина смерти – наиболее пораженный орган, выставленный после двоеточия в основном заболевании после группового понятия «Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: ...» или «Хронический алкоголизм с полиорганными проявлениями: ...».

Если в качестве основного заболевания вынесена одна из нозологических единиц – алкогольных органических поражений, а хроническая алкогольная интоксикация или алкоголизм, с перечислением прочих пораженных органов, даны как фоновое заболевание, то шифруется (кодируется) именно та нозологическая единица, которая выставлена как основное заболевание – первоначальная причина смерти. В части «II» пункта 18 медицинского свидетельства о смерти указывается либо алкоголизм, либо хроническая алкогольная интоксикация (в соответствии с тем, что записано в диагнозе, причем несмотря на возможное перечисление алкогольных поражений органов в фоновом заболевании).

11. Сличение заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов производится по общепринятым правилам. Не является расхождением диагнозов нераспознанное при жизни поражение одного из органов, перечисленное после двоеточия после групповых понятий «Хроническая алкогольная интоксикация» или «Хронический алкоголизм», если такая нозологическая единица не была выставлена первой после двоеточия, т.е. она не являлась первоначальной причиной смерти.

#### ПРИМЕРЫ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ, МЕДИЦИНСКИХ СВИДЕТЕЛЬСТВ О СМЕРТИ

Примеры диагнозов даны в сокращенном виде, на практике всегда необходим развернутый, полный диагноз, с привлечением результатов дополнительных методов исследования.

Общие примечания:

1. В медицинском свидетельстве о смерти следует указывать и кодировать как первоначальную причину смерти первую нозологическую единицу после двоеточия (наиболее пораженный орган) при диагнозах, в которых на первом месте в рубрике «основное заболевание» записано «Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: ...» или «Алкоголизм (либо хронический алкоголизм) с полиорганными проявлениями: ...».
2. Диагнозы в рубрике «Основное заболевание» «Хроническая алкогольная интоксикация» или «Алкоголизм (либо хронический алкоголизм)» вносятся во врачебное свидетельство как первоначальная причина смерти и кодируются (коды F), только если имеются психиатрические алкогольные нозологические единицы, указанные в МКБ-10 (при алкоголизме), или нет возможности выделить наиболее пораженный орган.

#### ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ДИАГНОЗЫ

##### 1. Больной А., 30 лет.

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Острая алкогольная интоксикация — отравление этанолом (данные прижизненного и судебно-химического анализов крови, мочи) (T51.0, X45).

2. Фоновое заболевание: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольная энцефалопатия, алкогольная кардиомиопатия, жировой гепатоз, алкогольный гастрит, хронический индуративный панкреатит (F10.2).

Осложнения основного заболевания: Острое общее венозное полнокровие. Отек головного мозга.

Медицинское свидетельство о смерти

- а) Отравление этанолом (T51.0).
  - б) —.
  - в) —.
  - г) Случайное отравление этанолом (X45).
- Хронический алкоголизм (F10.2).

##### 2. Больной В., 31 лет.

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Отравление этанолом (данные прижизненного и судебно-химического анализов крови, мочи) (T51.0, X45).

2. Фоновое заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная энцефалопатия, алкогольная кардиомиопатия, жировой гепатоз, хронический индуративный кальцифицирующий панкреатит (F10.1).

Осложнения основного заболевания: Острое общее венозное полнокровие. Отек головного мозга.

Медицинское свидетельство о смерти

- а) Отравление этанолом (T51.0).
  - б) —.
  - в) —.
  - г) Случайное отравление этанолом (X45).
- Хроническая алкогольная интоксикация (F10.1).

## ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ

**3. Больной Г., 47 лет.**

Основное заболевание: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольный делирий (дата), алкогольная энцефалопатия, алкогольный гастрит, жировой гепатоз (F10.4).

Осложнения основного заболевания: Выраженный отек головного мозга с дислокацией его ствола.

Сопутствующие заболевания: Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии (F10.4).

Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) Дислокация ствола головного мозга.
- б) Алкогольный делирий (F10.4).
- в) —.
- г) —.

II. Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии (J44.8).

**4. Больной В., 50 лет.**

Основное заболевание: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольный психоз (вид психоза — диагноз психиатра), алкогольная энцефалопатия, хронический алкогольный гастрит, жировой гепатоз (F10.5).

Осложнения основного заболевания: Выраженный отек головного мозга с дислокацией его ствола.

Сопутствующие заболевания: Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии (J44.8).

Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) Дислокация ствола головного мозга.
- б) Алкогольный психоз (F10.5).
- в) —.
- г) —.

II. Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии (J44.8).

**5. Больной М., 47 лет.**

Основное заболевание: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольная энцефалопатия, хронический атрофический гастрит, жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит (F10.2).

Осложнения основного заболевания: Отек головного мозга с дислокацией его ствола.

Сопутствующие заболевания: Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии (J 44.8).

Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) Дислокация ствола головного мозга.
- б) Хронический алкоголизм (F10.2).
- в) —.
- г) —.

II. Хронический обструктивный бронхит в стадии ремиссии (J44.8).

**6. Больной К., 43 лет.**

Основное заболевание: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: хронический индуративный панкреатит в стадии слабо выраженного обострения: мелкие единичные очаги жирового некроза в головке поджелудочной железы, хронический атрофический га-

стрит, алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия и полинейропатия, жировой гепатоз (K86.0).

Осложнения основного заболевания: Сдавление холедоха головкой поджелудочной железы. Подпеченочная желтуха. Печеночно-почечная недостаточность (биохимия крови — ... , дата).

Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) Печеночно-почечная недостаточность.
- б) Сдавление холедоха поджелудочной железой.
- в) Алкогольный хронический панкреатит (K86.0).
- г) —.
- II. —.

**7. Больной Р., 50 лет.**

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Алкогольный панкреонекроз: множественные жировые некрозы, отек и кровоизлияния в теле и головке поджелудочной железы, гнойное расплавление ее хвоста. Операция лапаротомии, санации и дренирования сальниковой сумки и брюшной полости (дата) (K85).

2. Фоновое заболевание: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия, полинейропатия, жировой гепатоз (F10.2).

Осложнения основного заболевания: Панкреатогенный (ферментативный) шок (биохимия крови — ... , дата).

Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) Панкреатогенный (ферментативный) шок.
- б) Острый панкреатит (K85).
- в) —.
- г) —.
- II. Хронический алкоголизм (F10.2).

**8. Больной Н., 53 лет.**

Основное заболевание: Эндофитный изъязвленный субтотальный рак желудка с обширным распадом опухоли (перстневидноклеточный рак — гистологически) с поражением его тела и кардии. Метастазы рака в перигастральные, парааортальные лимфатические узлы, в печень, легкие, оба надпочечника (T4N1M1) (C16.8).

Осложнения основного заболевания: Массивное желудочное кровотечение из распадающейся опухоли. Острое постгеморрагическая анемия (формула крови — ... , дата). Острое общее малокровие.

Сопутствующие заболевания: Хронический алкоголизм (по данным истории болезни) с полиорганными проявлениями: алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия, полинейропатия, хронический индуративный панкреатит (F10.2). Хронический обструктивный бронхит в стадии обострения.

Медицинское свидетельство о смерти

- I. а) Массивное желудочное кровотечение.
- б) Рак тела и кардии желудка (C16.8).
- в) —.
- г) —.
- II. Хронический алкоголизм (F10.2).

**9. Больной П., 55 лет.**

Основное заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия, жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит (I42.6).

Осложнения основного заболевания: Острое общее венозное полнокровие. Пристеночный организованный тромб в правом желудочке сердца. ТЭЛА.

Сопутствующие заболевания: Хронический обструктивный гнойный бронхит в стадии обострения (J44.1).

Медицинское свидетельство о смерти

I. а) ТЭЛА.

б) Алкогольная кардиомиопатия (I42.6).

в) —.

г) —.

II. Хронический обструктивный гнойный бронхит в стадии обострения (J44.1).

**10. Больной Г., 59 лет.**

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Хронический обструктивный гнойный бронхит в стадии обострения: очаговая пневмония (указание об этиологии) в IV–X сегментах левого легкого. Диффузный пневмосклероз, хроническая обструктивная эмфизема легких (J44.0).

2. Фоновое заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная энцефалопатия, жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит (F10.1).

Осложнения основного заболевания: Острое общее венозное полнокровие.

Медицинское свидетельство о смерти

I. а) Хронический обструктивный бронхит в стадии обострения, с бронхопневмонией (J44.0).

б) —.

в) —.

г) —.

II. Хроническая алкогольная интоксикация (F10.1).

**11. Больной О., 48 лет.**

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Крупозная пневмония (указание об этиологии) верхней доли левого легкого в стадии серого опеченения. Левосторонний фибринозный плеврит (J18.1).

2. Фоновое заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия, полинейропатия, жировой гепатоз, хронический индуративный панкреатит (F10.1).

Осложнения основного заболевания: Острое общее венозное полнокровие. Отек легких и головного мозга.

Сопутствующие заболевания: Метатуберкулезный пневмосклероз верхней доли правого легкого.

Медицинское свидетельство о смерти

I. а) Крупозная пневмония (J18.1).

б) —.

в) —.

г) —.

II. Хроническая алкогольная интоксикация (F10.1).

**12. Больной Ч., 56 лет.**

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Тотальный геморрагический панкреонекроз. Операция лапаротомии, санации и дренирования сальниковой сумки брюшной полости (дата) (K85).

2. Фоновое заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная энцефалопатия, полинейропатия, жировой гепатоз (F10.1).

Осложнения основного заболевания: Разлитой серозно-геморрагический перитонит.

Медицинское свидетельство о смерти

I. а) Разлитой серозно-геморрагический перитонит.

б) Панкреонекроз (K85).

в) —.

г) —.

II. Хроническая алкогольная интоксикация (F10.1).

**13. Больной Г., 54 лет.**

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Алкогольная кардиомиопатия (I42.6).

2. Фоновое заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: алкогольная энцефалопатия, полинейропатия, хронический индуративный панкреатит (F10.1).

Осложнения основного заболевания: Мускатный фиброз печени, цианотическая индурация селезенки, почек, бурая индурация легких. Острое общее венозное полнокровие.

Медицинское свидетельство о смерти

I. а) Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

б) Алкогольная кардиомиопатия (I42.6).

в) —.

г) —.

II. Хроническая алкогольная интоксикация (F10.1).

**14. Больной И., 58 лет.**

Комбинированное основное заболевание:

1. Основное заболевание: Алкогольный мелкоузловой монолобулярный цирроз печени (степень активности, стадия по критериям Чайлд-Пью) в стадии декомпенсации (K70.3).

2. Фоновое заболевание: Хроническая алкогольная интоксикация с полиорганными проявлениями: хронический индуративный кальцифицирующий панкреатит, хронический атрофический гастрит, алкогольная кардиомиопатия, алкогольная энцефалопатия, жировой гепатоз, хронический обструктивный слизистый бронхит в стадии ремиссии (F10.1).

Осложнения основного заболевания: Синдром portalной гипертензии. Печеночно-почечная недостаточность (биохимия крови —..., дата).

Медицинское свидетельство о смерти

I. а) Печеночно-почечная недостаточность.

б) Алкогольный цирроз печени (K70.3).

в) —.

г) —.

II. Хроническая алкогольная интоксикация (F10.1).

## НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ (клинико-морфологическое исследование)



А.Л. Верткин

Больные с неотложными состояниями вследствие злоупотребления алкоголем, в том числе на фоне ХАИ, составляют пятую часть от общего числа больных, ежедневно поступающих

на лечение в отделения интенсивной терапии (ОИТ) стационаров СМП. Например, в Швеции ХАИ диагностируют у 24% больных, госпитализированных в ОИТ и в 18% случаев госпитализаций оно представляется вероятным. Пациенты с ХАИ находятся в ОИТ, около 2 суток и на них расходуется около 18% койко-дней и 19% от общего ресурса процедур и манипуляций (Uusaro A., Parviainen I., Tenhunen J.J. et al., 2005). Больные обоего пола с ХАИ в США и Европе также составляют не менее 20% от всех, госпитализированных в ОИТ в связи с алкогольным эксцессом (Smothers B.A., Yahr H.T., Sinclair M.D. 1994). Более чем в 70% случаев у них диагностируют острую алкогольную интоксикацию (te Wildt B.T., Andreis C., Auffahrt I. et al., 2006).

К неотложным состояниям, ассоциированным со злоупотреблением алкоголем относят:

- острое отравление этанолом – острое заболевание, проявляющееся в угнетении функций ЦНС,

*Профессор А.Л. ВЕРТКИН, к.м.н. Е.И. ВОВК,  
к.м.н. В.Г. МОСКВИЧЕВ, профессор О.В. ЗАЙРАТЪЯНЦ,  
врач Р.Ю. ВОЛОХОВА,  
кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии  
и патологической анатомии МГМСУ,  
городская клиническая больница № 50  
Департамента здравоохранения города Москвы*

пропорциональном концентрации алкоголя в крови. Термин является самостоятельной нозологией и имеет шифр и код в МКБ-Х;

- алкогольное опьянение – состояние, достигнутое приемом алкоголя как психоактивного вещества (ПАВ) с целью изменения изначального психического самочувствия, т.е. для достижения эйфории. Пациент не оценивает реально собственное состояние, опасность, окружающую обстановку. Шифр «Алкогольное опьянение» отсутствует в МКБ-Х;
- абстинентный синдром (АС) – патологическое состояние, вызванное острым лишением (отнятием) алкоголя у лица с алкогольной зависимостью. Термин является самостоятельной нозологией и имеет шифр и код в МКБ-Х.

Обусловленные злоупотреблением алкоголем неотложные состояния и острые поражения органов пищеварения, как правило, развиваются вследствие длительного запоя и тяжелого алкогольного эксцесса, или из-за внезапного прекращения запоя и развития алкогольного абстинентного синдрома. К сожалению, на практике, теснейшая причинно-следственная связь между ХАИ и указанными неотложными состояниями часто не является очевидной. Этому, в известной степени, способствует и то, что в международной классификации болезней (МКБ-Х) эти заболевания относятся к разным рубрикам (табл. 1).

Таблица 1

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ АССОЦИИРОВАННЫХ СО ЗЛУПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЕМ ЗАБОЛЕВАНИЙ В МКБ-Х

АЛКОГОЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ	АЛКОГОЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦНС
К 70.0: алкогольная жировая дистрофия печени	G 31.2: дегенерация ЦНС, вызванная алкоголем
К 70.1: алкогольный гепатит	G 62.1: алкогольная полинейропатия
К 70.2: алкогольный фиброз/склероз печени	
	ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
К 71: токсические поражения печени:	F 10.0: Острое отравление, вызванное употреблением алкоголя
71.0 – с холестаазом	F 10.3: Абстинентное состояние, вызванное употреблением алкоголя
71.1 – с некрозом	F 10.4: Абстинентное состояние с делирием, вызванное употреблением алкоголя
71.2 – по типу острого гепатита	F 10.2: Хронический алкоголизм (алкогольная зависимость)
71.5 – по типу хр.гепатита	
71.7 – с фиброзом и циррозом печени	
К 72.0: острая и подострая печеночная недостаточность	
К 71.1: хроническая печеночная недостаточность	
К 76.6: портальная гипертензия	

По нашим данным, неотложные состояния, ассоциированные со злоупотреблением алкоголем, в ОИТ занимают около 20% койко-дней (А.Л.Верткин и соавт., 2005). В их структуре, за исключением алкогольной травмы превалирует обострение патологии внутренних органов из группы алкогольной поливисцеропатии (рис. 1).

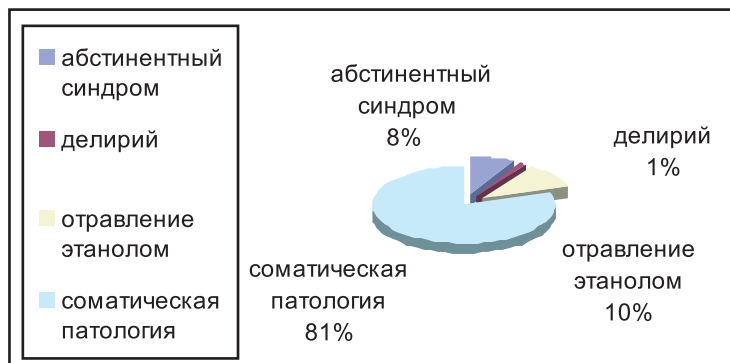


Рис. 1. Структура неотложных состояний, связанных с употреблением этанола в отделении интенсивной терапии больницы СМП (А.Л. Верткин и соавт., Москва, 2005 год)

Структура неотложных состояний у больных с ХАИ в других странах, например – в Бразилии, приблизительно соответствует отечественным данным. Так, в течение 2000 года у больных, госпитализированных в ОИТ по поводу заболеваний, ассоциированных с алкоголем, ХАИ была диагностирована в 80% случаев, травма – в 29% случаев, метаболические нарушения и заболевания органов пищеварения в 27% случаев, инфекционное заболевание и алиментарная дистрофия – каждое в 6% случаев. Наиболее часто встречались такие диагнозы как алкогольная интоксикация, АС, гастрит, цирроз, дегидратация, гипергликемия, травма. Одно основное заболевание было диагностировано только у 47%, а полипатия – у 49% больных (Ferri-de-Barros J.E., Winter D.H., Cesar K.G.

et al., 2004). Более 50% поражений печени и поджелудочной железы в ОИТ также обусловлены ХАИ (Sander M., Neumann T., von Dossow V. et al., 2006).

По данным литературы, в многопрофильных больницах СМП заболевания, ассоциированные со злоупотреблением алкоголем, являются причиной 10% – 13% летальных исходов. Согласно результатам собственного исследования клинко-морфологических особенностей летальных исходов больных с алкоголь-зависимыми неотложными состояниями в больнице СМП, проведенного в 2004–2005 годах, с ХАИ в многопрофильном стационаре связано не менее 20% летальных исходов больных нехирургического профиля (рис. 2). Однако, вследствие общепринятого алгоритма статистического учета только основных заболеваний – причин летального исхода, составить представление о частоте острого отравления этанолом в случаях смерти от пневмонии, панкреонекроза, острых ишемических заболеваний не представляется возможным, несмотря на то, что патогенетически эти заболевания являются вторичными по отношению к алкогольному эксцессу на фоне ХАИ.

Во многом это обусловлено частым невыполнением протокола верификации острого отравления этанолом и отсутствием в истории данных о содержании этанола в крови. Решить проблему статистического учета частоты алкогольного абстинентного синдрома намного сложнее, поскольку диагностика АС базируется на клинко-анамнестических данных и факте ХАИ с морфологическими признаками хронической алкогольной поливисцеропатии. Таким образом, не смотря на то, что алкогольный АС во многих случаях является непосредственной причиной смерти больных с ХАИ, он не имеет четких морфологических критериев и как самостоятельная нозология не шифруется в группе соматических заболеваний.

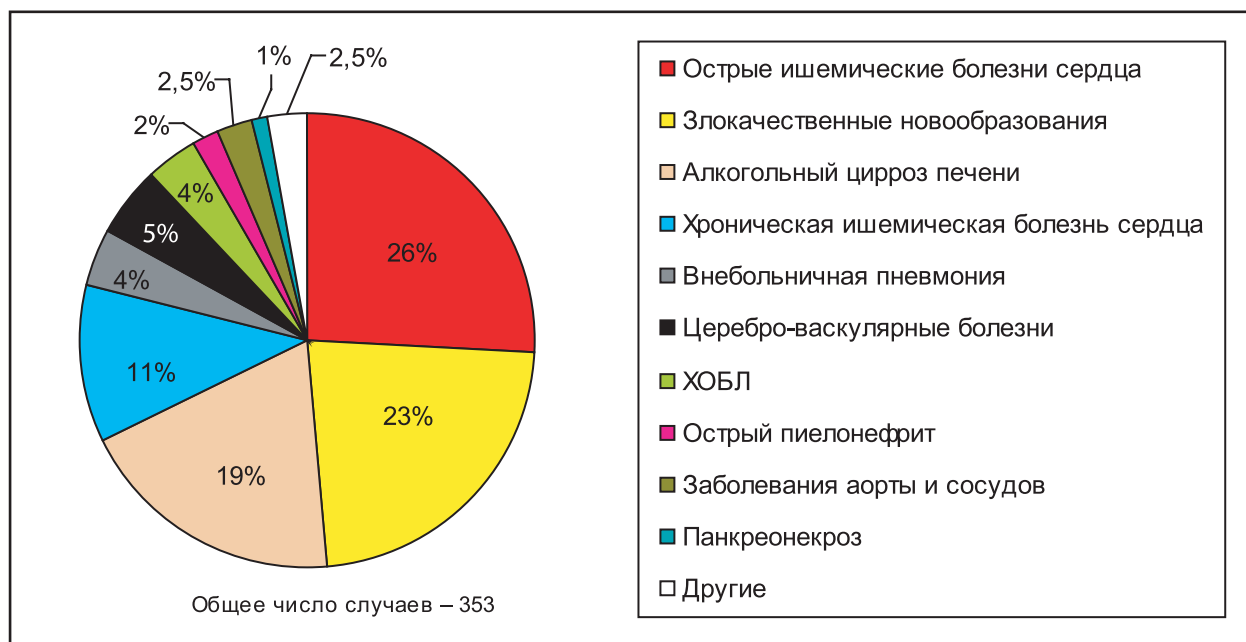


Рис. 2. Частота терапевтических заболеваний – причин смерти по результатам вскрытий в стационаре СМП в 2005 г. (%)

ТЕМА НОМЕРА

Таким образом, в структуре причин летального исхода у больных с ХАИ, безусловно, превалирует алкогольный цирроз печени, а боль-

шинство случаев АС эмпирически попадает в рубрику обострения алкогольной энцефалопатии (рис. 3).

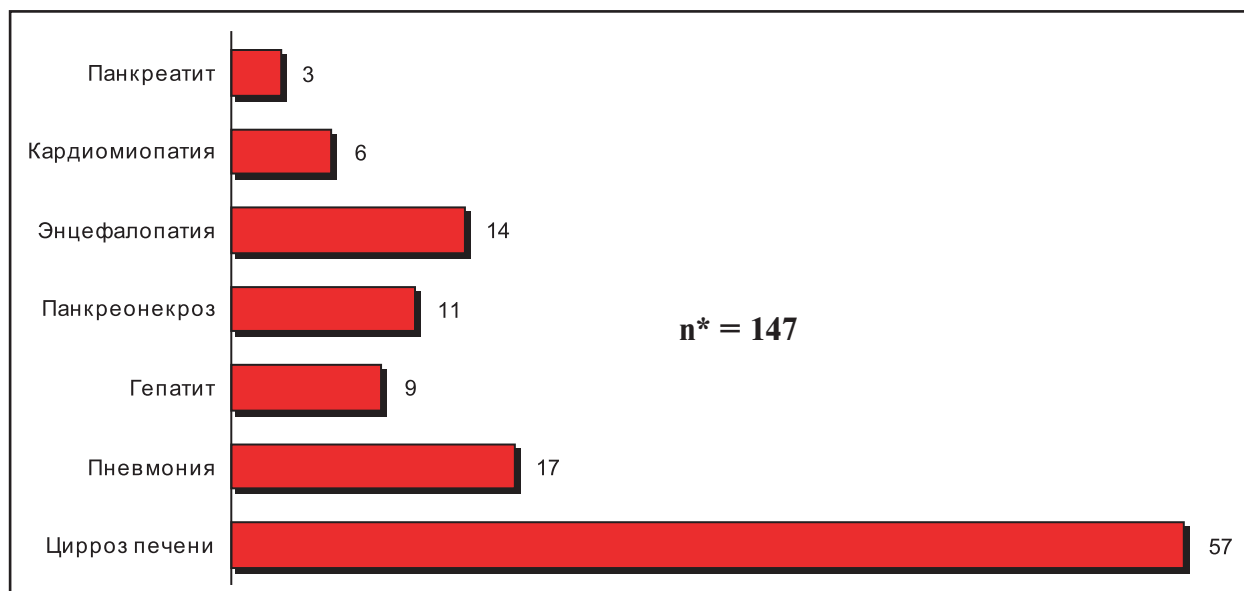


Рис. 3. Структура диагнозов – причин смерти и смертельных осложнений у умерших с хронической алкогольной интоксикацией в больнице СМП (Москва, 2005 г. – %)

По данным проведенного нами ретроспективно-го исследования, включившего 147 больных с острым отравлением этанолом и алкогольным АС, подавляющее большинство пациентов с неотложными состояниями на фоне ХАИ в стационар госпитализирует СМП. В изучаемую выборку были включены умершие пациенты, поступавшие в ОИТ в течение одного квартала 2005 года. Исходно острое отравление этанолом было диагностировано у 34 больных, АС – у 113 больных. В ОИТ, на фоне лечения, АС развился еще у

10 больных с острым отравлением этанолом, таким образом, общее число больных с АС в исследовании составило 123 (84%).

Оказалось, что в изученной выборке острое отравление этанолом и АС на догоспитальном этапе специалистами СМП были диагностированы, соответственно, в 2% и 5% случаев (рис. 4). Неудивительно, что неотложная догоспитальная фармакотерапия также нередко носила необоснованный и случайный характер (рис. 5).

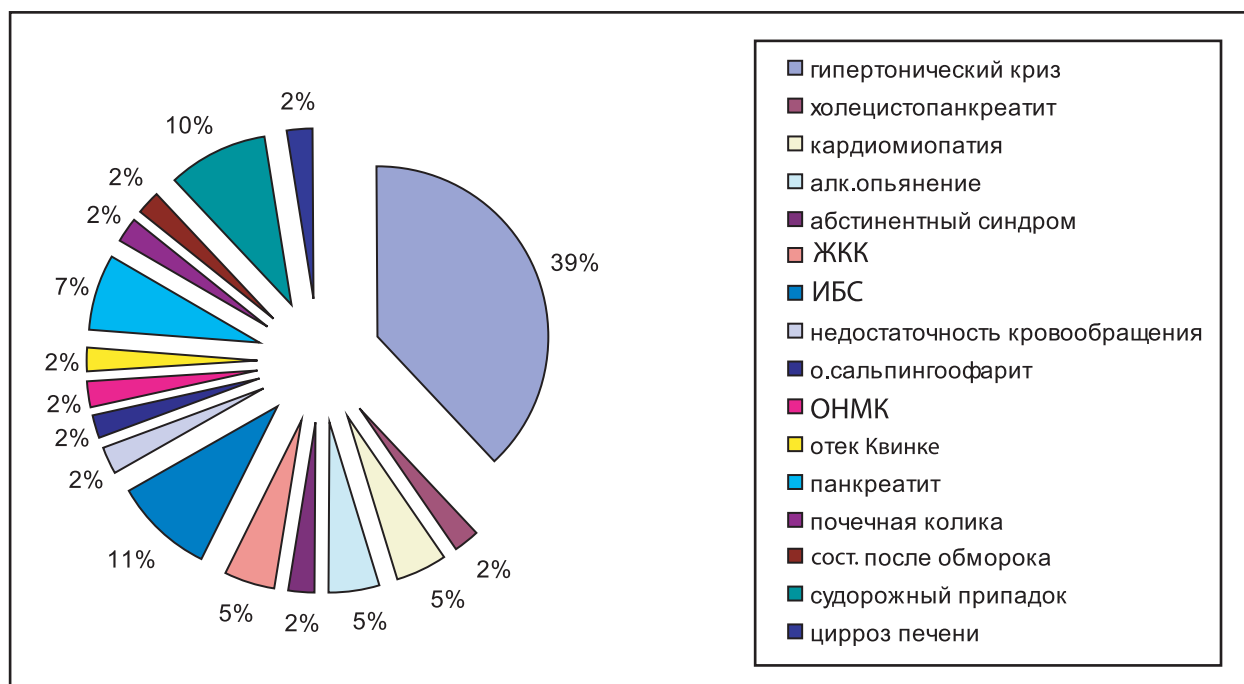


Рис. 4. Диагнозы СМП у больных, госпитализированных с отравлением этанолом или алкогольным абстинентным синдромом (ННПОСМП, Москва, 2004)



✓ Сульфат магния	21%	✓ Кеторол	2%
✓ Реланиум	12,5%	✓ Клофелин	2%
✓ Изокет	10%	✓ Корвалол	2%
✓ Дибазол	8%	✓ Коринфар	2%
✓ Анальгин	6%	✓ Папаверин	2%
✓ Но-шпа	6%	✓ Преднизолон	2%
✓ Мексидол	4%	✓ Сонапакс	2%
✓ Церукал	4%	✓ Тиамин	2%
✓ Баралгин	2%	✓ Этамсилат	2%
✓ Димедрол	2%	✓ Эуфиллин	2%
✓ Изоптин	2%		

Рис. 5. Фармакотерапия при неотложных состояниях ассоциированных с алкоголем, проводимая СМП на практике ( $n = 147$ )

Возраст пациентов с острым отравлением этанолом был равен  $49,6 \pm 16,6$  лет, больных с АС –  $55 \pm 12$  лет. В 58,6% случаев АС развился на фоне цирроза печени. У больных с летальным отравлением этанолом цирроз печени имел место только у 2 больных (5,8%). Тяжелая пневмония непосредственной причиной летального исхода была у 10% больных с АС и у 29% больных с отравлением этанолом. Делирий на фоне АС имел место у 8% больных. Таким образом, более чем в половине случаев АС развился у больных с ХАИ и развернутой алкогольной поливисцеропатией.

Острое отравление этанолом (или как принято в наркологической практике – острая алкогольная интоксикация) сопряжено с наиболее высоким риском летального исхода в ОИТ. Выделяют три степени острой алкогольной интоксикации – легкая (содержание этанола в крови 1–2 промилле), средняя (3–4 промилле) и тяжелая (6–7% промилле). Острое отравление этанолом развивается при содержании этанола более 4 промилле. В Москве ежегодно регистрируется более 2 тысяч случаев острого отравления этанолом и в последние годы имеется тенденция к неуклонному росту числа летальных отравлений. Так, в 2004 году в России острое отравление этанолом стало причиной гибели 22 тысяч человек. При этом около 80% летальных исходов от острых отравлений этанолом и другими ПАВ развиваются вне клинических условий.

Острое отравление этанолом характеризуется начальным периодом возбуждения ЦНС, которое сменяется угнетением, в тяжелых случаях достигающим степени наркоза и комы. Период возбуждения при алкогольной интоксикации наиболее длителен по сравнению с действием других психотропных средств. Для острого отравления этанолом тяжелой степени характерны угнетение сознания (глубокая оглушенность, сомноленция, сопор или кома) и вегетативных функций (артериальная гипотензия, гипотермия, бледность и синюшность кожи и слизистых, холодный липкий пот), пассивное положение тела, запах алкоголя в выдыхаемом воздухе, брадикардия, частый и слабый пульс. Возможны судороги, аспирация рвотных масс, ларингоспазм, остановка дыхания, психозы.

Для острого отравления этанолом также характерны:

- симптомы вегетативной дисфункции – гиперемия или цианоз кожных покровов, потливость, сухость полости рта;
- гипогликемия;

- изменения гемодинамики: повышение артериального давления, тахикардия;
- изменение дыхания (диспноэ).

Таким образом, ведущим клиническим синдромом у больных с острым отравлением этанолом является тяжелая экзогенная интоксикация с преимущественным нарушением функции центральной нервной системы и угнетением сознания, развитием печеночно-почечной недостаточности. В типичном случае клиническая картина заболевания не оставляет сомнений в диагнозе: от больного исходит отчетливый запах алкоголя. Состояние тяжелое, сознание нарушено от сопора до комы (10–0 баллов по шкале Глазго). Имеет место выраженная гиперемия лица, одышка и поверхностное дыхание, ацидоз, тахикардия, олигурия. У больных сохраняется нормальный окулоцефалический рефлекс, глаза смотрят прямо, зрачки не сужены и реагируют на свет. В начале заболевания возможен подъем артериального давления, гипертермия. При прогрессировании заболевания, по мере утяжеления состояния больного развивается тенденция к гипотонии и анурии.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Примером острого отравления этанолом, приведшего к летальному исходу, может служить случай больного Л-ва, 32 лет. Больной был госпитализирован СМП в состоянии средней тяжести с АД 160/100 мм рт. ст. с ДЗ: Артериальная гипертензия. Абстинентный синдром.

В приемном отделении жалобы на головокружение, слабость. Больной в сознании, контактен. Считает себя больным с 15 часов сегодняшнего дня. В анамнезе длительное злоупотребление этанолом. Последний запой 10 дней, последний прием алкоголя – сегодня утром в количестве 200 мл. Страдает локальной формой псориаза. Ранее за медицинской помощью не обращался. Не работает. При поступлении состояние средней тяжести, обусловленное интоксикацией. Выраженная гиперемия лица, потливость. На коже предплечий единичные псориазические бляшки. Уровень питания нормальный. Над легкими в верхних отделах перкуторный звук легочный, дыхание проводится во все отделы, жесткое, в нижних отделах – ослаблено, выслушиваются единичные сухие хрипы. ЧДД 20 в мин, АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС 120 уд в мин. Ритм сердца правильный. Область сердца не изменена, тоны ясные. Язык влажный, обычной окраски. Живот не увеличен, печень перкуторно у края реберной дуги. Пальпация живота безболезненная.

В неврологическом статусе: парезов и параличей нет. Зрачки симметричные, правильной формы, сужены. Девиации и тремора языка нет.

В лабораторных пробах: Hb – 160 г/л, лейкоциты  $6,7 \times 10^9$ ; Эр  $5,6 \times 10^{12}$ , СОЭ 12 мм/ч, тромбоциты  $203 \times 10^9$ , билирубин 25,7 мкмоль/л, мочевины 2,9 ммоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, титры кардиоспецифических ферментов в норме, АСТ 226 МЕ/л, АЛТ 118 МЕ/л.

На ЭКГ при поступлении – синусовая тахикардия, вертикальная позиция сердца,  $S_1 - Q_{III}, S$  до  $V_6$ , переходная зона в  $V_5 - V_6$ .



## ТЕМА НОМЕРА

На имя больного оформлен протокол медицинского освидетельствования для установления факта употребления алкоголя и состояния опьянения. В протоколе ответственным врачом больницы описано состояние больного и указано, что от больного исходит сильный запах алкоголя. У больного взята проба крови для определения содержания алкоголя, которая отправлена в токсикологическую лабораторию.

Больной с ДЗ: Артериальная гипертония. Абстинентный синдром. Псориаз. Госпитализирован в ОИТ. В ОИТ больной осмотрен неврологом – данных за острое неврологическое заболевание не получено. В ОИТ начата активная дезинтоксикационная терапия, однако – через 10 часов наблюдения уровень сознания у больного снизился и развилась кома. Больной был переведен на ИВЛ, однако через 8 часов, не приходя в сознание, скончался.

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

<b>Основное заболевание:</b>	<i>Алкогольная энцефалопатия. Абстинентный синдром (по клиническим данным).</i>
<b>Фоновое заболевание:</b>	<i>Хроническая алкогольная поливисцеропатия: хронический индуративный панкреатит; жировой гепатоз (масса печени 3700 г); алкогольная кардиомиопатия (масса сердца 460 г).</i>
<b>Осложнения:</b>	<i>Очагово-сливная пневмония в нижней доле правого легкого. Отек легких, отек головного мозга с дислокацией его ствола.</i>
<b>Сопутствующие заболевания:</b>	<i>Артериальная гипертония (клинически). Псориаз. (рисунки 6–9).</i>

Очевидно, что в представленном примере у больного с ХАИ и похмельным состоянием, несмотря на наличие характерных признаков алкогольной интоксикации (запах изо рта, высокие титры печеночных проб, факт употребления спиртного в день госпитализации) не было верифицировано острое отравление этанолом. Состояние было ошибочно расценено как абстинентный синдром, что и обусловило недостаточно активную дезинтоксикационную терапию и привело к назначению бензодиазепинов.

Для прогнозирования исхода острого отравления также принципиально важно не только оценить тяжесть всех проявлений алкогольной висцеропатии, но и определить сохранность личности и социальную

адаптированность больного. Наихудшим прогноз острого отравления этанолом будет у пациентов с алкогольной болезнью печени и печеночной недостаточностью, судорожным синдромом, алкогольной нейроэнцефалопатией, выраженным снижением массы тела и развитием гнойно-септических осложнений. Надежным лабораторно-диагностическим маркером острого отравления этанолом является стойкая гипогликемия. Уровень гликемии на догоспитальном этапе легко определить полосочным тестом или портативным глюкометром. У больных с острым отравлением этанолом также необходимо исключить отравление другими ПАВ (табл. 2).

Таблица 2

## ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ ПАВ

ПАВ Симптомы	Опиаты	Этанол	Барбитураты	Бензодиазепины
Зрачок	Миоз	Миоз	Миоз	Миоз
Уровень сознания	Угнетено, до комы	Возбуждено см. гнетено до комы	Сонливость; кома	Сонливость; кома
Кожа и слизистые	Блед., влаж., липкие	Гиперем. См. блед. С об. потом; гиперсал.	«Барбитур. ожог» – пузыри в м/давления	Потливость
Судороги	Конвульсии	Предвестники комы	Миорелаксация	Миорелаксация
ЧСС и пульс	Брадикардия нитев. пульс	Тахикардия	Не изменена	Не изменена
АД	Гипотония	Гипертония	Гипотония	Гипотония
Дыхание	Угнетено, апноэ	Тахигипопноэ	Угнетено	Угнетено
Отек легких	Возможен	Нет	Есть	Есть
Бронхорея	Нет	Нет	Нет	Нет
Температура	Понижена	Не изменена	Не изменена	Не изменена
Боль в животе	Нет	Нет	Нет	Нет
Диспепсия	Рвота	Тошнота, рвота	Тошнота, рвота	Тошнота, рвота
Эксикоз	Нет	Нет	Нет	Нет
Зрение	Не изменено	Диплопия	Нистагм	Нистагм

По данным исследования МИОЗ, ННПОСМП, 2002 г.





Основные задачи терапии больных с острым отравлением этанолом заключаются в:

- активной детоксикации (промывание желудка, инфузионная терапия, форсированный диурез, экстракорпоральная детоксикация). К абсолютным противопоказаниям экстракорпоральной детоксикации относятся острые гнойные заболевания (абсцессы, флегмоны и т.п.), наличие или возможность полостного или кишечного кровотечения, систолическое давление ниже 80 мм рт. ст., некупируемые геморрагические или гипокоагуляционные синдромы, острое нарушение мозгового кровообращения.
- введении антидота – налоксона.

Алкогольный абстинентный синдром в ОИТ развивается у 25% больных с ХАИ. В США в 2000 году по меньшей мере 226 000 больных были выписаны из клиник с диагнозом АС, алкогольный делирий или алкогольный психоз (Kozak L.J., Hall M.J., Owings M.F., 2002). По оценкам, эти больные, получившие стационарное лечение составляют 10–20% от почти 2 млн американцев, ежегодно переносящих АС.

Как правило, АС развивается после обрыва запоя. Для АС характерна слабость, потливость, головная боль, головокружение, сердцебиение, боли в области сердца, отсутствие аппетита, жажда, тошнота и рвота, метеоризм, диспепсия. Со стороны нейropsychических эквивалентов наблюдаются: ажитация, раздражительность, тревога, тремор рук, век, языка, активное влечение к алкоголю, беспокойный сон или бессонница, ночные страхи, идеи виновности и отношения, расстройства слуха и восприятия, нарушения зрения и тактильной чувствительности, суицидальные мысли. Могут развиваться судороги. Механизм развития АС в настоящее время практически установлен. В отличие от распространенного убеждения, что АС развивается в результате эндогенной интоксикации, его причиной является глубокое нарушение обмена нейромедиаторов в ЦНС. Известно, что алкоголь потенцирует или замещает влияние на мозг тормозных медиаторов, главным из которых является GABA. При перманентном употреблении алкоголя, который является тормозным ПАВ, секреция GABA или чувствительность GABA-рецепторов уменьшается – что и выражается в формировании толерантности к спиртному. Одновременно при ХАИ развивается ир-регуляция нейрорецепторов к эндогенным возбуждающим медиаторам, например – NMDA. При внезапном прекращении приема алкоголя и развитии АС влияние тормозных нейромедиаторов резко уменьшается и развивается повышенная возбудимость адренореактивных структур мозга, выражающаяся в тревоге, беспокойстве, раздражительности, треморе и при углублении состояния – в развитии судорог и делирия. Характерно, что каждый перенесенный АС является предиктором увеличения риска появления у больного навязчивой тяги к спиртному. Другими словами, каждый АС прогрессивно ухудшает общий прогноз алкогольной зависимости (Bayard M. et al., 2002). Тяжесть АС прямо зависит от длительности ХАИ, длительности запоя, количества и качества употребляемых спиртных напитков и частоты ранее перенесенных АС и детоксикаций от алкоголя.

Течение алкогольного АС может осложнить алкогольный делирий (delirium tremens), который также развивается в течение от 48 до 72 часов после последнего приема спиртного и обычно длится около 2–3 дней. В тяжелых случаях длительность делирия может достигать 2 недель. Летальность при алкогольном делирии составляет 1–5% (Kasser C., Geller A, Howell E. et al., 2004). Делирий и судороги чаще развиваются у больных со многими эпизодами детоксикации и АС в анамнезе, а также страдающих вирусным гепатитом С. В этих случаях риск развития делирия увеличен даже у больных без явных признаков мозговой дисфункции и неврологических расстройств (Verbanck P., 2002). Из соматических эквивалентов для делирия наиболее характерны: гипертермия, тахикардия, одышка, тремор, в тяжелых случаях переходящие в коллапс. Из психических симптомов – галлюцинации, дезориентация, нарушение концентрации внимания и спутанность сознания.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Тяжелое течение алкогольного АС, осложненного развитием судорожного синдрома и делирия иллюстрирует случай летального больного Б-ва, 59 лет. Больной был госпитализирован в стационар СМП в состоянии средней тяжести с ДЗ: Эпилепсия, в сопровождении жены. При поступлении предъявлял жалобы на слабость, боли в области сердца, тремор рук. Считает себя больным с утра сегодня, когда на фоне указанных жалоб впервые развился приступ судорог. Больной сознания не терял и в состоянии подробно воспроизвести эти события. Судороги прекратились самостоятельно, но в связи с выраженной слабостью была вызвана СМП. Ранее за медицинской помощью обращался только в связи с паховой грыжей – перенес грыжесечение. Со слов жены в последние 6 месяцев больной злоупотребляет алкоголем: ежедневно выпивает не менее 0,5 литра водки. Последний прием спиртного 3 дня назад.

При поступлении состояние средней тяжести, обусловленное возбуждением. Гиперемия лица, гипергидроз. Отеков нет. Уровень питания нормальный. Над легкими в перкуторный звук легочный, в нижних отделах – притуплен. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, выслушиваются диффузные сухие хрипы. ЧДД 17 в мин, АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 76 уд. в мин. Ритм сердца правильный. Область сердца не изменена, тоны приглушены. Язык обложен. Живот не увеличен, при пальпации безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

В неврологическом статусе без острой очаговой патологии. Определяется выраженный тремор рук, головы и языка.

На ЭКГ при поступлении – ритм синусовый, вертикальная позиция сердца,  $S_1 - Q_{III}, S$  до  $V_6$ , переходная зона в  $V_5 - V_6$ . При рентгенографии органов грудной клетки: эмфизема легких, пневмосклероз. Свежих инфилтративных изменений не обнаружено.

В лабораторных пробах: Hb – 104 г/л, лейкоциты  $5,3 \cdot 10^9$ ; Эр  $3,8 \cdot 10^{12}$ , СОЭ 10 мм/ч, тромбоциты  $410 \cdot 10^9$ , билирубин 17,3 мкмоль/л, мочевины 6,2 ммоль/л, глюкоза 7,9 ммоль/л, титры кардиоспе-



## ТЕМА НОМЕРА

цифических ферментов в норме, АСТ 86 МЕ/л, АЛТ 75 МЕ/л.

Больной с ДЗ: Абстинентный синдром на фоне хронической алкогольной энцефалопатии и поливисцеропатии, состояние после судорожного припадка, был госпитализирован в ОИТ. В ОИТ была начата терапия анаприлином, реланиумом, назначен форсированный диурез, антибиотики, тиамин, эмоксипин. На фоне лечения в течение 2 суток состояние боль-

ного было стабильным. Однако на 3-й день госпитализации у больного появилась дезориентация, развился делирий, увеличились титры мочевины крови до 16,7 ммоль/л. Больной был переведен ни ИВЛ. Несмотря на активное лечение и наблюдение психиатром-наркологом, в течение 7 дней состояние больного оставалось без динамики и на 11-е сутки госпитализации в ОИТ больной скончался, не приходя в сознание.

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

<b>Основное заболевание:</b>	<i>Алкогольная энцефалопатия</i>
<b>Фооновое заболевание:</b>	<i>Хроническая алкогольная интоксикация, поливисцеропатия: жировой гепатоз, алкогольная кардиомиопатия.</i>
<b>Осложнения:</b>	<i>Миогенная дилатация полостей сердца. Острое общее венозное полнокровие. Варикозное расширение вен нижней трети пищевода. Мелкоточечные кровоизлияния в слизистой оболочке кардиального отдела желудка (в просвете желудка 150 мл измененной крови). Двусторонняя мелкоочаговая пневмония в задненижних сегментах легких. Хроническая почечная недостаточность: мочевина крови 28,9 ммоль/л. Отек легких и головного мозга с дислокацией его ствола.</i>
<b>Сопутствующее заболевание:</b>	<i>Гиперплазия предстательной железы (рисунки 10–19 цветная вклейка)</i>

Хронические соматические и неврологические заболевания усиливают тяжесть АС. Спектр соматических заболеваний, диагностированных у больных АС в рамках хронической алкогольной поливисцеропатии, чрезвычайно широк (рис. 20).

Цирроз печени	49%
Артериальная гипертензия	45%
Панкреатит	8,5%
Мерцательная аритмия	4%
ИБС	4%
Язвенная болезнь	4%
Пневмония	4%
С-м Маллори-Вейсса	2%
* n = 147	

Рис. 20. Заболевания из группы алкогольной поливисцеропатии у больных с ХАИ, госпитализированных в ОИТ с алкогольным абстинентным синдромом (2005 г.)

Диагностика АС предполагает подтверждение факта синдрома отмены и определение тяжести состояния. В этой связи, выявление ХАИ и выяснение алкогольного анамнеза является ключевым моментом диагноза АС. При сборе алкогольного анамнеза необходимо выяснить длительность ХАИ, количество алкоголя в день, дату последнего приема алкоголя, ранее перенесенные АС и их характер, сопутствующие соматические и психические заболевания или токсикомании. Для этой цели в клинической практике применяются различные валидизированные опросники, типа теста AUDIT (Dawson D.A., Grant B.F., Stinson F.S., Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892–9304, USA. ddawson@mail.nih.gov, 2005). В диагноз необходимо также вынести все заболевания и синдромы, которые могут осложнить течение АС: нарушения ритма сердца, хроническую сердечную недостаточность, ИБС, гастродуоденальное кровотечение, инфекционное заболевание, АБП, травмы и заболевания ЦНС, пан-

креатит и сахарный диабет. Диагностика должна включать формирование прогноза течения АС.

Тяжесть АС в международной практике принято определять с применением шкалы «CIVA-AR», позволяющей полуколичественно оценить выраженность указанных выше симптомов абстиненции, а также состояние ряда физиологических параметров. Шкала «CIVA-AR», в баллах от 0 до 6 позволяет оценить гипертермию, диастолическое артериальное давление, частоту пульса и дыхания, выраженность тошноты и рвоты, тремор, головную боль, гиперемия лица, судороги, потоотделение, тактильные и зрительные нарушения, слуховые галлюцинации, общую ориентацию пациента во времени и пространстве, уровень тревожности и контактности, общее возбуждение, нарушения мышления. Согласно этой шкале принято при баллах 8–1 – диагностировать мягкий АС, не требующий госпитализации больного в стационар. При баллах более 15 диагностируют тяжелый АС и высокий риск развития делирия, что требует экстренной госпитализации больного. В контролируемых исследованиях была доказана высокая чувствительность и специфичность шкалы «CIVA-AR» при лечении и наблюдении за пациентами в алкогольной абстиненции (уровень доказательности «А»).

Госпитализации подлежат все больные с тяжелым АС. Однако пациенты, ранее переносившие тяжелый АС с судорогами или делирием, имеющие в анамнезе частые детоксикации от алкоголя, психические заболевания или соматические заболевания с полиорганной недостаточностью, беременные женщины и состоящие на учете социальных служб также нуждаются в госпитализации вне зависимости от тяжести АС.

Лабораторная диагностика АС предполагает клинический анализ крови, печеночные пробы, анализ мочи на ПАВ, определение содержания алкоголя в крови и мониторинг кислотно-щелочного состояния.

Наилучшим лечением АС является его активная профилактика, которая достигается путем своевременной детоксикации больного на этапе острой алкогольной интоксикации. По данным American Society

of Addiction Medicine детоксикация больных, злоупотребляющих алкоголем, преследует как минимум три цели:

- обеспечить безопасную отмену ПАВ;
- обеспечить контролируемое течение АС, позволяющее больному сохранить человеческое достоинство;
- подготовить больного к последующему лечению от алкогольной зависимости.

Лечение больных с АС включает фармакологическую терапию и активное наблюдение + уход. Единственными препаратами, применение которых для коррекции АС патогенетически обоснованно и доказано в клинических исследованиях являются бензодиазепины. Бензодиазепины стимулируют рецепторы к ГАВА и позволяют в известной степени компенсировать недостающие эффекты алкоголя как тормозного медиатора. Жестких рекомендаций по применению конкретного препарата из ряда бензодиазепинов нет. Выбор может определяться доступностью и ценой препарата. Препараты с коротким периодом полувыведения (оксазепам или лоразепам) более целесообразно применять у больных с выраженной сопутствующей полиорганной недостаточностью. Препараты с длительным периодом полувыведения (дiazepam, хлордiazепоксид) позволяют достичь стабильной терапевтической концентрации и лучше контролировать симптомы. При лечении АС важно избежать передозировки бензодиазепинов и развития чрезмерного угнетения сознания. В этом отношении безопасность препаратов убывает в направлении хлордiazепоксид – оксазепам – лоразепам – diazepam.

Основным принципом лечения АС является индивидуализированная симптом-модифицирующая терапия. Стремление уйти от стандартных схем лечения, во-первых, нацелено на уменьшение суммарного объема психоактивных препаратов; во-вторых, требует от персонала более внимательного мониторинга психических симптомов и жизненных функций больного (Daerpen J.B., Gache P., Landry U. et al., 2002). Показано также, что применение жестких стандартных схем терапии существенно удлиняет сроки лечения больных в ОИТ (Saitz R., Mayo-Smith M.F., Roberts M.S. et al., 1994). Однако необходимо признать, что применение симптом-модифицирующей лекарственной терапии АС требует более высокого уровня подготовки врачебного и сестринского персонала в ОИТ (Mayo-Smith M.F., 1997). Необходимость специальной подготовки этого нередко возникает при назначении больным с АС больших доз бензодиазепинов, например – до 2000 мг в сутки diazepam. На практике, персонал ОИТ нередко стремится избежать назначения таких больших доз бензодиазепинов, даже если это требует состояние больного и было предписано психиатром, что повсеместно приводит к недостаточно эффективному лечению, существенно ухудшает витальный и психо-неврологический прогноз АС и, кроме того, возрождает применение небезопасных методов лечения. К ним сегодня нужно отнести в/в инфузии этанола, применение препаратов ряда аминазина и механическую иммобилизацию пациента. Одной из альтернатив высоким до-

зам бензодиазепинов при АС является применение карбамазепина по схеме: 800 мг в первый день и далее – по 200 мг в сутки до 5 дня лечения (Malcolm R., Myrick H., Roberts J., 2002). Достоинством карбамазепина является его способность уменьшать тягу к алкоголю после стихания АС. По данным метаанализа, при лечении АС бензодиазепины вообще не имеют преимуществ перед антиконвульсантами (Ntais C. et al., 2005). В составе комбинированной терапии АС для лечения галлюциноза и возбуждения широко применяется галоперидол. Опасность применения галоперидола заключается в том, что он снижает судорожный порог.

Эффективность бензодиазепинов увеличивается при одновременном назначении селективных бета-блокаторов (Horwitz R.I., Gottlieb L.D., Kraus M.L., 1989) и клонидина (Mayo-Smith M.F., 1997). Безусловно, назначение бета-блокаторов должно быть рассмотрено при лечении АС у больных с ИБС.

На фоне лечения у больных АС необходимо контролировать водный баланс, кислотно-щелочное состояние и алиментарный дефицит. У больных с тяжелым АС вследствие рвоты и лихорадки нередко развивается дегидратация. В этих случаях показано внутривенное введение растворов электролитов. Однако назначение инфузионной терапии всем пациентам с АС недопустимо, поскольку, во многих случаях, напротив, развивается задержка жидкости. Также нецелесообразно рутинное назначение сульфата магния (Wilson A et al., 1984). Все больные с АС нуждаются во введении 100 мг тиаминa в сутки. Для предотвращения развития энцефалопатии Вернике важно, чтобы введение тиаминa предшествовало началу активной инфузионной терапии.

В ряде случаев АС развивается, если прекращение запоя происходит после экстренной госпитализации в стационар, по причине чего больной не имеет доступа к спиртному. Факторами, способствующими развитию делирия в ходе стационарного лечения, являются:

1. Возраст больных старше 40 лет, длительный алкогольный анамнез, высокая толерантность.
2. Алкогольный абстинентный синдром, расцениваемый как тяжелый или протекающий с большой представленностью неврологической патологии в его структуре.
3. Выявляющиеся в анамнезе черепно-мозговые травмы, особенно тяжелые, эпилептиформные припадки, указание на перенесенные ранее делириозные эпизоды.
4. Неадекватное применение методов интенсивной терапии.
5. Назначение в остром абстинентном периоде различных нейролептиков и их сочетаний, в том числе широкого антипсихотического действия.
6. Назначение в остром периоде тяжелого алкогольного абстинентного синдрома трициклических антидепрессантов и других препаратов, обладающих холинолитической активностью. В больнице СМП абстинентный синдром часто и тяжело протекает у лиц, только что перенесших экстренное хирургическое вмешательство.

По данным литературы, АС развивается, по меньшей мере, у 25% больных, перенесших экстрен-



## ТЕМА НОМЕРА

ную операцию, чаще всего – в связи с травмой. Традиционно таким пациентам в ОИТ с целью профилактики АС вводят этанол. Однако, этот метод профилактики АС не приводит к успеху почти в половине случаев и является эмпирическим, поскольку не существует метода оценки адекватности режима введения этанола, а метаболизм этанола подвержен большим индивидуальным различиям (Eggers V. et al., 2004). С точки зрения уменьшения периоперационных осложнений и летальности, больные подвергающиеся экстренному хирургическому вмешательству, должны пройти стандартизованное тестирование с определением риска развития АС. У больных с высоким риском АС хирургическое вмешательство, во всех случаях, когда это возможно, должно быть отложено на 7–10 дней, считая от последнего приема алкоголя (Chang P.H. et al., 2001).

Однако, даже и не осложненный делирием АС, всегда приводит к обострению внутренних заболеваний. У таких пациентов специфические симптомы могут манифестировать на фоне острого поражения или декомпенсации функции печени, поджелудочной железы, сердца и сосудов или – развития гнойно-септических осложнений. По разным данным, острый алкогольный гепатит или декомпенсация цирроза печени и печеночная недостаточность развивается у 30–68% больных с АС. Риск развития делирия при АС резко увеличивается у больных с тяжелым острым заболеванием – например, пневмонией, ежедневно употребляющих большие дозы алкоголя, а также – пациентов с нарушением функции печени и АБП. У таких больных выраженная интоксикация нередко ошибочно расценивается как тяжелый АС. С точки зрения тактики лечения, больные с тяжелым заболеванием внутренних органов требуют более внимательной оценки и своевременного лечения полиорганной недостаточности (Sander M. et al., 2006).

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР**

Трудности в диагностике алкогольного АС у больных с хронической алкогольной поливисцеропатией иллюстрирует случай летального исхода Т-ко, 59 лет. Больной был госпитализирован в стационар по направлению из районной поликлиники, куда обратился накануне с жалобами на повышение артериального давления, дрожь в теле, головную боль. С ДЗ: гипертонический криз, вертебро-базиллярная недостаточность был направлен на госпитализацию. При поступлении предъявлял жалобы на слабость, головную боль, головокружение, тремор рук и дрожь во всем теле. Считает себя больным в течение суток, когда

после прекращения запоя появились указанные жалобы. Больной в течение многих лет злоупотребляет алкоголем. Последний запой в течение 10 дней до настоящей госпитализации. В течение 10 лет отмечает периодическое повышение артериального давления. Для снижения давления принимает коринфар.

При поступлении состояние средней тяжести, обусловленное возбуждением. Умеренная гиперемия лица, гипергидроз. Отеков нет. Уровень питания нормальный. Над легкими перкуторный звук легочный, в нижних отделах – притуплен. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, выслушиваются диффузные сухие хрипы. ЧДД 24 в мин, АД 150/80 мм рт. ст., ЧСС 100 уд. в мин. Ритм сердца правильный. Область сердца не изменена, тоны приглушены. Язык обычной окраски и влажности. Живот увеличен в объеме, при пальпации безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

В неврологическом статусе без острой очаговой патологии. Определяется выраженный тремор рук, головы и языка.

На ЭКГ при поступлении – синусовая тахикардия 100 уд. в мин., отклонение ЭОС влево. При рентгенографии органов грудной клетки: эмфизема легких, пневмосклероз. Свежих инфильтративных изменений не обнаружено.

В лабораторных пробах: Hb – 127 г/л, лейкоциты  $3,7 \times 10^9$ ; Эр  $4,0 \times 10^{12}$ , СОЭ 10 мм/ч, тромбоциты  $110 \times 10^9$ , билирубин 15 мкмоль/л, мочевины 5,2 ммоль/л, глюкоза 8,5 ммоль/л, титры кардиоспецифических ферментов в норме, АСТ 113 МЕ/л, АЛТ 28 МЕ/л.

Больной с ДЗ: Абстинентный синдром на фоне хронической алкогольной поливисцеропатии госпитализирован в ОИТ. В ОИТ была начата терапия анаприлином, реланиумом, назначен форсированный диурез, антибиотики, тиамин, эмоксипин, проводилось динамическое наблюдение наркологом и неврологом. На фоне лечения в течение 3 суток состояние больного прогрессивно улучшалось, симптомы АС постепенно регрессировали. Однако на 4 сутки состояние больного резко ухудшилось, развилась дезориентация, заторможенность, увеличились титры билирубина и мочевины крови, появился асцит. В контрольных лабораторных пробах: Hb – 125 г/л, лейкоциты  $9,7 \times 10^9$ ; Эр  $3,5,0 \times 10^{12}$ , СОЭ 13 мм/ч, тромбоциты  $210 \times 10^9$ , билирубин 57 мкмоль/л, мочевины 14,2 ммоль/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, АСТ 383 МЕ/л, АЛТ 46 МЕ/л. Больной был переведен на ИВЛ. Однако, несмотря на активное лечение состояние больного оставалось без динамики, и больной скончался на приходе в сознание.

**ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ**

<b>Основное заболевание:</b>	<i>Алкогольная энцефалопатия. Алкогольный делирий (клинически).</i>
<b>Фоновое заболевание:</b>	<i>Хроническая алкогольная интоксикация, поливисцеропатия: мелкоузловой алкогольный цирроз печени; алкогольная кардиомиопатия, хронический индуративный панкреатит.</i>
<b>Осложнения:</b>	<i>Мелкоочаговая пневмония нижних долей легких. Отек легких и головного мозга с дислокацией его ствола.</i>
<b>Сопутствующее заболевание:</b>	<i>Диффузный пневмосклероз (рисунки 21 – 30 цветная вклейка).</i>



Несмотря на кажущуюся схожесть представленных клинических примеров летальных исходов при осложненном АС, они существенно различаются по тяжести алкогольной поливисцеропатии и степени полиорганной недостаточности. Во втором примере, у больного с ХАИ, перенесшего алкогольный АС к 5 суткам госпитализации произошло обострение алкогольного цирроза печени с развитием печеночной недостаточности и присоединением печеночной энцефалопатии, симптоматика которой принципиально отличалась от проявления АС (рис. 31).

У пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) острое отравление этанолом и АС необходимо дифференцировать с печеночной энцефалопатией (ПЭ). ПЭ представляет собой потенциально обратимое расстройство нервной и психической деятельности при любом из заболеваний печени, протекающем с недостаточностью печеночно-клеточной функции. В

большинстве случаев ПЭ осложняет течение терминальной стадии алкогольного цирроза печени или острого некротизирующего (фульминантного) гепатита. Установлено, что при поражении печени любой этиологии ПЭ может привести к развитию комы и стать непосредственной причиной смерти пациента. Как и при алкогольном абстинентном синдроме ведущим клиническим проявлением ПЭ является глубокое расстройство сознания, протекающее с интеллектуально-мнестическими и неврологическими нарушениями. К ранним признакам нарушений сознания при ПЭ относят уменьшение спонтанных движений, фиксированный взгляд, заторможенность, апатию. Для нарушения сознания при ПЭ в принципе характерна сонливость и инверсия нормального ритма сна и бодрствования. При этом, утяжеление состояния и переход сонливости в кому могут произойти в течение очень короткого времени.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ	АЛКОГОЛЬНЫЙ ДЕЛИРИЙ (синдром отмены)
<p>СОНЛИВОСТЬ, РАССТРОЙСТВА СНА, ИНВЕРСИЯ СНА, НЕВНЯТНАЯ РЕЧЬ, ДИСФАЗИЯ «ХЛОПАЮЩИЙ» ТРЕМОР <i>(выражен в покое и минимален при движениях)</i> НАРАСТАЮЩАЯ СПУТАННОСТЬ СОЗНАНИЯ ПОВЫШЕНИЕ МЫШЕЧНОГО ТОНУСА И ГЛУБОКИХ СУХОЖИЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ ПОВЫШЕНИЕ АППЕТИТА</p>	<p>ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ВНС ДВИГАТЕЛЬНОЕ И ПСИХИЧЕСКОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ БЕСОННИЦА ГАЛЛЮЦИНАЦИИ ТРЕМОР, ИСЧЕЗАЮЩИЙ В ПОКОЕ И НАРАСТАЮЩИЙ ПРИ ДВИЖЕНИИ АНОРЕКСИЯ</p>

Рис. 31. Дифференциальная диагностика осложненного АС и печеночной энцефалопатии

Дифференциальный диагноз у больных с ПЭ без цирроза печени необходимо проводить и с рядом заболеваний, также приводящих к внезапному и выраженному нарушению сознания (табл. 3).

Таблица 3

**ПРИЧИНЫ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ У БОЛЬНЫХ БЕЗ ПРИЗНАКОВ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ, ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ И АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА**

Заболевание	Характерные симптомы и анамнестические данные	Неотложная терапия
Гипогликемия	Гипотония, брадикардия, сахарный диабет или сахароснижающая терапия в анамнезе	Введение концентрированной глюкозы
Острое отравление диазепинами	Глубокое нарушение сознания, указание на психо-эмоциональные проблемы, попытки самоубийства	Введение флумазенила, поддерживающая терапия
Острое отравление парацетамолом	Указание на недавнее воспалительное заболевание, психо-эмоциональные проблемы, попытки самоубийства	Введение ацетил-цистеина, поддерживающая терапия
Острое отравление опиатами	Указание на наркоманию, симптомы опиатного опьянения	Введение налоксона, поддерживающая терапия
Энцефалопатия Вернике	Нистагм, двусторонний парез отводящих мышц, указания на голодание, алкоголизм в анамнезе	Введение тиамина
Внутричерепные патологические процессы (травма, инфаркт, аневризма, менингит, энцефалит)	Анамнестические указания, характерные симптомы, отсутствие эффекта от экстренной терапии комы	Поддерживающая терапия, экстренная госпитализация
Эндогенные интоксикации и гипоксические состояния (уремия, ОРДС, острые инфекционные заболевания)	Анамнестические указания, характерные симптомы, отсутствие эффекта от экстренной терапии комы	Поддерживающая терапия, экстренная госпитализация

Неалкогольную этиологию судорог необходимо исключить у больных с лихорадкой или ЧМТ и без убедительных данных о хронической алкогольной интоксикации в анамнезе. Кроме того, АС необходимо дифференцировать с тиреотоксикозом, отравлением холинолитиками, амфетамином или кокаином, инфекцией ЦНС, кровотечением, АС после употребления других психотропных препаратов угнетающего действия. Дифференциальный диагноз между неотложными состояниями, ассоциированными со злоупотреблением алкоголем и отравлением другими ПАВ в приемном отделении многопрофильного ста-

ционара или ОИТ часто не представляется возможным, поскольку отсутствует доступ к быстрому определению содержания алкоголя и других ПАВ. Однако, эту проблему легко решить применением современных тест-полосок, позволяющих полуколичественно оценить содержание алкоголя в крови по его содержанию в слюне, определить наличие наиболее распространенных ПАВ по их содержанию в моче. Применение тест-полосок позволяет в считанные минуты определить наличие ПАВ и обоснованно госпитализировать больного (рис. 32).

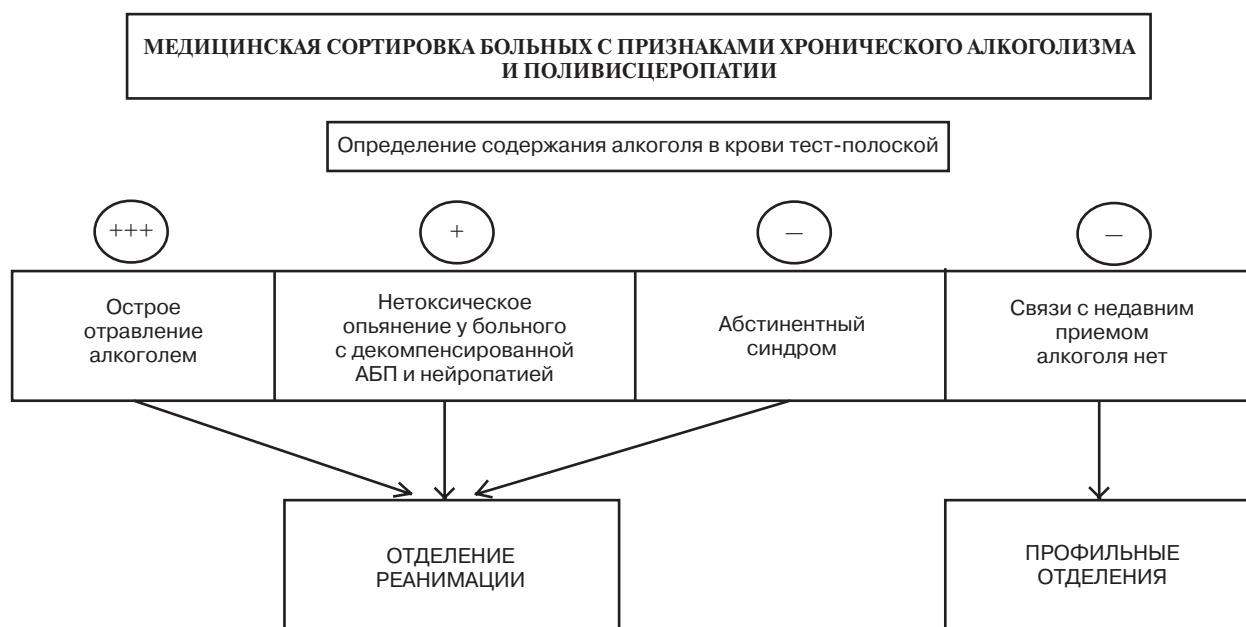


Рис. 32. Принципиальная схема медицинской сортировки больных с вероятным диагнозом ХАИ в зависимости от результатов экспресс-теста на содержание алкоголя в слюне

**Иллюстрации к статье**

**НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ (клинико-морфологическое исследование)**

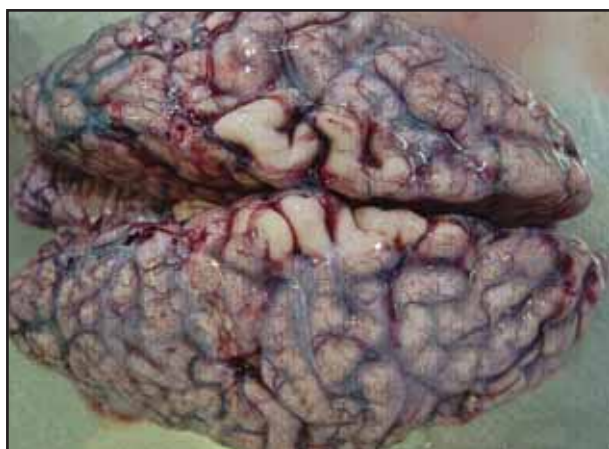


Рис. 6. Отек головного мозга

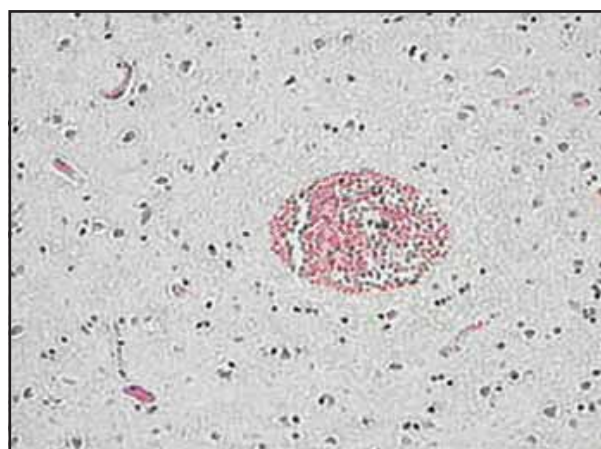


Рис. 7. Микропрепарат. Отек и полнокровие головного мозга (окраска гематоксилином и эозином, x 200)





Рис. 8. Хронический алкогольный гепатит с выраженным стеатозом печени

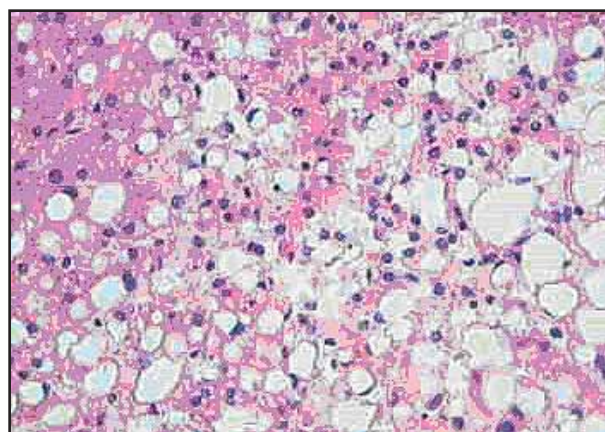


Рис. 10. Микропрепарат. Хронический алкогольный гепатит. Тельца Мэллори, жировая дистрофия гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином, х 200)

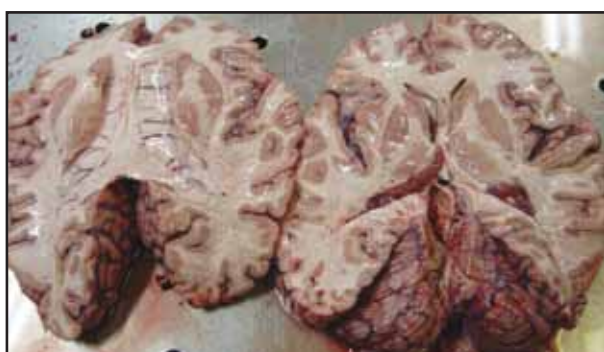


Рис. 11. Выраженный отек головного мозга

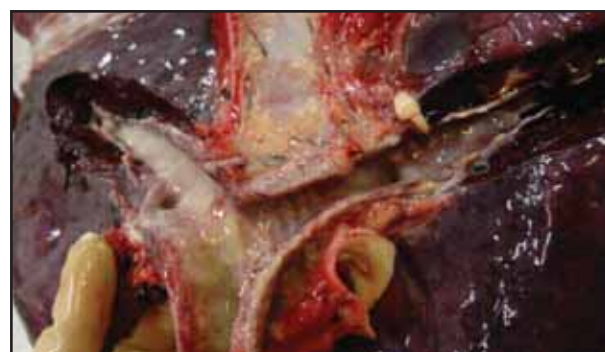


Рис. 12. Хронический обструктивный гнойный бронхит



Рис. 15. Хронический индуративный панкреатит



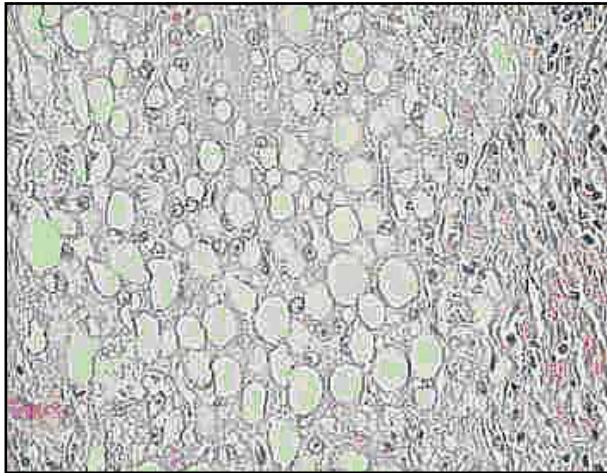
Рис. 16. Микропрепарат. Хронический индуративный панкреатит (окраска гематоксилином и эозином, х 200)



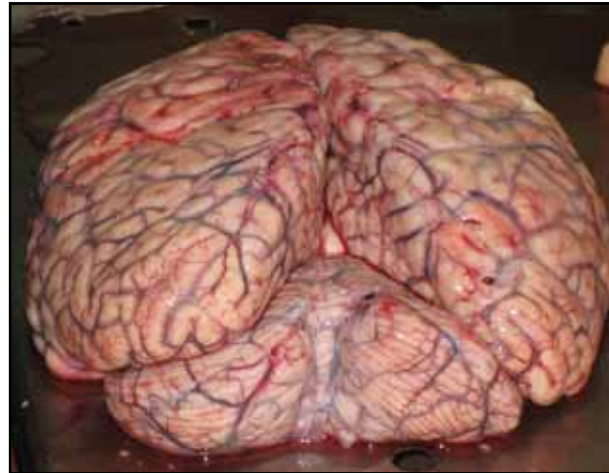
Рис. 17. Острые эрозии желудка



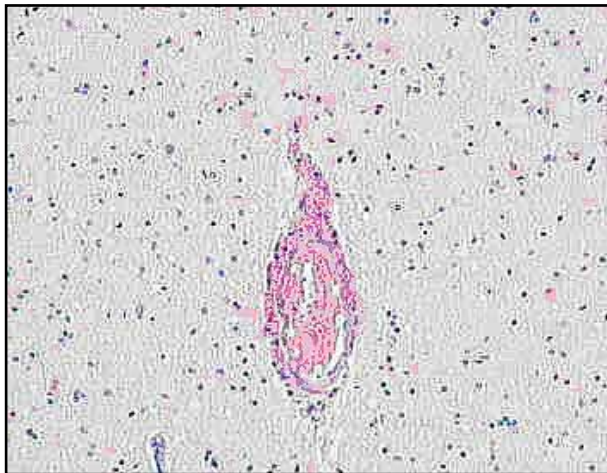
Рис. 18. Хронический алкогольный гепатит со стеатозом печени



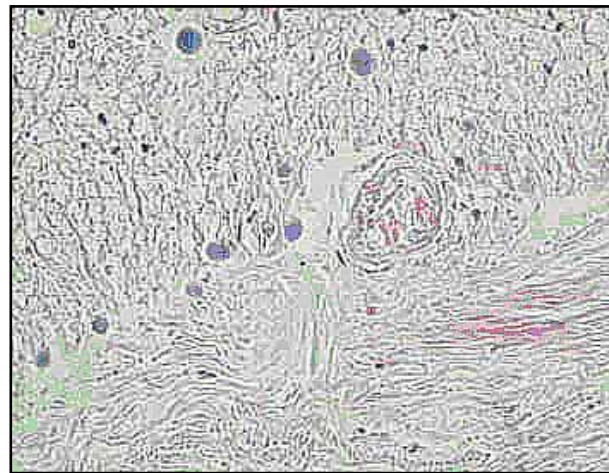
*Рис. 19.* Микропрепарат.  
Хронический гепатит с выраженным стеатозом печени  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)



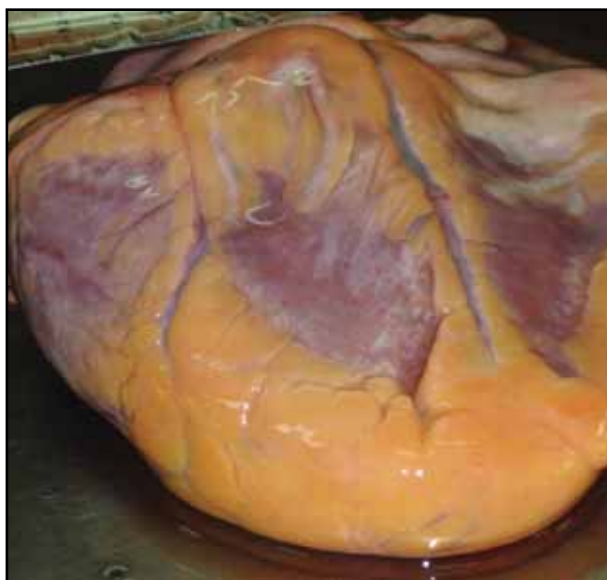
*Рисунок 21.* Отек головного мозга



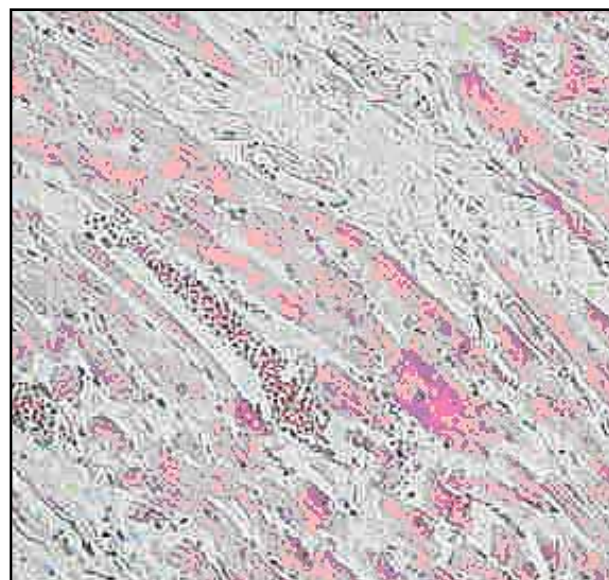
*Рис. 22.* Микропрепарат.  
Алкогольная энцефалопатия. Отек мозга  
и острое полнокровие  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)



*Рис. 23.* Микропрепарат.  
Алкогольная энцефалопатия.  
«Гематоксилиновые шары» в коре,  
склероз оболочек головного мозга  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)

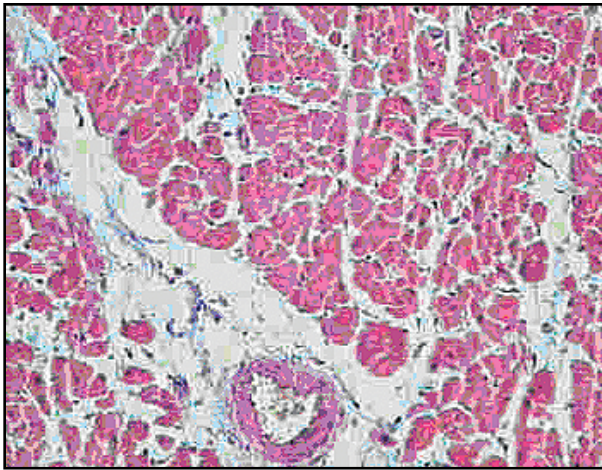


*Рис. 24.* Алкогольная кардиомиопатия

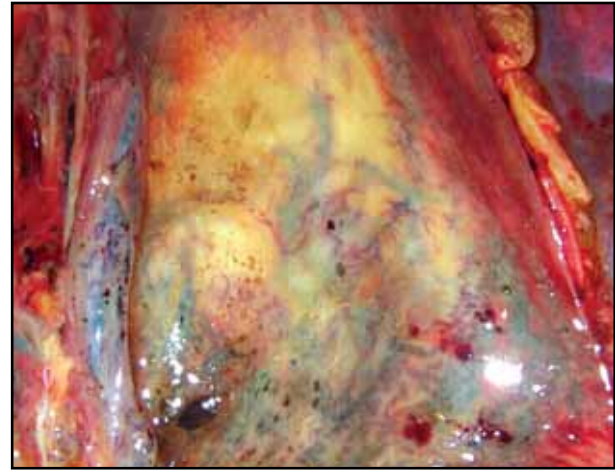


*Рис. 25.* Микропрепарат.  
Алкогольная кардиомиопатия  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)

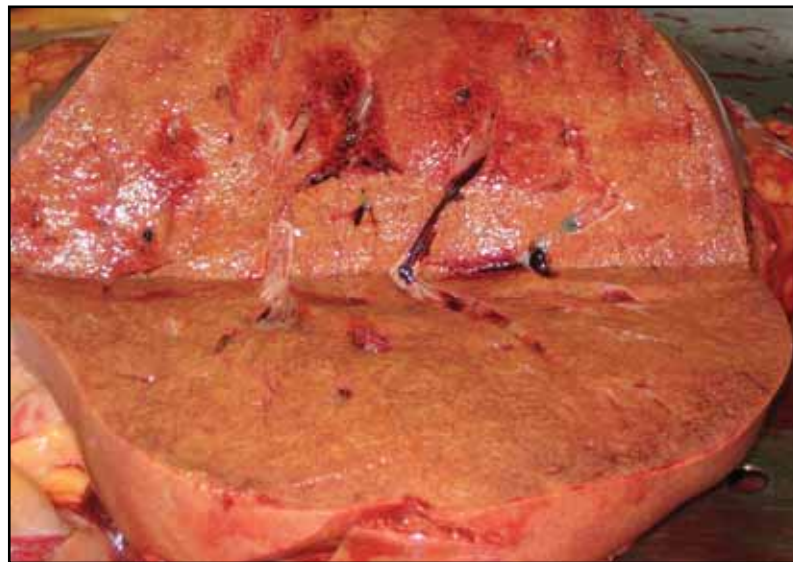




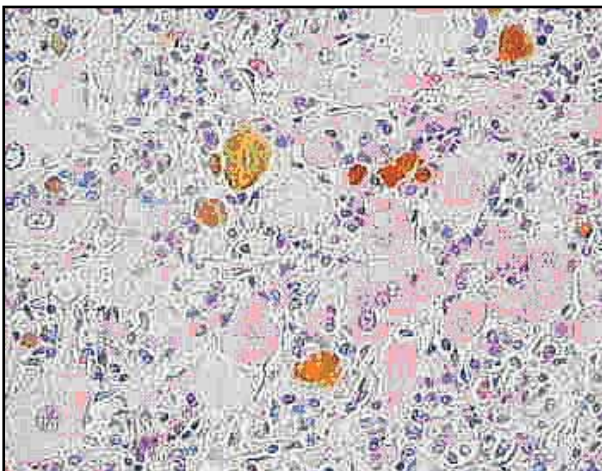
*Рис. 26.* Микропрепарат.  
Алкогольная кардиопатия. Липоматоз стромы миокарда,  
дистрофия кардиомиоцитов  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)



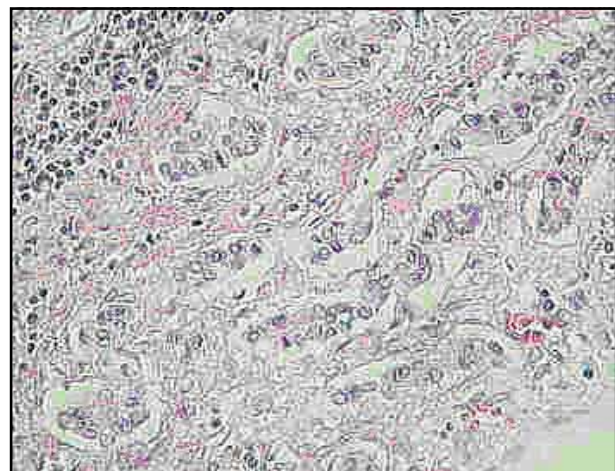
*Рис. 27.* Варикозно расширенные вены пищевода



*Рис. 28.* Алкогольный мелкоузловой цирроз печени



*Рис. 29.* Микропрепарат.  
Алкогольный цирроз печени. Холестаз  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)



*Рис. 30.* Микропрепарат.  
Алкогольный цирроз печени.  
Пролиферация желчных протоков в портальном тракте  
(окраска гематоксилином и эозином, х 200)





## АЛГОРИТМ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ\*



В.Г. Москвичев

к.м.н. В.Г. МОСКВИЧЕВ,  
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ,  
ННПОСМП

Актуальность изложения данной темы определяется участвующим числом случаев оказания неотложной медицинской помощи больным терапевтического профиля, находящимся в состоянии острой алкогольной интоксикации (алкогольное опьянение, алкогольное отравление).

В адаптированном для использования в России варианте МКБ-10 имеются два раздела, в которых отражена квалификационная оценка острой интоксикации ПАВ:

1. Токсикологическая – обозначающая отравления (с буквенным знаком «Т»).
2. Наркологическая – обозначающая опьянения (с буквенным знаком «F»), где F10 – Алкоголь (Этанол + токсические примеси: метиловый спирт, сивушные масла, ацетальдегид, сложные эфиры).

На наш взгляд, наркологическая (психиатрическая) квалификация интоксикаций (опьянений) ПАВ в МКБ-10 имеет более подробную систематизацию в разделе – «Психические и поведенческие расстройства», кодирующийся с помощью латинской буквы «F», имеющий довольно полный перечень существующих ПАВ.

Таким образом, выявлены два подхода в современной трактовке изучаемого явления:

- соматоневрологический или общепатологический (терапевтический, неврологический, токсикологический), в котором отравление рассматривается как интоксикация, наносящая вред всем органам и системам организма;
- психопатологический или ментальный (психиатрический, наркологический), где то же самое явление рассматривается уже как опьянение.

Однако в вопросах классификации можно выделить узкопрофессиональные или «ведомственные» разногласия. Например, по мнению ведущего токсиколога страны – академика Е.А. Лужникова, отравлением алкоголем следует считать только коматозные состояния, а все предыдущие степени алкогольной интоксикации относить к алкогольному опьянению. Тогда как в психиатрии и наркологии традиционно выделяют тяжелую степень алкогольного опьянения с проявлениями комы, и среднюю – с явлениями сопора, которую довольно трудно дифферен-

цировать с состоянием, которое ряд специалистов (реаниматологи, токсикологи и др.) классифицируют как «кома I».

Кроме того, отдельного рассмотрения требует вопрос о сочетанном алкогольном опьянении и тяжелых соматоневрологических состояниях. Так, в ряде регионов существует практика специализированного оказания медицинской помощи таким больным (например, «пьяная травма»). Хорошо известно, что при одном и том же содержании алкоголя в крови у различных людей (имеет значение пол, вес, возраст, наличие различных заболеваний и т.п.) может наступать или не наступать определенный токсический эффект алкоголя. В качестве дискуссионной точки зрения, состояния острой алкогольной интоксикации у больных неотложной соматической патологией, можно рассматривать как значительно отягощающее соматическое состояние, которое следует рассматривать как отравление алкоголем.

Алкогольное опьянение (острая интоксикация алкоголем) — развернутый синдром воздействия алкоголя на организм, своеобразное преходящее состояние, возникающее вслед за приемом алкоголя, которое сопровождается нарушениями или изменениями в физиологических, психологических или поведенческих функциях и реакциях. Избирательное токсическое действие алкоголя – наркотическое с выраженным седативным эффектом.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Алкоголь и его метаболиты — токсические вещества, действующие на ЦНС и весь организм в целом. Возникновение алкогольного опьянения свидетельствует о выраженном нарушении способности индивидуума контролировать свое поведение в обычных условиях, что может быть связано как с количеством принятого алкоголя, так и с индивидуальной чувствительностью к нему.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

- Простое алкогольное опьянение.
- Измененные формы простого алкогольного опьянения.
- Дисфорический вариант.
- Параноидный вариант.
- С гебефреническими чертами.
- С истерическими чертами.
- Патологическое опьянение (транзиторный психоз, купированием которого занимаются врачи-психиатры).

\* Данная публикация является первой из цикла статей, касающихся острой алкогольной патологии, с которой одновременно встречаются интернисты и психиатры. Следующими темами станут – алкогольный абстинентный синдром и алкогольные психозы (в частности алкогольный делирий).

- Эпилептоидная форма.
- Параноидная форма.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Алкогольное опьянение включает в себя патологические изменения в психической сфере и поведении, расстройства в системе вегетативно-сосудистой регуляции, двигательные нарушения, запах алкоголя изо рта и положительные химические реакции на этиловый спирт.

- Основной признак простого алкогольного опьянения — эйфория. Она обычно возникает после приема сравнительно небольших доз алкоголя и относительно непродолжительна: длится на протяжении первых 1–3 ч после приема спиртного. Часто эйфория недостаточно устойчива и легко сменяется дисфорическими вспышками. Для ее возникновения и поддержания необходимо сохранение благоприятного психологического окружения. Повышенная речевая и моторная активность, экспрессивность поведения, отвлекаемость, расторможенность и повышение самооценки служат основными признаками эйфории.
- Измененные формы простого алкогольного опьянения.
- Дисфорический вариант алкогольного опьянения возникает у больных алкоголизмом, а также при разного рода органической недостаточности головного мозга. Этот вариант характеризуется отсутствием эйфории, наличием с самого начала мрачного настроения с раздражительностью, гневливостью и конфликтностью, склонностью к агрессии. Дисфорический оттенок настроения возникает также при окончании состояния опьянения.
- Для параноидного варианта алкогольного опьянения характерны подозрительность, обидчивость, придирчивость, склонность истолковывать слова и поступки окружающих как стремление унижить, насмеяться, одержать верх над пациентом.
- Алкогольное опьянение с гебефреническими чертами проявляется дурашливостью, кривляниями, бессмысленным буйством.
- Алкогольное опьянение с истерическими чертами возникает при наличии аналогичной личностной предрасположенности и сопровождается театрализованным горестным аффектом, бурными сценами отчаяния, «сумасшествия», демонстративными суицидальными попытками.
- Главным признаком патологического опьянения считают относительно длительное помрачение сознания с расстройством ориентировки в месте, времени, ситуации, а иногда и в собственной личности. При этом отмечают внешнюю упорядоченность и целесообразность действий и поступков индивида, находящегося в состоянии опьянения, хотя по существу в его поведении отсутствует понятная мо-

тивировка и оно неадекватно реальности. Указанные расстройства, как правило, возникают неожиданно и сопровождаются резким изменением аффективной сферы с появлением ярости, страха, гнева, непровоцированной агрессии.

В зависимости от характера и выраженности клинических проявлений выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень алкогольного опьянения, а также алкогольную кому.

- Легкая степень алкогольного опьянения.
  - Незначительные изменения психической деятельности (например, замкнутость, замедленное реагирование, вспыльчивость, демонстративные реакции, попытки диссимуляции, эйфория, эмоциональная неустойчивость, затруднения при концентрации внимания, отвлекаемость и др.).
  - Усиление вегетативно-сосудистых реакций (гиперемия кожи и слизистых оболочек, инъекцированность склер, усиление потливости, тахикардия и др.).
  - Отдельные нарушения в двигательной сфере (возможны изменения походки, пошатывание при ходьбе с быстрыми поворотами, неустойчивость в сенсibiliзированной и простой позе Ромберга, неточность выполнения мелких движений и координаторных проб, горизонтальный нистагм при взгляде в сторону, положительная проба Ташена).
  - Запах алкоголя изо рта.
  - Положительные химические реакции на алкоголь (в средах организма – выдыхаемом воздухе, моче или крови).
- Алкогольное опьянение средней степени.
  - Выраженные изменения психической деятельности: поведение, сопровождающееся нарушением общественных норм, неправильная оценка ситуации, заторможенность, возбуждение с агрессивными или аутоагрессивными действиями и неадекватными высказываниями, эйфория, дисфория, нарушение последовательности изложения мыслей, фрагментарность высказываний, элементы персеверации, замедление и обеднение ассоциаций и др.
  - Вегетативно-сосудистые расстройства: гиперемия или побледнение кожных покровов и слизистых оболочек, тахикардия, учащение дыхания, колебание АД, усиленная потливость, слюнотечение, расширение зрачков, вялая их реакция на свет (фотореакция).
  - Двигательные и нервно-мышечные нарушения: выраженная дизартрия, неустойчивость в положении стоя и при ходьбе, отчетливые нарушения координации движений, снижение сухожильных рефлексов и болевой чувствительности, горизонтальный нистагм.
  - Резкий запах алкоголя изо рта.
  - Положительные химические пробы на этиловый спирт.



## ТЕМА НОМЕРА

- Тяжелая степень алкогольного опьянения.
- Тяжелые расстройства психической деятельности: нарушения ориентировки, резкая заторможенность, сонливость, низкая доступность контакту с окружающими лицами, непонимание смысла вопросов, отрывочные бессмысленные высказывания.
- Выраженные вегетативно-сосудистые нарушения: тахикардия, артериальная гипотония, дыхание хриплое из-за скопления слизи в полости рта и носоглотке, бледность кожи и слизистых оболочек, потливость, в ряде случаев непроизвольное мочеиспускание, слабая реакция зрачков на свет.
- Тяжелые двигательные и нервно-мышечные нарушения: неспособность самостоятельно стоять и выполнять целенаправленные действия, подавление сухожильных рефлексов, снижение корнеальных рефлексов, иногда спонтанный нистагм.
- Резкий запах алкоголя изо рта.
- Положительные химические пробы на этиловый спирт. В крови, как правило, обнаруживают свыше 3 град./оо (промилле или г/л) алкоголя.
- Алкогольная кома.
- Отсутствуют признаки психической деятельности (бессознательное состояние, отсутствие реакций на окружающее).
- Тяжелые нарушения вегетативной регуляции и деятельности сердечно-сосудистой системы (коллаптоидное состояние, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, расстройства дыхания).
- Тяжелые нервно-мышечные нарушения (резкое понижение мышечного тонуса, отсутствие болевых, роговичных, сухожильных рефлексов, в ряде случаев патологические рефлексы, гиперкинезы и др.).
- Резкий запах алкоголя.
- Концентрации алкоголя в крови свыше 3–4 град./оо.  
Следует помнить, что эффект алкоголя индивидуален и связан с толерантностью (при равных клинических проявлениях у алкоголиков доза может быть больше в 5 раз, чем у эпизодических потребителей), состоянием здоровья (сопутствующими заболеваниями), эмоциональным фоном и многими другими причинами, что делает деление интоксикации на стадии, исходя из содержания алкоголя в крови, довольно условным. Устоявшимся критерием определения степени тяжести интоксикации этанолом считается стандартизованный уровень содержания его в плазме крови.  
Возможные осложнения:
  - вторичная кома, часто необратимая (отек и гипоксия головного мозга, энцефалопатия, судороги);
  - нарушения внешнего дыхания (обтурационно-аспирационные причины — западение языка и гипофарингеальная обструкция), сочетающиеся со слюнотечением, икотой и рвотой, сердечными

- аритмиями, и центральное угнетение дыхания, характерное для глубокой комы;
- гипотензия, гипертензия (следствие гипертонического криза, инсульта, острой энцефалопатии, судорог, возбуждения с тошнотой и рвотой);
- гипогликемия (блокируется глюконеогенез);
- алкогольный кетоацидоз;
- острая печеночная недостаточность;
- гипотермия.

Развивающиеся патологические состояния на фоне острого отравления алкоголем определяют (в большей степени повторяя их) наиболее частые причины смерти:

- остановка дыхания и(или) острая сердечно-сосудистая недостаточность вследствие отека мозга, субарахноидального кровоизлияния, энцефалопатии;
- западение языка и обструкция дыхательных путей (аспирация рвотных масс, асфиксия);
- коллапсы: ранние — вследствие депримирующего действия этанола, поздние — обусловленные миокардиодистрофией, кардиомиопатией, нарушениями ритма сердца;
- токсическая гепатопатия;
- гипогликемия, алкогольный кетоацидоз;
- переохлаждение.

Смертельное отравление (выше 5–7 град./оо).  
Смерть наступает от остановки дыхания, в большинстве случаев при уровне этанола в плазме крови 4 град./оо (с колебаниями 2,6–15 град./оо).

Группу риска составляют больные, принимающие определенные группы лекарственных препаратов для лечения хронических заболеваний:

- сердечные гликозиды (опасность нарушений ритма сердца);
- тетурам, метронидазол, гризеофульвин, цефалоспорины, хлорпропамид (алкоголь-тетурамовые реакции);
- маннинил,  $\beta$ -адреноблокаторы (резкая и длительная гипогликемия и гипогликемическая кома);
- противотуберкулезные препараты из группы изоникотиновой кислоты (судороги, поражения печени);
- психотропные средства (угнетение ЦНС) и др.

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику проводят с интоксикациями другими психоактивными веществами, в том числе наркотическими, а также измененными и патологическими формами алкогольного опьянения.

#### ДИАГНОСТИКА

Следует, если это возможно, выяснить:

- Были ли у больного в анамнезе травмы головы?
- Страдает ли пациент хроническими нервно-психическими заболеваниями?
- Отмечалось ли употребление ЛС (каких именно)?

- Принимал ли больной алкогольные напитки и если да, то когда, какие именно, в каком количестве, с какой целью?

### ОСМОТР

Необходимо любой осмотр пациентов, находящихся в алкогольном опьянении, начинать с тщательного осмотра головы (для исключения ЧМТ).

При травмах и заболеваниях, сопровождающихся тяжелым, бессознательным состоянием больного, затрудняющим выявление клинических признаков интоксикации, основой для заключения об алкогольном опьянении служат следующие признаки:

- Результаты определения концентрации алкоголя в крови.
- Выявленные в процессе динамического наблюдения и описанные в медицинской карте стационарного больного симптомы.
- Контроль АД и пульса, температуры тела (измеряют в подмышечной впадине). Снижение температуры тела прогностически неблагоприятно.
- Диагностику ускоряют проведение иммунохроматографического теста на наличие алкоголя в слюне, применение специальных индикаторов для определения алкоголя в выдыхаемом воздухе (ППС-1 и АГ-1200), а в их отсутствие рутинная реакция Рапопорта, индикаторные трубки «Алко-тест», «Контроль трезвости» (модификация трубки Мохова-Шинкаренко) и др.

### ЛЕЧЕНИЕ

При легкой степени алкогольного опьянения лечения не требуется. Необходимость лечения и госпитализации при средней степени алкогольного опьянения зависит от показателей сердечно-сосудистой деятельности и дыхания. Тяжелая степень опьянения или алкогольная кома служат абсолютным показанием для оказания неотложной медицинской помощи.

На этапе оказания неотложной помощи при остром отравлении алкоголем необходимы:

- обеспечение и контроль проходимости дыхательных путей и адекватная вентиляция легких (при отсутствии глоточных рефлексов — интубация трахеи и ИВЛ),
- эвакуация слизи из ротовой полости и глотки,
- при гипофарингеальной обструкции надо ввести воздуховод, надев на шею жесткий защитный воротник;
- назначение 100% кислорода через маску (12 л/мин) или носовой катетер (6 л/мин);
- профилактика рвоты (10 мг церукала или 4 мг ондансетрона в/в), гиперсаливации, бронхореи (1 мг атропина сульфата в/в).

При коме с угнетением функции внешнего дыхания и гиповентиляцией:

- интубация перевод на ИВЛ;
- глюкоза, 400 мл 5% р-ра или 20 мл 40% р-ра в/в;

- тиамин (витамин В1) 100 мг – 2 мл 5% р-ра струйно медленно;
- налоксон 0,4 мг (1 ампула) в/в медленно дробно. Налоксон и глюкоза оказывают свое пробуждающее действие обычно только при первичной алкогольной коме. Действие налоксона продолжается 30–80 мин, что может потребовать поддерживающего введения препарата (0,2–0,4 мг/ч).

В случае отсутствия иных средств (см. выше) возможно назначение дыхательных аналептиков:

- бемеград 10–20 мл 0,5% р-ра в/в (особо показан при сочетанном отравлении с барбитуратами);
- кордиамин 2–5 мл 25% р-ра в/в;
- кофеин-бензоат натрия 2 мл 10% р-ра подкожно. Необходим контроль и поддержание сердечной деятельности.

При гипотензии предпочтительно вливание 400 мл реополиглюкина. При алкогольной коме с целью увеличения скорости утилизации этанола и ацетальдегида, вводят метадоксил 600 мг (10 мл) в/в капельно или мексидол 6 мл 5% р-ра (возможно болюсное введение в течение 5–7 мин) на 5% р-ре глюкозы или 0,9% р-ре натрия хлорида.

Значительно снижает токсическое действие алкоголя интраназальное введение 1% р-ра семакса (по 3 капли в каждый носовой ход), а под язык 1 г глицина (10 таблеток по 0,1 мг), особенно при среднетяжелых и тяжелых отравлениях.

Промывание желудка теплой водой проводят до чистых вод через желудочный зонд и вводят энтеросорбент (активированный уголь из расчета 1–2 мг/кг массы тела).

При среднетяжелой и тяжелой степени отравления, в стационаре проводят мероприятия по стабилизации состояния больного, удаляют невсосавшийся алкоголь. Всосавшийся яд удаляют с помощью гемодилюции и форсированного диуреза. В отдельных случаях показаны экстракорпоральные методы детоксикации (гемосорбция, плазмаферез).

### ПРОГНОЗ

При средней степени тяжести отравления прогноз благоприятный, при развитии комы возможны формирование энцефалопатии Гайе–Вернике, смертельные исходы. Вероятность смертельного исхода повышается не только с утяжелением интоксикации, но и при сочетанном употреблении наркотически действующих средств (седативные, стимуляторы, галлюциногены).

Необходимо избегать назначения, каких-либо психотропных препаратов, поскольку все эти средства потенцируют действие друг друга и могут усугублять клиническую картину, вызывая выраженную седацию.

Кроме того, необходимо помнить, что больной алкоголизмом может быть невосприимчив к ожидаемому действию анальгетиков и наркоза, что требует их повышенных доз.

## ПРОБЛЕМА ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЙОДДЕФИЦИТНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Л.А. Алексанян

Тирошкола – представляет собой структурное подразделение многопрофильного лечебно-профилактического учреждения амбулаторно-стационарного типа, функциональная уникальность которого обусловлена сочетанием медицинской и обучающей деятельности для пациентов. С одной стороны, пациенты тирошкол приобретают прочные знания, умения и навыки самоконтроля клинических проявлений йоддефицитных заболеваний. С другой стороны наблюдение пациентов тирошколы, осуществляемое в рамках медицинской деятельности этих формирований, позволяет повысить эффективность лечения за счет более тщательной и своевременной его корректировки.

По данным ВОЗ до настоящего времени более чем для 1,5 миллиардов жителей Земли существует повышенный риск недостаточного потребления йода, у 655 миллионов человек имеется эндемический зоб, а у 43 миллионов – выраженная умственная отсталость в результате йодной недостаточности (1, 6, 12).

Большое медико-социальное значение йоддефицитных заболеваний для России обусловлено тем, что дефицит йода наблюдается практически на всей ее территории и грозит потерей интеллектуального, образовательного и профессионального потенциала нации (И. И. Дедов и др., 1999; А.К. Мышкина и др., 1991; А.Н. Назаров и др., 1994; Г.А. Герасимов и др., 1997; С.И. Малявская и др., 1997; И.В. Осокина, В.Т. Манчук, 1999).

В РФ с 1997 года принята Концепция сохранения и укрепления здоровья населения методами и средствами гигиенического обучения и воспитания. На первое место выходят образовательные программы для пациентов, оптимальной формой которых являются школы по различным заболеваниям (А.С. Белевский, А.Л. Верткин, 2000).

В последние годы появились отдельные сообщения об организации школ для пациентов с заболеваниями ЩЖ (М.А. Куница с соавт., 2001; Э.Г. Гаспарян с соавт., 2001; Ю. В. Нелаева с соавт., 2002;), благодаря которым увеличилось число больных, находящихся под динамическим наблюдением и эффективно контролирующим свое состояние. Однако концепция обучающих технологий находится пока еще в стадии формирования.

Нами проведено исследование, основной целью которого выступала комплексная оценка эффективности деятельности тирошколы как медицинского учебного заведения для пациентов.

Врач Н.С. КАСАТКИНА, д.м.н. И.В. ДУХАНИНА,  
к.м.н. С.Х. БЕРХАМОВА, к.м.н. Х.М. ТОРШХОЕВА,  
профессор Л.А. АЛЕКСАНИЯН,  
ГОУ ВПО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет Федерального агентства  
по здравоохранению и социальному развитию»

За период с 2003 по 2005 год в тирошколу было направлено 2320 пациентов. В исследование вошли 1770 человек, в том числе 410 пациентов с гипотиреозом и 1360 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) без нарушения функции. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие подтвержденного гипотиреоза или узловых образований ЩЖ без нарушения функции.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология в стадии обострения или декомпенсации, лечение которой на момент исследования является приоритетной задачей. Всем пациентам было предложено обучение в тирошколе. Обучение прошли 200 пациентов с гипотиреозом и 710 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, составившие соответственно I и II группы.

Соответственно, 210 пациентов с гипотиреозом и 650 пациентов с узловыми образованиями ЩЖ, не прошедшие обучение, составили контрольные группы I-K и II-K диспансерного наблюдения в поликлинике. Динамика состояния больных с гипотиреозом оценивалась через 3, 6 и 12 месяцев, больных с узловыми образованиями ЩЖ – через 6 и 12 месяцев. Для оценки клинической эффективности деятельности тирошколы использовались: клинический осмотр пациентов; ультразвуковое исследование щитовидной железы; радиоизотопное сканирование щитовидной железы; тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узловых образований щитовидной железы и цитологическое исследование биоптата; гистологическое исследование ткани щитовидной железы, полученной операционным путем; оценка гормонального статуса больных.

Для обучения пациентов знаниям, умениям и навыкам (ЗУН) самоконтроля клинических проявлений йоддефицитных заболеваний нами была разработана медико-социальная образовательная программа «Профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний», включающая четыре обучающие темы и тестовое задание для контроля приобретенных пациентами знаний:

- 1. Тема** «Распространенность йоддефицитных заболеваний среди населения и факторы, обуславливающие распространенность»;
- 2. Тема** «Клинические проявления йоддефицитных заболеваний»;
- 3. Тема** «Медико-социальные последствия йоддефицитных заболеваний среди населения»;



4. **Тема** «Знакомство с мероприятиями по профилактике и лечению йоддефицитных заболеваний»;

5. **Тестовый контроль** уровня знаний пациентов тирошколы по проблеме йоддефицитных заболеваний. Для реализации образовательной программы нами разработан план обучения:

1–3 дни обучения – 3 семинарских занятия;

4 день обучения – консультативный день врача-эндокринолога;

5 день обучения – итоговое занятие в виде компьютерного тестирования приобретенных пациентами знаний.

**Оснащение:** лекционный материал по 4 тематикам, изложенный на электронном носителе; 10 игровых ситуационных задач для пациентов, изложенных вместе с ключами-ответами на электронном носителе.

Клиническая эффективность лечебно-диагностических мероприятий у больных гипотиреозом (табл. 1).

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ С ГИПОТИРЕОЗОМ ПО ГРУППАМ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Наименование показателя	3 месяца					6 месяцев					12 месяцев				
	I		I-K			I		I-K			I		I-K		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
Общее число больных	200	100	210	100	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$	200	100	210	100	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$	200	100	210	100	$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$
Достигнута компенсация заболевания	160	80,0*	100	47,6*	4,6	180	90,0*	110	52,4*	5,2	190	95,0*	100	47,6*	6,4
Не достигнута компенсация заболевания	40	20,0	40	19,9		20	10,0	80	38,1		10	5,0	60	28,6	

\* Статистически достоверно.

Из 200 пациентов, наблюдавшихся в 1 группе, компенсация заболевания была достигнута: через 3 месяца от начала лечения – у 160 больных (80,0%); через 6 месяцев – у 180 больных (90,0%); через 12 месяцев – у 190 больных (95,0%).

Из 210 пациентов 1-К группы, находившихся на диспансерном наблюдении в поликлинике, компенсация заболевания была достигнута: через 3 месяца от начала лечения – у 100 больных (47,6%); через 6 месяцев – у 110 больных (52,4%); через 12 месяцев – у 100 больных (47,6%). Все выявленные различия статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Итак, клиническая эффективность лечебно-диагностических мероприятий у больных с гипотиреозом, прошедших обучение в тирошколе, – 95,0%; в I-A группе диспансерного наблюдения в поликлинике – 47,6% (достоверность различий равна 6,0).

На оперативное лечение узловых образований ЩЖ было направлено 370 больных: 190 пациентов 2 группы и 180 пациентов 2-К группы. Однако выполненное хирургическое лечение только 190 (100,0% от числа направленных на хирургическое лечение) пациентам 2 группы и 160 больным 2-К группы (88,9% от числа направленных).

Через 3, 6, 12 месяцев после операции у всех 190 (100,0%) прооперированных больных 2 группы отмечено отсутствие прогрессирования заболевания.

Через 3 месяца у 160 прооперированных больных 2-К группы констатировано отсутствие прогрессирования заболевания.

Через 6 месяцев после операции у 10 прооперированных пациентов 2-К группы (6,3%) отмечен рост тиреоидного остатка.

Через 12 месяцев после операции у 70 пациентов 2-К группы отмечено прогрессирование заболевания (43,8%) (достоверность различий равна 15,3). Из них у 40 больных (25,0%) выявлен рост тиреоидного остатка при УЗИ (достоверность различий равна 20,6). У 30 пациентов (18,8%) отмечен рецидив узлов ЩЖ (достоверность различий равна 22,2). Полученные различия статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Консервативная терапия узловых образований ЩЖ назначена 110 (15,5%) пациентам 2 группы и 40 (6,2%) – 2-К группы.

Через 6 месяцев консервативной терапии у 10 пациентов 2 группы (9,1%) достигнуто уменьшение размеров узлов ЩЖ; у 40 (36,4% от числа больных, которым была назначена консервативная терапия) – достигнута нормализация объема щитовидной железы; у 60 (54,5%) констатировано отсутствие прогрессирования заболевания.

Через 12 месяцев консервативной терапии у 80 пациентов 2 группы (72,7%) констатировано отсутствие прогрессирования заболевания, а у 30 пациентов выявлена отрицательная динамика заболевания в виде увеличения объема ЩЖ. У 10 больных 2-К группы (25,0% от числа пациентов, которым была назначена консервативная терапия) отмечен рецидив узлов ЩЖ, а у 30 диагностировано увеличение объема ЩЖ (75,0%) (достоверность различий равна 16,3).

Итак, клиническая эффективность хирургического лечения пациентов тирошколы составила 100%, а пациентов диспансерной группы поликлиники – 56,2% по отношению к числу прооперированных, то есть в 1,8 раза ниже, чем во II группе. Достоверность различий равна 11,8. Выявленные различия статистически значимые ( $p < 0,01$ ).

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ  
У БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ГРУППАМ ИССЛЕДОВАНИЯ**

	Первичное обращение				3 месяца				6 мес.				12 мес.					
	Абс	II	%	Абс	II-К	%	Абс	II	%	Абс	II	%	Абс	II	%	Абс	II-К	%
Общее число пациентов	710		100,0	650		100,0	710		100,0	650		100,0	710		100,0	650		100,0
Клиническая эффективность консервативной терапии:																		
– число больных	110		15,5	40		6,2				110		15,5	40		6,2	110		15,5
– достигнуто уменьшение размеров узлов	-		-	-		-				10		1,4*	-		-	-		-
– достигнута нормализация объема ЩЖ	-		-	-		-				40		5,6*	-		-	-		-
– констатировано отсутствие прогрессирования заболевания	-		-	-		-				60		8,5*	-		-	80		12,3*
– рецидив узлов ЩЖ	-		-	-		-				-		-	-		-			10
Клиническая эффективность хирургического лечения узлов образований ЩЖ:																		
– число больных	190		26,7	160		24,6	190		26,7	160		24,6	190		26,7	160		24,6
– число случаев роста тиреоидного остатка													10		1,5			40
– число случаев рецидива узлов ЩЖ																		30
– констатировано отсутствие прогрессирования заболевания							190		26,7	160		24,6	190		26,7*	150		23,1*
										190		26,7*	90		13,8*			

\* Выявленные различия статистически значимые  $p < 0,01$ .

Таким образом, клиническая эффективность лечебно-диагностических мероприятий тиреологов в

целом выше клинической эффективности диспансерного наблюдения в поликлинике.

**КАФЕДРА  
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ  
ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ГОУ ВПО  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

*осуществляет подготовку специалистов по следующим программам:*

1. Тематическое усовершенствование (ТУ) «Клиническая фармакология»
2. ТУ «Фармакотерапия неотложных состояний на догоспитальном этапе»
3. ТУ «Фармакотерапия неотложных состояний с основами клинической фармакологии»
4. Цикл профессиональной переподготовки «Клиническая фармакология»
5. Сертификационный цикл по клинической фармакологии
6. ТУ «Основы доказательности и внедрение в практику результатов клинических исследований»
7. Ординатура
8. Аспирантура

**Тел. для справок:**

(495) 611-0560, (495) 611-2297 – факс  
(495) 960-3665

**По электронной почте**

kafedra@rol.ru; kafedra2@dubki.ru  
kafedrakf@mail.ru

## КТО БОЛЬШЕ СТРАДАЕТ ПРИ МИГРЕНИ: МУЖЧИНЫ ИЛИ ЖЕНЩИНЫ?



А.Б. Данилов

Одним из видов головной боли, при котором имеются четкие различия в распространенности между мужчинами и женщинами, является мигрень. Женщины в 2–3 раза чаще, чем мужчины (18% женщин и 6% мужчин), время от времени испытывают

атаки мигрени (Waters W.E., O' Connor P.J., 1971).

Действительно, (в популяции) женщины чаще жалуются на головные боли (ГБ), длительность приступов и количество эпизодов ГБ у них выше по сравнению с мужчинами по данным большинства исследователей, изучавших эти вопросы (Celentano D.D., Linet M.S. 1990; Fishman P., Black L., 1999; Honkasalo M.L. et al., 1993). Исходя из клинических данных напрашивается вывод о том, что женщины страдают от головных болей в большей степени, чем мужчины. Также известно, что женщины чаще обращаются к врачу по поводу своих ГБ. Однако не ясно: различаются ли в степени страдания мужчины и женщины в подгруппе (мигренозников) обращающихся к врачу. Существует точка зрения, что женщины более склонны обращаться к врачу, даже при не выраженных (легких) клинических проявлениях, в силу свойственной женщинам большей озабоченности своим здоровьем (ходят к врачу «по поводу и без повода»). Мужчины же обращаются к врачу только при выраженных клинических проявлениях, «когда уже совсем плохо» (Bush F.M., Harkins S.W. 1993). По данным других исследователей (в соответствии с другой точкой зрения) клиническое течение мигрени среди пациентов, обращающихся к врачу, более тяжелое у женщин (Unruh A.M., 1999). По-видимому, оценка степени страдания больного, тяжести заболевания только с помощью клинических критериев является недостаточной. Вопреки распространенному мнению пациент ищет помощи (обращается к врачу) не (только) тогда, когда он «наиболее болен» (когда клинические проявления максимально выражены), а когда «болезнь» вмешивается в его жизнь (трудности в самообслуживании, в семейной, профессиональной, социальной деятельности и т.д.), т.е. при определенной степени социальной дезадаптации. В этом отношении объективным показателем, отражающим степень страдания пациента в связи с болезнью, может быть (изменение) качества жизни (КЖ). Этот показатель позволяет объективно (количественно) оценить влияние болезни на жизнь пациента при различном наборе (соотношении) клинических проявлений (интенсивность ГБ, частота, длительность приступов, наличие сопровождающих ГБ симптомов и т.д.). Исследований, где бы сравнивалось КЖ мужчин и женщин при мигрени, пока мало. И вообще нет работ, где бы изучалось: какие аспекты КЖ в большей степени затронуты при мигрени у мужчин, а какие у женщин.

к.м.н. А.Б. ДАНИЛОВ,  
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,  
кафедра нервных болезней ФППОВ

Кроме того, аффективное состояние пациента (уровень тревоги, депрессии) может оказывать существенное влияние на субъективную оценку тяжести своего состояния (страдания) пациентом и готовность обращаться к врачу. Очевидно, что при сравнении клинических характеристик и КЖ мужчин и женщин необходимо учитывать и состояние аффективной сферы.

Что заставляет обращаться к врачу женщин, и какие причины приводят к врачу мужчин страдающих мигренью? Что характеризует обращающихся к врачу женщин, и чем отличаются от женщин пришедшие за помощью к врачу мужчины? Различаются ли в степени страдания мужчины и женщины (самостоятельно, активно), обратившиеся к врачу по поводу мигрени? Для ответа на эти вопросы мы провели сопоставление мужчин и женщин с мигренью без ауры (Мба) по ряду основных клинико-психофизиологических параметров.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 110 пациентов (86 женщин и 24 мужчины), самостоятельно обратившихся в (частную, платную) специализированную неврологическую клинику г. Москвы с основной жалобой на ГБ в период с 1 сентября 2003 по 31 мая 2005 г. и удовлетворяющих критериям диагноза «мигрень без ауры» в соответствии с МКГБ 2 пересмотра (9). Критериями включения был возраст от 18 до 62 лет, отсутствие тяжелой соматической патологии. Все пациенты прошли тщательное неврологическое обследование, на основании которого врач заполнял подробную клиническую анкету, содержащую информацию о причинах обращения, интенсивности, частоте, длительности приступов ГБ, сопровождающих ГБ симптомах, нарушениях во внеприступном периоде и др. (также ряд пунктов отражающих социо-культуральные характеристики). Кроме клинических параметров у пациентов оценивали аффективное состояние: уровень личностной тревожности (тест Спилбергера), уровень депрессии (тест Бэка). Учитывая ряд поставленных перед нами задач мы использовали отрывок из Комплексного болевого опросника (West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory), с помощью которого мы определяли суммарный бал снижения (изменения) КЖ в связи с заболеванием, а также определяли снижение КЖ по отдельным шкалам КЖ (способность выполнять семейные, домашние обязанности (1 шкала); удовлетворение, получаемое от использования свободного времени, развлечений (2 шкала); уровень социальной активности (посещение театра, концертов, кино) (3 шкала); удовлетворение от профессиональной деятельности (4 шкала); способность к самообслуживанию (5 шкала); состояние жизненно важных функций (6 шкала)). Кроме того, мы исследовали болевые пороги (порог боли (Пб), порог рефлекса (Пр), соотношение Пб/Пр) с помощью методи-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ки ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) у всех пациентов.

Проводилось сравнение групп мужчин и женщин с МБА по всем исследованным параметрам (клинические характеристики, уровень личностной тревожности, уровень депрессии, снижение КЖ (общий балл и по 6 отдельным шкалам), показатели НФР). Кроме того, проводилось сравнение показателей НФР больных мужчин и женщин с показателям НФР контрольной группы (n=70, женщин – 42, мужчин – 28).

Статистический анализ проводился с помощью пакета «Статистика-2000».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным (клинической) анкеты клиническое ухудшение (усиление интенсивности, частоты, дли-

тельности приступов ГБ) послужило причиной обращения к врачу 85% женщин и только 62% мужчин. Кроме этого среди причин обращения мужчины (особенно те, которые впервые обратились к врачу по поводу ГБ) чаще называли угрозу нарушения трудоспособности, женщины же были в основном сосредоточены на своих соматических ощущениях.

При сравнении психонейрофизиологического паттерна мужчин и женщин при мигрени (табл. 1) обнаружилась более широкая представленность клинических симптомов (количество симптомов в группе/ количество человек в группе), более тяжелая клиническая картина (чаще наличие ночных приступов, выше количество сопровождающих ГБ симптомов) у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 1

## СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-ПСИХОНЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ МБА

Показатель, среднее значение	Женщины	Мужчины
Интенсивность ГБ балл по ВАШ (от 0 до 10)	6.1+2.3	5.5+1.8
Частота приступов (количество в месяц)	6.4+2.9*	3.0+1.5
Длительность приступа (ч)	34.5+9.2*	8.1+3.8
Количество симптомов/человека	7.2+1.4*	5.1+1.8
Количество сопровождающих ГБ симптомов	3.8*+1.2	2,5+1.7
% представленности ночных приступов	15% *	8%
Уровень тревожности (балл)	50,7+1.2*	43.1+1.8
Уровень депрессии (балл)	11.4+4.8	10.1+1.3
Снижение качества жизни (балл)	16.8+1.5	14.8+1.7
Порог боли (мА)	7,8±1,1	8,4±0,9
Порог рефлекса (мА)	10,5±1,3	11,1±1,0
Пб/Пр	0,74±0,5	0,75±0,7

\*  $p < 0,05$  при сравнении мужчин и женщин.

При отсутствии различий в интенсивности ГБ, у женщин атаки мигрени возникали чаще и были более продолжительными по сравнению с мужчинами. Среди женщин было больше нарушений во внеприступном периоде мигрени. Уровень личностной тревожности был выше у женщин, в то время как не было обнаружено различий между мужчинами и женщинами по уровню депрессии. Не было достоверных различий между мужчинами и женщинами в межприступном периоде мигрени по данным нейрофизиологических исследований (пороги боли (Пб) и пороги рефлекса (Пр), соотношение Пб/Пр).

В то же время, несмотря на большую тяжесть клинических проявлений и выраженность аффективных нарушений у женщин, качество жизни у мужчин и женщин, обратившихся по поводу ГБ (мигрени без ауры) в специализированную клинику, было снижено

в одинаковой степени (не было достоверных различий в снижении КЖ (общий балл) между мужчинами и женщинами). Т.е. влияние мигрени на жизнь мужчин оказалось таким же выраженным, как и для женщин, судя по такому интегративному показателю, как КЖ. Хотя по внешним признакам (клинические проявления, аффективные нарушения – с которыми сталкивается врач, близкие), можно было ожидать, что снижение КЖ у женщин окажется более выраженным, чем у мужчин.

В то же время, несмотря на отсутствие количественных различий по вышеописанным показателям, обнаруживаются существенные качественные различия между мужчинами и женщинами в факторах, которые, по-видимому, обуславливают снижение качества жизни. То есть у мужчин и женщин отмечается снижение различных аспектов КЖ (табл. 2).

Таблица 2

**СНИЖЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АСПЕКТОВ КЖ  
У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ МИГРЕНИ БЕЗ АУРЫ**

Качество жизни	Женщины (n=86)	Мужчины (n=24)
Семейные, домашние дела	4,1±1,3	2,0±2,8*
Развлечения	3,8±1,2	3,5±1,7
Социальная активность	5,1±1,5	4,3±1,8*
Профессиональная активность	3,1±1,4	4,5±1,2*
Самообслуживание	0,3±0,06	0,2±0,07
Жизненно важные функции	0,4±0,03	0,3±0,06
Общий балл	16,8±1,5	14,8±1,7

\*  $p < 0,05$  при сравнении мужчин и женщин.

При сравнении изменений по отдельным шкалам КЖ оказалось, что женщины отметили более выраженное влияние болезни (мигрени) на выполнение семейных обязанностей ( $p < 0,05$ ) и социальную активность (тенденция), в то время как у мужчин болезнь в большей степени отразилась на профессиональной деятельности ( $p < 0,05$ ). Незначительное влияние мигрень оказала на возможность самооб-

служивания и состояние жизненно важных функций организма (как у мужчин, так и у женщин).

В нашем исследовании не было обнаружено отличий между мужчинами и женщинами по нейрофизиологическим показателям (НФР) при мигрени. В то время как в группе здоровых болевые пороги были достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами (табл. 3).

Таблица 3

**СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НФР У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН  
И БОЛЬНЫХ МБА В СЕРЕДИНЕ МЕЖПРИСТУПНОГО ПЕРИОДА**

Показатель НФР	Здоровые женщины	Мигрень женщины	Здоровые мужчины	Мигрень мужчины
Пб (mA)	8,6±0,9	7,8±1,1*	9,5±1,3#	8,4±0,9*
Пр (mA)	10,2±1,1	10,5±1,3	11,4±1,4	11,1±1,0
Пб/Пр	0,84±0,08	0,74±0,5*	0,83±0,1	0,75±0,7*

\* –  $p < 0,05$  при сравнении здоровых женщин и больных Мба.

\*\* –  $p < 0,05$  при сравнении здоровых мужчин и больных Мба.

# –  $p < 0,05$  при сравнении здоровых мужчин и женщин.

Кроме того, болевые пороги у мужчин с мигренью были достоверно ниже, чем у здоровых мужчин. У женщин с мигренью по сравнению со здоровыми женщинами различия в болевых порогах не достигали степени достоверности. Таким образом, можно предположить, что для формирования мигрени у женщин нет необходимости в снижении болевых порогов (и так низкие). В то время как для мужчин необходимо снижение болевых порогов (либо заболевают те мужчины, у которых исходно низкий болевой порог).

**ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Проведенное исследование показало, что для адекватного понимания состояния пациента необходим интегративный подход, учитывающий клинические показатели, состояние аффективной сферы, нейрофизиологические параметры и КЖ. При этом трактовку клинико-психологических параметров необходимо делать с учетом пола пациента, так как многие показатели не равнозначны для разных полов.

Мужчина приходит к врачу, когда он опасается, что болезнь может угрожать его способности работать,

зарабатывать деньги, в то время как женщин в большей степени беспокоят непосредственно соматические ощущения (боль, тошнота, головокружение и т.д.). Женщины предъявляют врачу больше симптомов, клинические проявления у них ярче. Можно сказать, что у женщин, обращающихся к врачу, выше тяжесть клинической картины (длительность, частота приступов).

В группе женщин, обращающихся к врачу, выше уровень тревоги. Возможно, более высокий уровень тревоги «помогает» женщинам обнаруживать большее количество симптомов, «сгущает краски» тяжести состояния. Учитывая более яркую и развернутую клиническую картину, имея в виду более тяжелое аффективное состояние (выше уровень тревожности) женщин можно было ожидать более выраженное снижение у них КЖ. Однако, не было достоверных различий в снижении КЖ (общий балл) у мужчин и женщин, обратившихся к врачу, по результатам нашего исследования. Возможно, определенный уровень снижения КЖ в большей степени, чем клинические характеристики, и определяет готов-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ность человека, страдающего ГБ, обратиться к врачу. Почему менее выраженная клиническая картина у мужчин приводит к сопоставимому с женщинами снижению КЖ? Почему менее выраженная, чем у женщин, клиническая картина приводит мужчин к врачу, хотя считается что мужчины более «мужественны» и склонны игнорировать «боль»? Возможно, имеет значение различная социальная значимость клинических изменений для мужчин и женщин. (Обращает на себя внимание гендерная подоплека указанных особенностей.) В соответствии с гендерными нормами (стереотипами) мужчина должен заботиться о своей карьере для материального обеспечения семьи, в то время как женщин должно больше беспокоить благополучие в домашних (семейных) и межличностных отношениях. В нашем исследовании было показано, что снижение КЖ у мужчин и женщин в большей степени было выражено именно в тех аспектах, которые были более значимы для мужчин и женщин с точки зрения гендерной роли («болезнь» привела к более выраженной профессиональной неудовлетворенности у мужчин, а у женщин в большей степени отразилась на способности справляться с домашними обязанностями). Т.е. обращаться к врачу мужчин и женщин заставляет снижение разных аспектов КЖ.

Таким образом, на прием к врачу мужчин и женщин приводит одинаковое (сопоставимое по выраженности) снижение качества жизни. В то же время отмечается целый ряд качественных особенностей в различных аспектах проявления мигрени у мужчин и женщин. Полученные в нашей работе данные противостоят существующему представлению о большей выраженности страдания женщин при мигрени (среди обращающихся к врачу). Существующая недооценка тяжести страдания мужчин при мигрени связана с тем, что традиционно при оценке тяжести страдания пациента используются преимущественно клинические критерии, а по клиническим критериям состояние женщин выглядит «хуже». Но, как было пока-

зано в нашем исследовании, у мужчин имело место сопоставимое с женщинами снижение КЖ даже при более «скромных» клинических проявлениях. Не снимая необходимости при разработке терапевтических подходов к внимательному подходу к каждому клиническому проявлению, полученные в нашем исследовании факты указывают на то, что требуется обращать более серьезное внимание врачей и на социальные аспекты, влияющие на болезнь, в определенной степени связанные с гендерной ролью. Потому что именно социальные аспекты во многом обуславливают страдание пациента, заставляют его обращаться к врачу. В связи с тем, что именно социокультуральные факторы в большой степени определяют снижение качества жизни при мигрени, необходимо обращать внимание на различный вклад социокультуральных факторов на течение заболевания у мужчин и женщин.

Интересный факт, полученный в нашей работе по поводу порогов НФР, говорит о том, что женщины, по видимому, в большей степени потенциально готовы испытывать боль, так как у них (у здоровых женщин) болевые пороги ниже, чем у мужчин, т.е. (нейрофизиологически) пороги боли у здоровых женщин такие же, как у больных (мужчин и женщин). Этим, возможно, в определенной степени и объясняется большая встречаемость болевых синдромов, в частности мигрени, среди женщин.

Таким образом, подгруппа обращающихся к врачу больных мигренью существенно отличается от больных мигренью в общей популяции. Мужчины, обращающиеся к врачу, страдают в не меньшей степени, чем женщины (обращающиеся к врачу), несмотря на более «скромные» клинические проявления. Поэтому мужчины, обращающиеся к врачу, «заслуживают» не меньшего внимания к себе врачей, чем женщины. Лечебный подход к мужчинам и женщинам должен быть дифференцированным с учетом как клинических, так и социокультуральных факторов (гендерная роль).

16–20 апреля 2007 года в Москве состоится XIV Российский Национальный Конгресс

### «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

*с выставкой современных лекарственных средств,  
новых информационных технологий, изделий медицинского назначения  
и специальных изданий*

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: Российская академия государственной службы при Президенте РФ (РАГС)  
(проспект Вернадского, 84, проезд: ст. метро «Юго-Западная»)



#### ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

1. Образование врачей через всю жизнь. Врач первичного звена – ориентация на профилактику заболеваний и продолжительность жизни населения.
2. Совершенствование формулярной системы и клинических рекомендаций по диагностике и лечению основных заболеваний человека.
3. Информационные технологии в профессиональной деятельности врачей.
4. Первичная, вторичная и третичная профилактика хронических заболеваний – приоритетное направление ВОЗ.
5. Психическое здоровье современного российского общества. Актуальные проблемы.
6. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации и стандарты.
7. Безопасность и эффективность лекарственной терапии у детей.
8. Лекарство и возраст: гериатрическая фармакология, болезни пожилых и др. направления.

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СИНДРОМА ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА И В УСЛОВИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ



О.В. Зайратьянц

Профессор О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ,  
кафедра патологической анатомии МГМСУ;  
к.м.н. А.Б. ГАСАНОВ,

Республиканское судебно-медицинское бюро, Азербайджан, Баку

Проблема вторичного (приобретенного) иммунодефицитного синдрома (ИДС) актуальна в связи с увеличением частоты неблагоприятных экзогенных воздействий на иммунную систему (ИС). Такие ИДС являются предпосылкой для развития, прогрессирования и неблагоприятного исхода инфекционных заболеваний, аутоиммунных болезней, злокачественных новообразований, патологии сердечно-сосудистой системы и др. Приобретенные ИДС – это гетерогенная группа различных вариантов дисфункции ИС, которая выражается в угнетении, прежде всего, ее Т-клеточного, регуляторного звена (тимусзависимый ИДС), а также В-клеточного звена (гуморальный ИДС), фагоцитоза и неспецифических систем защиты, нередко в сочетании с обменно-эндокринными нарушениями, синдромом гиперкоагуляции и замедлением регенераторных процессов. ИДС следует рассматривать как комплексную проблему нарушения функций иммунной и нейроэндокринной систем. Среди многих классификаций приобретенных ИДС получила распространение этиологическая. Выделяют ИДС, обусловленные специфическими (вирусами и др.) и неспецифическими (экзогенными и эндогенными) факторами. К последним относят наркотические вещества, алкоголь, другие экзогенные токсические вещества; инфекции; разные виды стресса и травм, включая хирургические вмешательства; многие медикаментозные средства (особенно используемые в условиях интенсивной терапии и реанимации, в онкологии, при лечении аутоиммунных заболеваний и т.д.); злокачественные новообразования; хронические заболевания печени, почек, болезни нервной и эндокринной систем, заболевания самой иммунной системы и т.д. Быстрота развития и тяжесть ИДС зависят от характера и дозы воздействия указанных факторов, индивидуальных генетических и половозрастных особенностей иммунной и эндокринной систем. Малые однократные дозы многих иммунодепрессивных факторов нередко вызывают временную стимуляцию ИС.

Различают стадии компенсации и декомпенсации ИДС. Компенсация происходит за счет временной избыточной активности В-лимфоцитарного, (гуморального) звена ИС и в клинике протекает латентно. Декомпенсированный ИДС подразделяют на две формы: с региональными и с генерализованными

изменениями. Установлено, что разные органы ИС обладают неодинаковой чувствительностью к повреждающим воздействиям и различным диапазонам компенсаторных возможностей. Максимальную уязвимость селезенки объясняют постоянным напряжением ее регуляторной и эффекторной функций. Разная тяжесть поражения при ИДС лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, висцеральных и соматических лимфатических узлов подтверждает наличие структурно-функциональной иерархии периферических органов ИС. Предшествовать или быть следствием ИДС может нарушение координации функций органов ИС («десинхроноз»).

В клинике в настоящее время наблюдается как недоучет, так и гипердиагностика приобретенных ИДС. Их общепринятые лабораторные признаки – снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и соотношения  $CD4^+/CD8^+$  в крови, нередко малоинформативны. Объективная диагностика ИДС возможна лишь с учетом комплекса клинических, иммунологических и морфологических данных. Несмотря на неспецифичность и многообразие причин, вызывающих ИДС, а также на определенную общность проявлений, в их клинико-иммунологической и морфологической характеристике имеются некоторые различия в зависимости от этиологии и патогенеза. Например, кортикостероиды, подавляя как клеточный иммунитет, так и функции фагоцитов, приводят к генерализованной атрофии лимфоидной ткани и развитию бактериальных инфекций. Многие цитотоксические препараты, селективно действующие на Т-систему, способствуют развитию вирусных инфекций, при этом В-зависимые зоны лимфоидной ткани обычно гиперплазируются. Важным условием исследования морфологии ИДС является системность изучения изменений лимфоидной ткани с учетом патологии нейроэндокринной системы, особенностей проявлений инфекционных и других заболеваний.

**ИДС при наркомании.** Одной из участвовавших причин развития ИДС в настоящее время является растущее злоупотребление наркотическими веществами. В формировании ИДС у наркоманов важную роль играют также инфицирование «типичным» спектром инфекций (ВИЧ, гепатиты), алиментарный фактор и прием алкоголя. Кроме того, в составе наркотических средств имеются высокотоксичные соединения (ацетон, марганец, уксусный ангидрид и т.д.). Однако у больных наркоманией и без влияния этих факторов ИДС также выражен.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенез ИДС при наркомании связан с нарушением нейроэндокринных регуляторных механизмов ИС; прямым токсическим поражением клеток ИС; массивным поступлением антигенного материала (с чем, как и с аутоиммунными нарушениями, связывают гипериммуноглобулинемию). Согласно концепции «апоптотического иммунодефицита» (Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В., 1997), воздействие токсических факторов ведет к активации апоптоза лимфоцитов и макрофагов. В патогенезе опиатной наркомании значительную роль играют нарушения взаимодействия опиоидных нейроиммуномедиаторных систем, продукции интерлейкинов 1–6,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, TNF- $\alpha$ , простагландина  $E_2$  и активация апоптоза лимфоцитов. Введение опиатов сопровождаются, прежде всего, дефицитом Т-хелперов и снижением иммунорегуляторного индекса (соотношения  $CD4^+/CD8^+$ ). Механизмы действия каннабиноидных наркотиков (марихуана, гашиш и др.) сходны с наркотиками опиоидной группы. Кокаин оказывает как прямое действие на клетки ИС, так и косвенно модулирует иммунный ответ, влияя на уровень активности нейроэндокринной системы. При употреблении других наркотических веществ (эфедрон, экстази и др.) выражен ИДС как Т-, так и В-звеньев ИС. Его особенностью является повышение индекса  $CD4^+/CD8^+$ , что связано со снижением числа Т-супрессоров.

Морфологические изменения лимфоидной ткани при ИДС у наркоманов (без влияния других факторов) характеризуются ее генерализованной прогрессирующей атрофией, выраженным апоптозом и сниженной пролиферативной активностью лимфоцитов. В тимусе – острая инволюция со снижением продукции тимических гормонов и лимфопоэза; в селезенке – опустошение Т- и В-зависимых зон с миелозом пульпы; в лимфатических узлах – опустошение преимущественно Т-зависимых, с умеренной атрофией или гиперплазией В-зависимых зон, реактивным синусным гистиоцитозом, уменьшением числа плазмочитов; в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками – также явления атрофии преимущественно Т-зависимых зон, признаки угнетения секреторного иммунитета. В части случаев, при внутривенном введении наркотических средств, эти изменения сочетаются с развитием в лимфатических узлах и в ткани легких эпителиоидноклеточных гранул. Данные о соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани противоречивы и, по видимому, зависят от многих факторов. Например, морфин приводит к стойкому повышению соотношения клеток  $CD4^+/CD8^+$  в селезенке и тимусе. Это может быть причиной повышенной чувствительности наркоманов к ВИЧ-инфекции. Нередко отмечаемая у наркоманов гиперплазия селезенки и В-зависимых зон периферических лимфоидных органов обусловлена антигенной стимуляцией из-за наличия инфекционных заболеваний, часто гепатитов В или С. При развитии ВИЧ-инфекции у наркоманов в лимфоидной ткани преобладают изменения, характерные для стадий прогрессии этого заболевания.

ИДС при алкоголизме и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) часто сочетается с повышением уровня иммуноглобулинов – усиленной продук-

цией антител к антигенам головного мозга, печени, нейромедиаторам, к модифицированному ацетальдегидом гемоглобину, сывороточному альбумину и пищевым антигенам. Повышен уровень IgA (IgG и IgM – только у больных с алкогольным поражением печени) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Обнаруживают отложения IgA и ЦИК в сосудах кожи, печени и почек (алкогольный гломерулонефрит). Соотношение  $CD4^+/CD8^+$  – нормальное или повышено за счет увеличения числа Т-хелперов и снижения Т-супрессоров. Предполагают, что ИДС при ХАИ связан с нарушением равновесия между активностью Т-хелперов-1 и Т-хелперов-2 в сторону гиперфункции вторых, что сопровождается ИДС. У больных с алкогольным поражением печени повышаются также уровни интерлейкинов 1, 6, 8 и TNF- $\alpha$ . Прямое токсическое действие этанола основано не на взаимодействии с рецепторами, а на его способности оказывать мембранотропное и конформационное действие (на белковые молекулы), нарушать обмен жирных кислот. Опосредованное токсическое действие определяется каскадом метаболических расстройств (нарушение энергетических процессов), возникающих при окислении этанола, а также токсическими эффектами ацетальдегида и продуктов его метаболизма; развивается состояние, сходное с гипоксией. Играет роль и поражение нервной и эндокринной систем, а также активация апоптоза лимфоцитов и макрофагов. Несомненна роль генетической предрасположенности.

Данные о морфологических изменениях органов ИС при ХАИ противоречивы. В отсутствие других патогенных факторов в большинстве экспериментальных и клинических наблюдений при ХАИ отмечены усиление апоптоза лимфоцитов, прогрессирующая атрофия тимуса, преимущественно Т-зависимых зон лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов в сочетании с гиперплазией В-зависимых зон и ростом числа плазмочитов. Однако в условиях ненарушенной функции печени введение этанола в эксперименте может приводить к гиперплазии лимфоидной ткани: увеличению массы тимуса, селезенки, расширению В-зависимых зон периферических лимфоидных органов, усилению процессов антителогенеза. При ультраструктурном исследовании биоптатов легких, печени, лимфатических узлов и других органов у больных ХАИ в цитоплазме эпителиальных клеток и макрофагов отмечается выраженная аккумуляция фибриллярных структур – промежуточных филамент (в печени это давно описано как накопление в гепатоцитах алкогольного гиалина и формирование телец Мэллори) и деструкция крист митохондрий.

ИДС у больных в условиях интенсивной терапии и реанимации, как указывал Н.К.Пермяков (1985), – одно из проявлений реанимационной патологии. Он является предпосылкой тяжелого течения постреанимационного периода, замедления процессов регенерации, развития резистентных к терапии гнойно-септических осложнений, вызванных, нередко, условно-патогенной флорой. Такой ИДС развивается под влиянием разнообразных факторов экзогенного и эндогенного характера (продукты тканевого распада, эндотоксины, гипоксия, наркоз и анестетики, различ-



ные лекарственные средства, включая кровь и ее препараты, кровезаменители, средства интенсивной терапии и др.). Важную роль играют генетические и половозрастные особенности ИС, а также стресс-синдром, т.к. нарушается нейроэндокринная регуляция функций ИС, точнее развивается дисфункция нейроэндокринно-иммунной системы («стрессорный дисгормоноз», большую роль отводят глюкокортикостероидам). Тяжесть ИДС при этом во многом обусловлена исходным функциональным состоянием ИС. Болезни и синдромы, требующие интенсивной терапии и реанимации, уже сопровождаются ИДС (травмы, в т.ч. хирургические – «послеоперационная иммуносупрессия», шок, тяжелые заболевания, последствия наркоза, терминальные состояния и др.). ИДС, развивающийся в ходе интенсивной терапии и реанимации, относят к варианту тимусзависимого (дисфункция преимущественно Т-клеточного звена ИС) с элементами аутоенсибилизации, разной активностью В-системы ИС, угнетением функций естественных киллеров и мононуклеарных фагоцитов, снижением неспецифической резистентности. Его особенностью является экстренная мобилизация лимфоцитов, интенсификация процессов их миграции и перераспределение между различными органами ИС, кровью и другими тканями организма. Диагностика его затруднена, т.к. в таких условиях иммунологические тесты малоинформативны. Иммунные нарушения могут но-

сить фазовый характер, сходный со стадиями адаптационного синдрома: ИДС прогрессирует после стадий угнетения и стимуляции ИС.

Морфологические изменения ИС в ранние стадии ИДС складываются из «острой атрофии» – выраженного лимфоидного опустошения тимуса и селезенки, вызванного усилением эмиграции лимфоцитов, их перераспределением и, в значительно меньшей степени, апоптозом. В условиях антигенной стимуляции в эту стадию возможна транзиторная гиперплазия тимуса и лимфоидной ткани селезенки. В поздние стадии прогрессирует атрофия лимфоидной ткани за счет угнетения процессов пролиферации и активации апоптоза лимфоцитов. Характерна выраженная гетерогенность структурно-функциональных изменений разных групп лимфатических узлов, лимфоидной ткани, связанной со слизистыми или серозными оболочками.

Таким образом, патогенез и морфология ИДС, обусловленных разными этиологическими факторами, в частности, такими, как экзогенные интоксикации и интенсивная терапия во многом сходны, но имеют и специфические черты, хотя следует отметить, что их патологическая анатомия изучена пока недостаточно. При лечении больных с интоксикацией различного генеза, а также при интенсивной терапии и реанимации важно учитывать наличие ИДС с целью его своевременной коррекции.

**12–14 ФЕВРАЛЯ 2007 г.,  
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ СОСТОИТСЯ  
9-Й ЕЖЕГОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ СОВМЕСТНО  
С ВСЕРОССИЙСКИМ НАУЧНЫМ ОБЩЕСТВОМ КАРДИОЛОГОВ,  
НАУЧНЫМ ЦЕНТРОМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ РОСЗДРАВА**

*Программа*

Перечень вопросов, планируемых для рассмотрения на IX Всероссийском научно-образовательном форуме «КАРДИОЛОГИЯ -2007»

- Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности населения России: медицинские, социальные и политические аспекты проблемы.
- Факторы риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний: выявление, оценка и профилактика.
- Оригинальные препараты и дженерики в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: от клинических исследований к реальной практике.
- Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония: рекомендации по диагностике, лечению, профилактике.
- Метаболический синдром: надвигающаяся эпидемия, диагностика, патогенетическая терапия, профилактика.
- Скорая и неотложная помощь кардиологическим больным.
- Коронарная ангиопластика и аортокоронарное шунтирование: показания, реабилитация и прогноз.
- Нарушения ритма сердца: диагностика, медикаментозные и инвазивные методы лечения и профилактики.
- Некоронарогенные поражения сердца.
- Особые группы кардиологических больных: дети и подростки, беременные женщины, пожилые, сочетанная патология.

*Адрес и тел. для справок: 119415, Москва, пр. Вернадского 37, корп. 2, оф. 126-127*

*Телефоны/факсы: 938-9211, 938-9212, 938-2917, 938-2918.; e-mail: oganov@online.ru*

## ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ



*А.В. Тополянский*

*к.м.н. А.В. ТОПОЛЯНСКИЙ,  
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ*

Согласно определению Комитета экспертов ВОЗ, легочное сердце («cor pulmonale») – гипертрофия правого желудочка сердца, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих структуру и (или) функцию легких (за исключением случаев первичного поражения левых отделов сердца, врожденных пороков сердца). В то же время, некоторые эксперты отождествляют понятия «легочная гипертензия» и легочное сердце, поскольку именно легочная артериальная гипертензия обуславливает развитие гипертрофии и дилатации правого желудочка и со временем может приводить к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности (Weitzenblum E., 2003).

К развитию легочного сердца приводят заболевания:

- первично влияющие на прохождение воздуха в легких и альвеолах (хронический бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких, туберкулез, пневмокониозы, бронхоэктатическая болезнь, саркоидоз и др.);
- первично влияющие на подвижность грудной клетки (кифосколиоз и другие деформации грудной клетки, нервно-мышечные заболевания – например, полиомиелит, ожирение – синдром Пиквика, апноэ во сне);
- первично поражающие сосуды легких (первичная легочная гипертензия, артерииты, тромбозы и эмболии сосудов легких, сдавление ствола легочной артерии и легочных вен опухолью, аневризмой и др.).

В патогенезе легочного сердца основную роль играет уменьшение суммарного поперечного сечения сосудов легких. При заболеваниях, первично влияющих на прохождение воздуха в легких и на подвижность грудной клетки, к спазму мелких легочных артерий приводит альвеолярная гипоксия; при заболеваниях, поражающих сосуды легких, повышение сопротивления кровотоку обусловлено сужением или закупоркой просвета легочных артерий. Повышение давления в малом круге кровообращения приводит к гипертрофии гладких мышц легочных артерий, которые становятся более ригидными. Перегрузка правого желудочка давлением обуславливает его гипертрофию, дилатацию, в дальнейшем – правожелудочковую сердечную недостаточность.

Острое легочное сердце развивается при тромбоэмболии легочных артерий, спонтанном пневмотораксе, тяжелом приступе бронхиальной астмы, тяжелой пневмонии за несколько часов или дней. Про-

является внезапно возникающей давящей болью за грудиной, резкой одышкой, цианозом, артериальной гипотензией, тахикардией, усилением и акцентом II тона сердца над легочным стволом; отклонением электрической оси сердца вправо и электрокардиографическими признаками перегрузки правого предсердия; быстро нарастающими признаками правожелудочковой недостаточности – набуханием шейных вен, увеличением и болезненностью печени.

Хроническое легочное сердце формируется в течение ряда лет при хронических обструктивных болезнях легких, кифосколиозе, ожирении, рецидивирующей тромбоэмболии легочных артерий, первичной легочной гипертензии. В его развитии выделяют три стадии: I (доклиническая) диагностируется только при инструментальном исследовании; II – при развитии гипертрофии правого желудочка и легочной гипертензии без признаков сердечной недостаточности; III (декомпенсированное легочное сердце) – при появлении симптомов правожелудочковой недостаточности.

Клинические признаки хронического легочного сердца – одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, быстрая утомляемость, приступы сердцебиения, боли в грудной клетке, обмороки. При сдавлении возвратного нерва расширенным стволом легочной артерии возникает охриплость голоса. При осмотре могут быть обнаружены объективные признаки легочной гипертензии – акцент II тона на легочной артерии, диастолический шум Грехема-Стилла (шум относительной недостаточности клапанов легочной артерии). Об увеличении правого желудочка могут свидетельствовать пульсация за мечевидным отростком, усиливающаяся на вдохе, расширение границ относительной тупости сердца вправо. При значительной дилатации правого желудочка развивается относительная трикуспидальная недостаточность, проявляющаяся систолическим шумом у основания мечевидного отростка, пульсацией шейных вен и печени. В стадии декомпенсации появляются признаки правожелудочковой недостаточности: увеличение печени, периферические отеки.

На ЭКГ выявляют гипертрофию правого предсердия (остроконечные высокие зубцы R в отведениях II, III, aVF) и правого желудочка (отклонение электрической оси сердца вправо, увеличение амплитуды зубца R в правых грудных отведениях, блокада правой ножки пучка Гиса, появление глубокого зубца S в I и зубца Q в III стандартных отведениях).

Рентгенологически острое и подострое легочное сердце проявляется увеличением правого желудочка, расширением дуги легочной артерии, расширением корня легкого; хроническое легочное сердце – гипертрофией правого желу-

дочка, признаками гипертензии в малом круге кровообращения, расширением верхней полой вены.

- При эхокардиографии могут быть обнаружены:
- гипертрофия стенки правого желудочка (в норме толщина свободной стенки правого желудочка не превышает 4–5 мм, при остром легочном сердце возможно увеличение ее до 6–8 мм, увеличение ее более 10 мм встречается у больных с хроническим легочным сердцем);
  - дилатация правых камер сердца (правые отделы сердца превалируют над левыми);
  - расширение легочной артерии;
  - расширение нижней полой вены (в норме диаметр не превышает 25 мм) и печеночных вен (в норме диаметр печеночной вены в месте впадения ее в нижнюю полую вену не более 7 мм);
  - трикуспидальная недостаточность;
  - легочная гипертензия (в норме максимальное систолическое давление в легочной артерии у взрослых не превышает 28 мм рт. ст.).

В анализе крови у больных с хроническим легочным сердцем обычно выявляют полицитемию.

При развитии острого легочного сердца показано лечение основного заболевания (ликвидация пневмоторакса; гепаринотерапия, тромболитизис или хирургическое вмешательство при тромбоэмболии легочных артерий; адекватная терапия бронхиальной астмы и т. д.).

Лечение собственно легочного сердца направлено главным образом на уменьшение легочной гипертензии, а при развитии декомпенсации включает коррекцию сердечной недостаточности. Легочная гипертензия уменьшается при использовании антагонистов кальция; одно из наиболее изученных средств – нифедипин, который используют в дозе 40–180 мг в сутки. Эффективность этого препарата показана как при острой легочной гипертензии у пациентов с тромбоэмболией легочных артерий (Palasiewicz G. et al., 1994), так и при хронической легочной гипертензии у больных обструктивными болезнями легких (Z. Liu et al., 1991). Malik A.S. и соавт. (1997) провели метаанализ 6 исследований и выявили значительное снижение давления в легочной артерии у больных с легочной гипертензией, под влиянием нифедипина (в среднем на 7 мм рт. ст.), что ассоциировалось с уменьшением выраженности клинической симптоматики заболевания.

Показано, что эффективная терапия нифедипином может увеличивать продолжительность жизни при легочной гипертензии. Так, Rich S. и соавт. (1992) наблюдали в течение 5 лет 64 пациента с первичной легочной гипертензией, из которых 17 (26%) ответили на терапию антагонистами кальция (критерием эффективности считали снижение давления в легочной артерии и легочного сопротивления более чем на 20%). Из них 13 больных получали нифедипин (средняя доза 172 ± 41 мг, и 4 пациента – дилтиа-

зем (средняя доза 720 ± 208 мг). Через 5 лет в группе пациентов, ответивших на терапию, выживаемость больных составила 94%, в группе больных, не поддавшихся терапии – 55%. Таким образом, снижение легочного давления на фоне терапии антагонистами кальция значительно улучшает прогноз этих больных (Groechenig E., 1999), однако только треть пациентов отвечает на терапию нифедипином (Fisnman A.P., 1998).

Очевидно, что основной задачей врача при подборе терапии пациентам с легочной гипертензией становится оценка перспективности применения антагонистов кальция. Предполагается, что ответ или отсутствие ответа на терапию нифедипином при легочной гипертензии генетически детерминирован; по данным Kanazawa H. и соавт. (2004), нифедипин оказывается неэффективен при определенном генотипе ангиотензин-конвертирующего фермента. Очевидно, что даже при подтверждении этой гипотезы подобный метод прогнозирования эффективности терапии мало применим в клинической практике.

Другим методом оценки эффективности терапии может служить проведение острой лекарственной пробы; Rich S. и соавт. (1991) использовали этот способ у 47 больных первичной легочной гипертензией. Пациенты получали нифедипин (20 мг внутрь) или дилтиазем (60 мг внутрь) каждый час до достижения максимального эффекта; у 15 больных (32%) отмечено снижение давления в легочной артерии и легочного сопротивления более чем на 20%. В то же время, имеются сообщения о быстром «ускользании» эффекта у больных с положительной лекарственной пробой с нифедипином (Fudman E.J. et al., 1985).

Безусловный интерес вызывают попытки прогнозировать эффективность нифедипина при легочной гипертензии на основании эхокардиографических параметров. Ricciardi M.J. и соавт. (1999) проанализировали параметры эхокардиографии 23 больных первичной легочной гипертензией и пришли к выводу, что предикторами хорошего ответа на прием нифедипина являются конечный систолический размер левого желудочка менее 2,7 см<sup>2</sup>, конечный диастолический размер левого желудочка менее 4 см<sup>2</sup>, площадь левого желудочка в систолу LVAs менее 15,5 см<sup>2</sup>, в диастолу (LVAd) – менее 20 см<sup>2</sup>.

Еще одной проблемой при терапии антагонистами кальция может стать возникновение побочных эффектов, не позволяющее выйти на терапевтическую дозу – более 30 мг нифедипина в сутки (Zanati et al., 2000), в меньшей дозе гемодинамический эффект препарата не отмечается (Z. Liu, 1991). Отмечено, что пациенты с тяжелой правожелудочковой недостаточностью обычно плохо реагируют на терапию антагонистами кальция.

Имеются сообщения об эффективности при легочной гипертензии и других антагонистов кальция – дилтиазема в дозе 120–360 мг в сутки (Чазова И.Е.,

## НОВОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

2000, Rich S. et al., 1992), а также амлодипина в дозе 10 мг в сутки (Franz I.W. et al., 2002, Sajkov D. et al., 1997, Woodmansey P.A. et al., 1996). Эффект от терапии антагонистами кальция проявляется обычно через 3–4 недели.

В клинической практике у больных с признаками легочного сердца широко используют препараты теофиллина (эуфиллин внутривенно капельно, пролонгированные препараты для приема внутрь – теопэк, теотард, ретафил и др.), снижающие легочное сосудистое сопротивление, повышающие сердечный выброс и улучшающие самочувствие этих пациентов. В то же время, доказательной базы для применения препаратов теофиллина при легочной гипертензии, по-видимому, не существует.

Эффективно снижает давление в легочной артерии внутривенная инфузия простаглицина ( $PGI_2$ ), обладающего антипролиферативным и антиагрегантным действием; препарат увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, повышает качество жизни и снижает летальность этих больных. К недостаткам его относят нередко развивающиеся побочные эффекты (головокружение, артериальная гипотензия, кардиалгии, тошнота, абдоминалгии, диарея, сыпь, боль в конечностях), необходимость постоянных (многолетних) внутривенных инфузий, а также высокую стоимость лечения. Проводится изучение эффективности и безопасности применения аналогов простаглицина – илопроста, используемого в виде ингаляций, и берапроста, применяемого внутрь, а также трепростинила, вводимого как внутривенно, так и подкожно.

Изучается возможность применения антагониста рецепторов эндотелина босентана, эффективно снижающего давление в легочной артерии, однако выраженные побочные системные эффекты ограничивают внутривенное применение этой группы препаратов.

Ингаляция оксида азота (NO) в течение нескольких недель также позволяет уменьшить легочную гипертензию, однако подобная терапия доступна далеко не всем лечебным учреждениям. В последние годы предпринимаются попытки использовать при легочной гипертензии ингибиторы ФДЭ5, в частности – силденафила цитрат. Charan N.B. в 2001 году описал двух пациентов, отметивших улучшение течения ХОБЛ на фоне приема силденафила, который они принимали по поводу эректильной дисфункции. Сегодня бронходилатирующее, противовоспалительное действие силденафила и его способность снижать давление в легочной артерии показано как в экспериментальных (Sebkhia et al., 2003, Toward T.J. et al., 2004), так и в клинических исследованиях (Bharani A. et al., 2003, Sastry B.K. et al., 2004, Watanabe H. et al., 2002). Согласно полученным данным, ингибиторы ФДЭ5 при легочной гипертензии значительно улучшают толерантность к физической нагрузке, повышают сердечный индекс, улучшают качество жизни больных с

легочной гипертензией, в том числе первичной. Для окончательного решения вопроса об эффективности этого класса препаратов при ХОБЛ необходимы длительные многоцентровые исследования; кроме того, широкому внедрению этих препаратов в клиническую практику безусловно мешает высокая стоимость лечения.

При формировании хронического легочного сердца у больных обструктивными болезнями легких (бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, эмфиземой легких) с целью коррекции гипоксии показана длительная кислородотерапия. При полицитемии (в случае повышения гематокрита выше 65–70%) применяют кровопускание (обычно – однократное), позволяющее снизить давление в легочной артерии, повысить толерантность больного к физической нагрузке и улучшить его самочувствие. Количество удаляемой крови – 200–300 мл в зависимости от уровня АД и самочувствия больного.

При развитии правожелудочковой недостаточности показаны диуретики, в т.ч. спиронолактон; следует учитывать, что при легочной гипертензии мочегонные средства не всегда способствуют уменьшению одышки. Используют также ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл и др.). Применение дигоксина при отсутствии левожелудочковой недостаточности малоэффективно и небезопасно, поскольку гипоксемия и развивающаяся на фоне диуретической терапии гипокалиемия увеличивают риск развития гликозидной интоксикации.


Учитывая высокую вероятность тромбоэмболических осложнений при сердечной недостаточности и необходимости активной диуретической терапии, длительном постельном режиме, появлении признаков флеботромбоза показана профилактическая антикоагулянтная терапия (обычно – подкожное введение гепарина по 5 000 два раза в сутки или низкомолекулярного гепарина 1 раз в сутки). У пациентов с первичной легочной гипертензией применяют непрямые антикоагулянты (варфарин) под контролем МНО. Варфарин увеличивает выживаемость больных, особенно тех, у кого терапия антагонистами кальция оказалась неэффективной (Rich S. et al., 1992), однако не влияет на их общее состояние.

Таким образом, в современной клинической практике медикаментозное лечение легочного сердца сводится к терапии сердечной недостаточности (диуретики, ингибиторы АПФ), а также к применению антагонистов кальция и препаратов теофиллина для снижения легочной гипертензии. Хороший эффект на терапию антагонистами кальция значительно улучшает прогноз этих пациентов, а отсутствие эффекта требует применения препаратов других классов, что ограничено сложностью их использования, высокой вероятностью развития побочных эффектов, высокой стоимостью лечения, а в ряде случаев – недостаточной изученностью вопроса.

Таблица 1

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,  
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Класс лекарственных средств	Препараты	Авторы	Уровень доказательности	Способ применения и дозы
Антагонисты кальция: снижают летальность и уменьшают симптоматику у 10% больных первичной легочной гипертензией	Нифедипин, амлодипин, дилтиазем	Rich S. et al., 1992	II	Перорально в высоких дозах
Антикоагулянты: улучшают выживаемость пациентов с первичной легочной гипертензией, независимо от ответа на терапию антагонистами кальция	Варфарин	Rich S. et al., 1992	II	Перорально под контролем МНО
Аналоги простаглицлина: снижают летальность, уменьшают выраженность симптоматики, увеличивают толерантность к физической нагрузке.	Простаглицлин	Barst R. et al., 1996, Barst R.J. et al., 1994, McLaughlin V. et al., 2002	III	Постоянная внутривенная инфузия
	Илопрост	Olchewski H. et al., 2000, Wilkens H. et al., 2001, Galii N. et al., 2002	II	Ингаляция осуществляется при помощи небулайзеров
	Берапрост	Galii N. et al., 2002	II	Перорально
	Трепростинил	Simoneau G. et al., 2002	II	Подкожное введение
Антагонисты рецепторов эндотелина: снижают легочную гипертензию, улучшают толерантность к физической нагрузке	Босентан	Rubin L.J. et al., 2002, Galii N. et al., 2002	I	Перорально
Ингибиторы ФДЭ5: уменьшают легочную гипертензию, повышают толерантность к физической нагрузке	Силденафил	Sastry B. et al., 2002	III	Перорально в дозе 25–100 мг 3 раза в сутки



**«Скорая медицинская помощь»**  
*учебное пособие для врачей*

Рецензенты:  
Академик РАМН В.И. Кулаков,  
Академик РАМН Е.И. Гусев

В книге изложены основные алгоритмы диагностики и лечения неотложных состояний на догоспитальном этапе. Рассмотрены вопросы определения и классификации основных заболеваний и синдромов, международные рекомендации по ведению больных на догоспитальном этапе. Впервые представлены результаты открытых контролируемых многоцентровых исследований лекарственных препаратов, проведенных более чем на 100 станциях СМП в РФ и странах СНГ. В книге современные способы обучения персонала СМП с использованием компьютерных технологий. (400 стр.)

*Книга предназначена для студентов колледжей, Вузов, фельдшеров и врачей СМП. Стоимость издания 250 рублей.*

**Книгу можно заказать, перечислив деньги по следующим реквизитам:**  
Получатель АНО «ННПОСМП» ИНН 7713272850; КПП 771301001  
р/с 40703810600000000256 в к/б «Банк Расчеты и Сбережений» г. Москва  
к/с 30101810800000000828; БИК 044579828; ОКПО 54834925; ОКОНХ 95120  
Копию квитанции об оплате пришлите по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская 20/1, МГМСУ,  
Кафедра клинической фармакологии;  
тел./факс (495) 6110560, 6112297

## МАГНИЙ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



О.Б. Толибов

к.м.н. О.Б. ТАЛИБОВ, к.м.н. В.В. ГОРОДЕЦКИЙ,  
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ

**Магний**, впервые выделенный английским химиком *Гемфри Дэви* в 1808 г., является двухвалентным металлом с массой 24,301; в ионизированной форме он представляет собой положительный ион – катион – с зарядом  $2^+$  ( $Mg^{++}$ ). Вместе с еще 11 основными структурными химическими элементами человеческого организма (углерод, водород, кислород, азот, натрий, калий, кальций, хлор, фосфор, сера и фтор) магний определяет 99% элементарного состава тела. По содержанию в организме он занимает четвертое место среди других катионов (после натрия, калия и кальция), а по содержанию в клетке – второе (после калия).

$Mg^{++}$  необходим для нормального протекания множества биохимических реакций и физиологических процессов. Ионы  $Mg^{++}$  способны образовывать обратимые соединения с органическими веществами, обеспечивая возможность их участия в разнообразных биохимических реакциях и активируя более чем 300 ферментов. В роли кофактора он принимает участие во многих ферментативных процессах, в частности в гликолизе и гидролитическом расщеплении АТФ. Находясь в комплексах с АТФ,  $Mg^{++}$  обеспечивает высвобождение энергии через активность  $Mg^{++}$  – зависимых АТФ-аз.

В качестве кофактора пируватдегидрогеназного комплекса  $Mg^{++}$  регулирует поступление продуктов гликолиза в цикл *Кребса* и этим препятствует накоплению лактата. Он участвует в синтезе и распаде нуклеиновых кислот, синтезе белков, жирных кислот и липидов, в частности фосфолипидов, а также контролирует синтез  $c$ -АМФ – универсального регулятора клеточного метаболизма и множества физиологических функций.

$Mg^{++}$  является естественным физиологическим антагонистом ионов кальция ( $Ca^{++}$ ). В отличие от бло-

каторов медленных кальциевых каналов он конкурирует с ними не только в структуре мембранных каналов, но и на всех уровнях клеточной системы. На этой конкуренции основано подавление инициированных  $Ca^{++}$  реакций. При изменении внутриклеточного соотношения основных катионов и преобладании  $Ca^{++}$  происходит активация  $Ca^{++}$ -чувствительных протеаз и липаз, приводящая к повреждению мембран; благодаря антагонизму с  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  выступает как мембрано- и цитопротектор. Близким механизмом обусловлена и способность  $Mg^{++}$  уменьшать разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях, вследствие чего уменьшаются непроизводительные потери энергии в виде тепла, увеличивается КПД синтеза АТФ и уменьшается потребность клетки в кислороде. Антагонизмом с  $Ca^{++}$  объясняют снижение под действием ионов  $Mg^{++}$  АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и подавление других кальцийзависимых реакций в каскадах коагуляции крови.

Ионы  $Mg^{++}$  играют важнейшую роль в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта, требующего больших энергозатрат. Связываясь с клеточными, митохондриальными и другими мембранами, они регулируют их проницаемость для прочих ионов. Особое значение ионы  $Mg^{++}$  имеют в поддержании трансмембранного потенциала. Активируют  $Mg^{++}$ -зависимую  $Na^+$ - $K^+$ -АТФ-азу, они определяют работу  $K^+$ / $Na^+$  насоса, осуществляющего накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное пространство, обеспечивая таким образом поляризацию мембраны и способствуя ее стабильности. Регулирующей электролитного баланса в клетке объясняется способность  $Mg^{++}$  подавлять автоматизм, проводимость и возбудимость, увеличивать абсолютную и укорачивать относительную рефрактерность миокарда.

Принимая участие в высвобождении требующейся для функционирования мышечной клетки энергии и играя одну из главных ролей в расслаблении миоцита,  $Mg^{++}$  контролирует цикл систола-диастола (рис. 1).

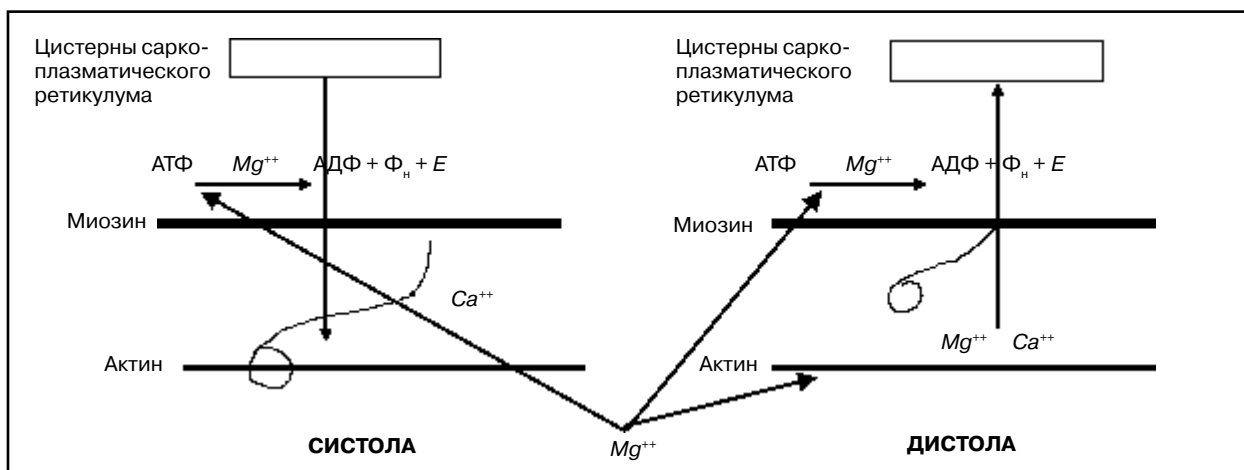


Рис. 1. Регуляция ионами  $Mg^{++}$  цикла «систола-диастола» (гипотетическая схема)

Взаимодействие между четырьмя белками сократительного аппарата кардиомиоцита начинается после поступления в клетку кальция, играющего роль инициатора в образовании из актина и миозина актомиозина. Последний, обладая АТФ-азной активностью, в присутствии  $Ca^{++}$  и  $Mg^{++}$  гидролизует АТФ и обеспечивает энергией сокращение мышцы, то есть систолу сердца. Высвобождаясь из комплекса с АТФ по мере потребления последней,  $Mg^{++}$  вытесняет  $Ca^{++}$  из связи с тропонином С, в результате чего прекращается взаимодействие актина и миозина, и наступает диастола. АТФ-азная активность актомиозина исчезает, а  $Ca^{++}$  с использованием энергии, высвобождающейся под влиянием  $Ca^{++}$ - $Mg^{++}$ -зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулаума реабсорбируется против градиента концентрации в полость его продольных канальцев, а оттуда по градиенту концентрации – в цистерны. Таким образом, регуляция цикла «систола–диастола» осуществляется  $Mg^{++}$  как за счет его участия в энергетическом обмене, так и вследствие прямого антагонизма с  $Ca^{++}$ .

Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности  $Mg^{++}$ , которая, возможно, опосредуется также через синтез  $\alpha$ -АМФ – мощного вазодилатирующего фактора, через подавляющее влияние на РААС и симпатическую иннервацию, а также через усиление натрийуреза вследствие повышения почечного кровотока посредством активации простаглицина. В эксперименте было показано подавляющее влияние  $Mg^{++}$  на выброс эндотелина, повышение которого, сопровождая тромбоз коронарной артерии при инфаркте миокарда, приводит к выраженной локальной вазоконстрикции в зоне ишемического риска.

Так же в эксперименте продемонстрировано, что  $Mg^{++}$  ингибирует протромбин, тромбин, фактор Кристмаса, проконвертин и плазменный компонент тромбoplastина, а также его антиагрегантное действие.

Среди метаболических функций, проявляющихся на уровне целого организма, необходимо подчеркнуть его роль в поддержании нормального липидного спектра, участие в обеспечении ответа тканей на инсулин и торможение гормона паращитовидной железы.

Несмотря на то, что магний широко распространен в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается чрезвычайно часто. Так, гипомагниемия определяется у 7–11% госпитализированных кардиологических больных, причем в 2 раза чаще у пациентов отделений интенсивной терапии (Weiss, 1995). Тому имеется множество причин. Однако достоверное выявление недостатка магния представляет определенные трудности, в связи с чем его диагностика на практике нередко проводится на основании клинических признаков. Так, если в одном из скрининговых исследований, проведенных в США, было показано, что гипомагниемия (уровень сывороточного  $Mg^{++}$  ниже 0,74 ммоль/л) встречалась в 47,1% случаев (Wang, 1990), то клинические признаки магниевого дефицита выявляются более чем у 72% взрослых американцев.

По причинам магниевый дефицит можно подразделить на *первичный* и *вторичный*.

**I. Первичный** (конституциональный, латентный) дефицит магния – в типичной, «эссенциальной», форме проявляется судорожным синдромом, называемым «спазмофилией», «конституциональной тетанией» или «нормокальциевой тетанией». У большей части больных явные клинические симптомы наблюдаются при нормальном содержании  $Mg^{++}$  в крови и связаны с нарушениями трансмембранного обмена  $Mg^{++}$ , обусловленными, по-видимому, генетически.

**II. Вторичный** дефицит магния – явление, присутствующее практически всем обществам современного мира. Причин тому множество, и они с известным допущением могут быть разделены на 2 большие группы: факторы, зависящие от условий жизни и связанные с различными заболеваниями.

#### **А. Причины магниевых дефицита, связанные с условиями жизни.**

*Недостаточное поступление с пищей (алиментарный дефицит).* Пищевой стандарт, принятый в России, странах Европы и Америки, не обеспечивает достаточного поступления  $Mg^{++}$  в организм человека. Это не связано с недоеданием, как в слаборазвитых странах, а обусловлено качественным составом пищи. Как уже указывалось, многие основные пищевые продукты (различные виды мяса и птицы, картофель и др. овощи, молоко и молочные продукты) содержат ограниченные количества  $Mg^{++}$ .

В большинстве продуктов с высоким содержанием  $Mg^{++}$  имеется либо много кальция или фосфора, либо белков или жиров, либо всех этих ингредиентов, что препятствует абсорбции  $Mg^{++}$ . Многие богатые  $Mg^{++}$  продукты высококалорийны, поэтому могут употребляться в пищу лишь в ограниченном количестве, не покрывая потребность в  $Mg^{++}$ . Всеми этими отрицательными свойствами не обладают шпинат и морская капуста, однако для обеспечения физиологической суточной потребности в  $Mg^{++}$ , ежедневно нужно съедать 400–450 г первого или 200 г второй. Казалось бы, как источник  $Mg^{++}$  идеальным продуктом оказывается арбуз, но и здесь можно возразить, что диуретическое свойство арбуза приведет к повышенным потерям электролитов и возрастанию суточной потребности  $Mg^{++}$ .

В связи со сказанным современная популяция характеризуется пограничным количеством  $Mg^{++}$  в организме, поэтому, кроме непосредственно алиментарного дефицита, любая дополнительная нагрузка, способствующая затруднению всасывания  $Mg^{++}$ , возрастанию его потерь или увеличению суточной потребности, может спровоцировать развитие магниевых дефицита. Среди таких факторов можно назвать гипокалорийные диеты при борьбе с лишним весом; стресс (как острый, так и, особенно, хронический); напряженную физическую работу и физическое перенапряжение; гиподинамию; воздействие высоких температур (жаркий климат, горячие цеха, регулярное посещение парной бани); злоупотребление алкоголем (злоупотребление алкоголем столь широко распространено в современном мире, что, являясь по сути болезнью, в данном контексте должно рассматриваться вместе с другими условиями жизни, а не с патологическими процес-

## НОВОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

сами); беременность и лактацию; гормональную контрацепцию.

**Б. Причины магниевого дефицита, связанные с патологическими процессами** – нарушение абсорбции в связи с возрастными изменениями или заболеваниями ЖКТ (от синдрома малой абсорбции при, например, болезни Крона, до относительно небольших нарушений функции кишечника при хроническом дуодените или субклиническом течении дисбактериоза); проявления сахарного диабета и его осложнения (гипергликемия, полиурия, применение сахароснижающих средств, диабетическая нефропатия с нарушением реабсорбции); гипергликемия любого происхождения (в том числе и ятрогенная); почечный ацидоз, нефротический синдром; гиперкортицизм; гиперкатехоламинемия; гиперальдостеронизм; гипертиреоз; гиперпаратиреоз; гиперкальциемия; артериальная гипертензия; инфаркт миокарда; застойная сердечная недостаточность; факторы риска ИБС, в частности ожирение; передозировка сердечных гликозидов; диуретическая, глюкокортикоидная, цитостатическая терапия.

Дефицит  $Mg^{++}$  проявляется разнообразными клиническими симптомами и синдромами, которые можно сгруппировать следующим образом (табл. 1). Поскольку неоднородность распределения  $Mg^{++}$  в тканях организма делает малоинформативным определение его содержания в сыворотке или эритроцитах, заподозрить магниевый дефицит можно на основании сочетания отдельных клинических признаков магниевого дефицита, особенно если они затрагивают различные системы и наблюдаются на фоне значимого провоцирующего фактора, например злоупотребления алкоголем.

Из множества патологических состояний, возникающих при магниевом дефиците, наиболее полно изучены сердечно-сосудистые заболевания. Инсулинорезистентность, дис- и гиперлипидемии, развивающиеся при дефиците  $Mg^{++}$ , должны способствовать ускорению развития **атеросклероза**, что прогностически особенно неблагоприятно при возникающих при этом повышении активности плазменного ренина и продемонстрированного *Pearson et al.* (1998) снижения выделения эндотелием вазодилатирующего фактора – окиси азота. Имеются экспериментальные данные о роли дефицита  $Mg^{++}$  в развитии атеросклероза (*Jellinek*, 1995). Эти факты хорошо объясняют, почему у жителей областей с повышенным уровнем  $Mg^{++}$  в воде отмечается замедление развития атеросклероза и меньшая смертность от этого заболевания. Понятна и известная связь между дефицитом  $Mg^{++}$  в воде и летальностью от острого инфаркта миокарда (*Rubelowitz et al.*, 1996). Необходимо подчеркнуть, что важен не только абсолютный уровень  $Mg^{++}$ , но и уровень  $Ca^{++}$ : величина отношения  $Ca^{++}/Mg^{++}$  коррелирует со смертностью от проявлений **ИБС** (*Taylor et al.*, 1991).

Недостаток  $Mg^{++}$  в воде и пище служит и серьезным фактором риска развития **артериальной гипертензии**. Кроме самостоятельного вазодилатирующего эффекта ионов  $Mg^{++}$ , опосредуемого многими механизмами (см. выше), в условиях магниевых де-

фицита отмечена повышенная чувствительность артерий к воздействию прессорных аминов.

Весьма существенна роль магния при **остром инфаркте миокарда**. Потеря ионов  $Mg^{++}$  кардиомиоцитом является его ранней реакцией на ишемию, что приводит к истощению запасов АТФ, угнетению АТФ-зависимых реакций, в том числе угнетению функционирования  $K^+/Na^+$  помпы и изменению внутриклеточного соотношения основных катионов. Повышение концентрации  $Ca^{++}$  в цитозоле вызывает активацию  $Ca^{++}$ -зависимых протеаз и липаз, приводящую к повреждению клетки. До 95 % больных в остром периоде инфаркта миокарда имеют сниженное содержание сывороточного магния (*Святов*, 1999). Одним из механизмов развития этого феномена можно считать повышенный выброс катехоламинов, который приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот, связывающих  $Mg^{++}$  (что наблюдается при любом стрессе).

Дефицит  $Mg^{++}$  с преобладанием  $Ca^{++}$  и неконтролируемое вхождение последнего в кардиомиоцит лежит в основе **реперфузионного синдрома**, развивающегося после медикаментозной, инструментальной или спонтанной реваскуляризации миокарда при остром инфаркте и проявляющегося, прежде всего, нарушениями сердечного ритма.

Как при инфаркте миокарда, так и в других ситуациях внутриклеточный дефицит  $Mg^{++}$  может служить причиной **тахикардии** и **различных аритмий** вплоть до фатальных. Выраженный магниевый дефицит сопровождается **удлинением интервала QT** (что, как известно, ассоциируется с развитием желудочковых нарушений ритма и внезапной смерти) и **увеличением «дисперсии» QT** (разницы между  $QT_{MAX}$  и  $QT_{MIN}$ ), считающийся еще более надежным признаком высокой вероятности развития нарушений ритма, в том числе и фатальных. Наиболее характерным для дефицита  $Mg^{++}$  вариантом аритмии является желудочковая тахикардия типа «пируэт» (*torsade de pointes*), а также индуцированные дигиталисом нарушения ритма, пароксизмальная суправентрикулярная аритмия, мономорфная желудочковая тахикардия. У пациентов с инфарктом миокарда выявлена корреляция между дефицитом магния и разнообразными желудочковыми нарушениями ритма.

При **застойной сердечной недостаточности** магниевый дефицит возникает как результат нейрогуморальных сдвигов (сипато-адреналовой гиперфункции, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), застоя в ЖКТ, препятствующего абсорбции  $Mg^{++}$ , и усугубляется вследствие диуретической и гликозидной терапии. У больных со сниженным уровнем  $Mg^{++}$  отмечается двукратное увеличение смертности от сердечной недостаточности.

Гипомагниемия ассоциируется с **повышенной агрегацией тромбоцитов** и возрастанием риска тромбозов и эмболий. При недостатке  $Mg^{++}$  ослабляется антиоксидантная защита.

Магниевый дефицит (уменьшение его содержания в мышцах и эритроцитах) обнаружен у больных с **пролапсом митрального клапана** (*Cohen et al.*, 1986, *Durlach*, 1994), для которых также характерны нарушения ритма.



Развивающийся при **злоупотреблении алкоголем** дефицит  $Mg^{++}$  играет определенную роль в формировании многих осложнений хронической интоксикации этанолом (от поведенческих реакций до миопатии) и играет существенную роль в развитии абстинентного синдрома.

В обычных физиологических условиях кинетический цикл  $Mg^{++}$  складывается из абсорбции в ЖКТ, распределения в средах организма и элиминации, осуществляемой, в основном, путем экскреции с мочой.

Всасывание  $Mg^{++}$  может осуществляться во всем кишечнике вплоть до сигмовидной кишки. Его усвояемость из пищевых продуктов составляет 30–35% (то есть из 300–350 мг суточной потребности усваивается около 100 мг). Она может увеличиваться под влиянием витамина  $B_6$  и ряда органических кислот (молочной, аспарагиновой, оротовой). Молоко и некоторые молочные продукты, содержащие казеин, также способствуют увеличению абсорбции  $Mg^{++}$  (возможно, в связи с большим содержанием оротовой кислоты). Абсорбции  $Mg^{++}$  в ЖКТ препятствует большое содержание в пище веществ, с которыми он образует трудно- или нерастворимые соединения – белки, жиры. Всасывание уменьшается также при избытке ионов  $Ca^{++}$ , конкурирующих с  $Mg^{++}$  на слизистой кишки, и фосфатов.

Общее количество магния в организме взрослого человека составляет 24–25 г или примерно 1000 ммоль. Наибольшая его часть – 60% – содержится в костях, формируя в содружестве с кальцием их структуру; в случае необходимости отсюда может быть мобилизовано не более 20–30%.  $Mg^{++}$  является типичным интрацеллюлярным элементом – его внутриклеточная фракция составляет 39% всего его запаса (до 80–90% внутриклеточного магния находится в виде комплекса с АТФ, в связи с чем уровень АТФ является одним из основных факторов, лимитирующих накопление этого элемента в клетке). Оставшийся 1% рас-

пределяется во внеклеточном пространстве, включая и сыворотку крови, на которую приходится лишь 0,3%.

Наибольшие количества магния содержатся в тканях с наиболее интенсивными обменными процессами. Основная часть его внутриклеточной фракции практически поровну поделена между мозговой и мышечной тканями. При этом наивысшее относительно содержание  $Mg^{++}$  отмечается в миокарде.

Концентрация магния в сыворотке крови составляет в норме 0,75–0,95 ммоль/л, а в клетках может достигать 5–10 ммоль/л. Однако в связи с неоднородностью его распределения в различных тканях внутриклеточная его концентрация варьирует в широких пределах, составляя, например, в эритроцитах лишь 2–2,6 ммоль/л. Содержание магния в сыворотке крови не отражает его запасы в организме, а зависит лишь от интенсивности его движения из депо к почкам. Также малоинформативно и его содержание в клеточных элементах крови из-за неоднородности распределения. Поэтому лабораторная оценка магниевого обмена наиболее достоверна, если анализируется экскреция  $Mg^{++}$  с мочой.

Обычно выведение  $Mg^{++}$  из организма осуществляется почками, через которые теряется примерно 100 мг/сут., то есть все всосавшееся из пищи количество. При его дефиците почечная экскреция снижается или прекращается вовсе; при увеличении поступления  $Mg^{++}$  увеличивается и экскреция. Его потери с мочой возрастают под влиянием катехоламинов и кортикоидных гормонов, чем объясняется возможность возникновения магниевого дефицита при стрессе. Существенные количества  $Mg^{++}$  могут теряться и в случае усиления потоотделения при напряженной физической работе или тепловой нагрузке; при этом его потери с потом могут достигать 15%, в то время как в обычных условиях они не превышают 1,5 мг/сут. (последним при анализе магниевого гомеостаза пренебрегают).

Эндокринно-обменные	Психические и неврологические	Сердечно-сосудистые	Висцеральные (кроме сердечно-сосудистых)	Мышечные
Нарушение синтеза инсулина Инсулинорезистентность Дис- и гиперлипидемии Истощение функции коры надпочечников Повышенный выброс катехоламинов Усиление чувствительности к катехоламинам Повышение функции щитовидной железы	Вегетативная дисфункция Синдром хронической усталости Снижение концентрации внимания, нарушения памяти Тревога, страхи, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания Головокружение, головные боли, в том числе мигрень Парестезии Тетаноидный синдром	Ускорение развития атеросклероза Развитие артериальной гипертензии Увеличение смертности от ИБС и острого инфаркта миокарда Тахикардия, аритмии Увеличение дисперсии и/или длительности интервала QT ЭКГсклонность к тромбообразованию	Бронхоспазм Ларингоспазм Пилороспазм, тошнота, рвота Дискинезия желчно-выводящих путей и холелитиаз Диффузные абдоминальные боли Гиперкинетические поносы Спастические запоры Уролитиаз Патологическое течение беременности (токсикозы, гестозы)	Судороги скелетных мышц (в том числе у детей). Повышенная сократительная активность матки (выкидыши, преждевременные роды)

$Mg^{++}$  как фармакологическое средство обладает множеством разнообразных клинических эффектов, в частности гипотензивным, антиишемическим, диуретическим и др., а также обилием показаний. В большинстве случаев фармакологическое действие  $Mg^{++}$  проявляется и при отсутствии явных признаков его дефицита. Возможно, это объясняется тем, что при многих патологических процессах развивается вторичный (общий или местный) магниевый дефицит, выступающий одним из патогенетических механизмов, способствуя прогрессированию заболевания и усугублению клинического состояния больного. Получение фармакологических эффектов  $Mg^{++}$  во многих случаях с недоказанным его дефицитом можно связать и с антикальциевым действием.

Положительный эффект препаратов  $Mg^{++}$  наблюдается как при лечении хронических заболеваний (когда  $Mg^{++}$  предупреждает обострения и улучшает качество жизни), так и в urgentных ситуациях (для восстановления нормального осуществления жизненно важных функций). При разных путях введения, обеспечивающих различные концентрации  $Mg^{++}$ , на первый план выступают его разные эффекты. Например, если седативное, спазмолитическое и некоторое гипотензивное действие при приеме внутрь проявляются довольно рано, то для заметного влияния на сердце (за исключением ЧСС) в этом случае требуется срок, измеряемый неделями.

Возможности назначения внутрь неорганических солей магния в терапевтических дозах ограничены, в связи со способностью таких доз вызывать диарею. Некоторые органические кислоты, витамины, повышая абсорбцию  $Mg^{++}$  в кишечнике и сокращая его потери с мочой, позволяют использовать меньшие дозы  $Mg^{++}$  для получения отчетливых резорбтивных

фармакологических эффектов. Среди таких факторов особое место занимает **оротовая кислота** (ОК), не только принимающая участие в магниевом обмене, но и обладающая самостоятельными метаболическими эффектами. К последним нужно отнести активацию синтеза нуклеиновых кислот, обновление миофибриллярных структур и поддержание высокого содержания АТФ в клетке. Как уже указывалось выше, уровень АТФ определяет возможности клетки накапливать  $Mg^{++}$ . Кроме того, благодаря низкой растворимости (и в воде, и в жирах) магниевой соли ОК ее диссоциация и отщепление  $Mg^{++}$  происходит только интрацеллюлярно. Поэтому магниевая соль оротовой кислоты не только хорошо абсорбируется в ЖКТ, обладая весьма незначительным послабляющим эффектом, но и обеспечивает доставку  $Mg^{++}$  непосредственно в клетку при небольших его потерях с мочой. Таким образом, магниевая соль оротовой кислоты как лекарство должна обладать следующими достоинствами:

- обеспечивать высокую абсорбцию  $Mg^{++}$  в ЖКТ при минимальных гастроинтестинальных побочных эффектах;
- не допускать существенного увеличения экскреции с мочой  $Mg^{++}$ ;
- обеспечивать накопление  $Mg^{++}$  в клетке;
- сочетать фармакологические эффекты  $Mg^{++}$  и ОК;
- повышать клиническую эффективность как  $Mg^{++}$ , так и оротовой кислоты.

Магниевая соль оротовой кислоты выпускается под названием «магнерот» в таблетках по 500 мг (32,8 мг элементарного магния). К настоящему времени накоплен значительный клинический материал об эффективности этого препарата в различных областях медицины и в первую очередь в кардиологии (табл. 2).

Таблица 2

**КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ОРОТАТА МАГНИЯ**  
(Schmidt, 1998)

Патологические состояния	Эффекты
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ИБС</li> <li>✓ Артериальная гипертензия</li> <li>✓ Суправентрикулярные нарушения сердечного ритма</li> <li>✓ Левожелудочковая недостаточность</li> <li>✓ Нарушение липидного обмена</li> <li>✓ Нарушение углеводного обмена</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– урежение приступов стенокардии</li> <li>– уменьшение потребления нитратов</li> <li>– снижение САД и ДАД</li> <li>– снижение потребности в антиаритмических препаратах</li> <li>– снижение КДО левого желудочка</li> <li>– увеличение фракции выброса</li> <li>– возрастание толерантности к нагрузке</li> <li>– снижение общего холестерина и триглицеридов</li> <li>– индуцирование инсулинзависимого усвоения глюкозы</li> </ul>

Кроме экспериментальных данных, свидетельствующих об антиатеросклеротической активности оротата магния, имеются и клирические работы, демонстрирующие влияние *магнерота* на атерогенез у человека. Так, у пациентов с ИБС при 6-недельном применении *магнерота* отмечена тенденция к снижению общего холестерина и триглицеридов (*Джанашия*, 1998). Лечение аналогичных больных в течение 30 дней меньшими дозами *магнерота* (3 табл. в сутки), но после недельного курса инфузий сульфата магния (*кормагнезина*) дало значительно более отчетливые результаты (см. рис. 2).

Так, уровень общего холестерина (ОХС) снизился почти на 15%, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) соответственно на 18,5% и 32%, триглицеридов (ТГ) на 27%. Относительно небольшое (на 11%) повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было не достоверным, тем не менее, индекс атерогенности (ИА) снизился почти на треть. Важно, что в группе больных, получавших вместо *магнерота* плацебо, достоверных изменений анализируемых показателей не произошло.



Рис. 2. Влияние комбинированного применения кормагнезина и магнерота на показатели липидного статуса больных ИБС (Шилов с соавт., 1999)

Еще более показательные результаты получены после 6-недельного курса *магнерота* в дозе 6 табл./сут. у больных с сочетанием ИБС и метаболического кардиоваскулярного синдрома (*Погорелко с соавт.*, 2001). Было достигнуто снижение ИА с 6,1 до 2,6, то есть на 57%; уровень ТГ снизился более чем на 55%, а ХС ЛПВП повысился почти вдвое. При этом приводятся наблюдения о положительных сдвигах в углеводном обмене у пациентов с сахарным диабетом: уменьшение степени гипергликемии и/или глюкозурии. Отмечена и тенденция к нормализации уровня факторов свертывающей системы крови.

Особо необходимо подчеркнуть, что практически во всех работах изменения ОХС из всех показателей были наименьшими, составляя обычно 2,5–6%, а иногда вообще отсутствовали.

В отношении влияния *магнерота* на уровень АД все авторы единодушны: при исходной артериальной гипертензии препарат заметно уменьшал ее степень.

Так, у пациентов со стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией добавление к антиангинальной и антигипертензивной терапии *магнерота* в дозе 6 табл./сут. сроком на 6 недель позволило добиться снижения АД со 157,8/88,3 мм рт. ст. до 125,6/

82,8 мм рт. ст. (*Орлов, Погорелко*, 1997). Такое снижение происходит постепенно на протяжении как минимум трех недель терапии и сочетается с последовательным урежением сердечного ритма, что демонстрируют результаты и других работ (рис. 3).

Во многих работах антигипертензивный эффект содержащих магний препаратов связывается с компенсацией дефицита  $Mg^{++}$ . Этот взгляд подтверждается определением содержания  $Mg^{++}$  в сыворотке крови, эритроцитах и его экскреции с мочой. Кроме того, известно, что многие антигипертензивные средства способны вызывать или усиливать этот дефицит, что создает условия для проявления эффектов магниесодержащих препаратов. Так, хорошо известно свойство мочегонных (гипотиазида, клопамиды) усиливать экскрецию  $Mg^{++}$ . Показана способность верапамила снижать уровень  $Mg^{++}$  в сыворотке крови и эритроцитах (*Dorup et al.*, 1994). Тем не менее, не все авторы находят различия между уровнем  $Mg^{++}$  больных артериальной гипертензией и здоровых лиц (*Durlach et al.*, 1992). Кроме того, убедительные данные о связи антигипертензивной эффективности магниесодержащих препаратов с наличием или отсутствием магниевого дефицита отсутствуют. В литера-

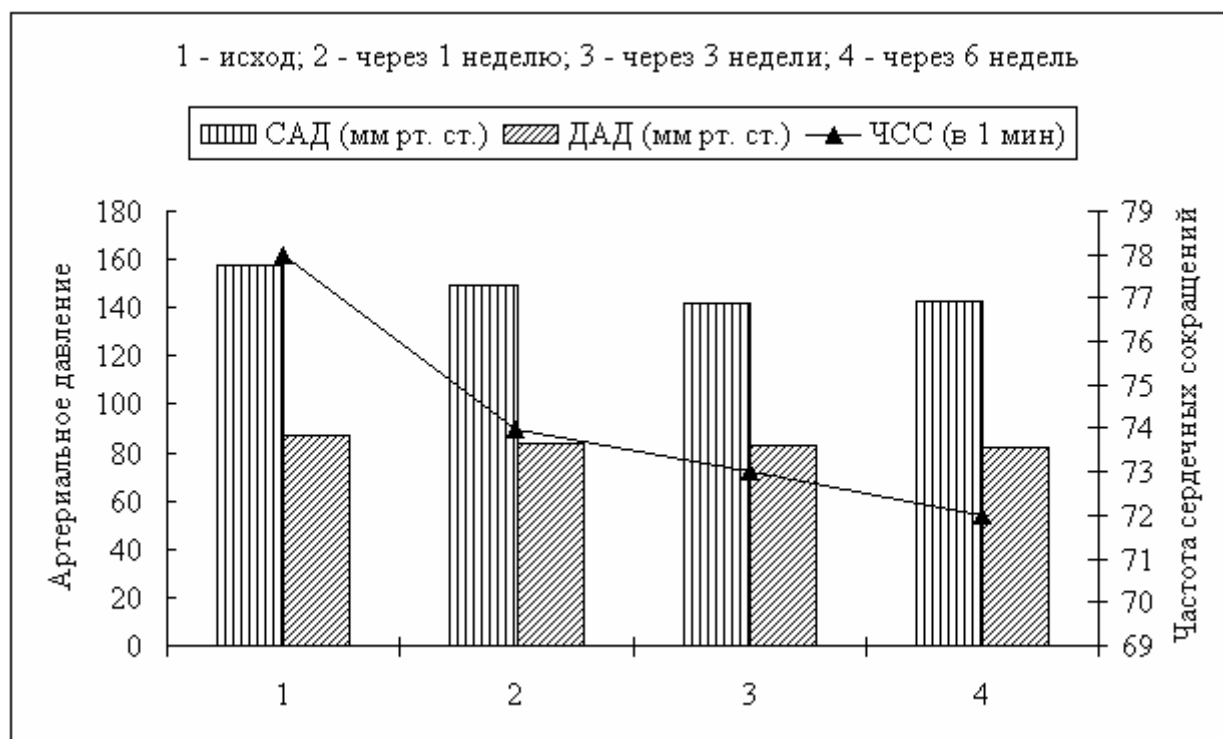


Рис. 3. Влияние магнерота на уровень артериального давления (САД и ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (Поздняков, 1999)

туре приводятся данные о наибольшей эффективности такой терапии при симптоматических артериальных гипертензиях, в частности почечной, а также у лиц с более высокой активностью плазменного ренина.

Практически все исследователи единодушны во мнении о том, что магниесодержащие препараты, и в частности магнерот, не влияют на уровень АД у больных без артериальной гипертензии.

Можно заключить, что *магнерот* безусловно показан для лечения артериальной гипертензии, однако в наибольшей степени можно рассчитывать на его клинические эффекты при:

- магниевом дефиците, проявлением которого кроме типичного клинического симптомокомплекса (см. выше) может служить снижение экскреции  $Mg^{++}$  с мочой;
- высокой активности ренина в плазме крови;
- сочетании артериальной гипертензии с дислипидемией;
- сочетании артериальной гипертензии с резистентностью к инсулину, сниженной толерантностью к углеводам, с сахарным диабетом;
- наличии других заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- наличии хронической алкогольной интоксикации.

Сегодня не вызывает сомнения антиангинальная активность *магнерота*. Способность дополнительной магниевой терапии уменьшать частоту приступов стенокардии и потребность в нитратах была показана еще в 1986 г. (Ziskoven et Trubestein). Позже в открытом контролируемом исследовании с участием 1606 больных, удалось показать возможность уменьшения частоты приступов стенокардии на 61,3% и

сокращения приема быстродействующих нитратов на 58,8% уже через 3 недели приема *магнерота* в дозе 2–3 табл./сут. (Ziskoven, 1990).

Эффективность *магнерота* была продемонстрирована у пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса и артериальной гипертензией II степени при его добавлении к подбранной антиангинальной и антигипертензивной терапии. Назначение у них *магнерота* в течение 5 недель (1 неделю – по 6, остальные – по 3 табл./сут.) позволило уменьшить частоту приступов стенокардии в неделю в среднем с 11,2 до 1,9 и сократить прием нитросорбида с 80 до 32 мг/сут., причем эта уменьшенная доза сохранялась и через 2 недели после прекращения приема *магнерота*; количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время приема препарата, составило в среднем 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные израсходовали по 53 таблетки (Ежов с соавт., 2001). Аналогичные данные получены у пациентов мужского пола среднего возраста (Галевич, 2001).

В различных исследованиях продемонстрирована эффективность *магнерота* не только при стенокардии, но и при безболевой ишемии миокарда, при которой уменьшались как частота и длительность эпизодов безболевой ишемии, так и ее площадь (Верткин, 1996; Поздняков, 1999).

При изучении влияния *магнерота* на состояние больных, проходивших реабилитацию в санатории после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда (6 табл./сут. в I неделю и 3 табл./сут. в две последующие недели), использовались 2 группы сравнения: пациенты, получавшие аспаркам (6 табл./сут.), и больные, получавшие только базисную терапию,

одинаковую во всех трех группах (Городецкий с соавт., 1999). Редкие приступы стенокардии, наблюдавшиеся в начале лечения (в среднем по группам – 1,85–2,5 в сутки), на фоне приема *магнерота* уредились втрое, чего не отмечалось в контроле. В группе наблюдения отмечено наиболее частое увеличение толерантности к нагрузке, а также небольшое, но значимое увеличение фракции выброса.

Таким образом, у больных ИБС *магнерот* уменьшает частоту приступов стенокардии, предупреждает развитие безболевой ишемии миокарда, способствует возрастанию толерантности к нагрузке, а также может благоприятно влиять на сердечную гемодинамику. Практически во всех работах подчеркивается улучшение самочувствия больных.

Имеются клинические данные о том, что 3-недельный курс *магнерота* у больных ИБС не только предупреждает приступы стенокардии, но и способствует

купированию одышки при физической нагрузке (Костякова и Матрусов, 1998). Поскольку одышка при физической нагрузке служит одним из первых проявлений застойной сердечной недостаточности, представляет интерес анализ функции сердца по данным ЭхоКГ.

Можно утверждать, что влияние *магнерота* на морфофункциональные характеристики сердца зависят от исходного состояния пациента. Так, если при отсутствии явных клинических и грубых эхокардиографических признаков нарушения функции левого желудочка после курса *магнерота* отмечено постоянство фракции выброса (ФВ) и снижение ударного объема (УО) при уменьшении конечного диастолического и конечного систолического объемов (КДО и КСО) левого желудочка, то при исходной ФВ менее 40% лечение *магнеротом* приводило к отчетливому улучшению показателей насосной функции левого желудочка (табл. 3).

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ МАГНЕРОТА НА НЕКОТОРЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ**

по Погорелко с соавт., 2001		Ежов с соавт., 2001		
Показатели	Без грубых признаков нарушения функции ЛЖ	Показатели	ФВ < 40%	ФВ > 40%
КДО	↓	ФВ	↑	=
КСО	↓	УО	↑	=
УО	↓	ΔS	↑	=
ФВ	=			

Положительный эффект при 4-недельном приеме *магнерота* был получен и у пациентов с КДО, превышающем 100 мл (рис. 4). Возрастание (ФВ) сочета-

лось с существенным уменьшением КДО и КСО левого желудочка. При этом отмечено улучшение переносимости нагрузок.



Рис. 4. Влияние *магнерота* на некоторые морфофункциональные характеристики левого желудочка у пациентов с исходным увеличением КДО (Geiss, 1998)

Все авторы, изучавшие магниевый статус больных с застойной сердечной недостаточностью единомышленны во мнении, что у этих больных имеется дефицит  $Mg^{++}$ , который уменьшается или купируется на фоне применения магнерота. Более того, в некоторых работах указывается на улучшение сна, уменьшение раздражительности, а при проведении психологического тестирования выявлена нормализация уровней депрессии и тревоги у пациентов с исходным их повышением.

Множество работ по применению *магнерота* при застойной сердечной недостаточности посвящено его противоаритмическому действию.

Выраженность антиаритмического эффекта *магнерота* столь высока, что многие авторы именно нарушения сердечного ритма считают основным показанием к его применению при разнообразных патологических состояниях. Такой подход кажется особенно правомочным в связи с распространенностью магниевого дефицита в клинике.

Итак, большинство исследователей, изучавших эффективность *магнерота* при ИБС, отмечают его способность предупреждать и купировать экстрасистолию, как суправентрикулярную, так и желудочковую, а также другие суправентрикулярные нарушения ритма. Показана эффективность *магнерота* в качестве поддерживающего средства после купирования мерцательной аритмии. 8-недельная подготовка *магнеротом* к аорто-коронарному шунтированию в плацебо-контролируемом исследовании с участием 102 пациентов позволила в течение первых 6 дней послеоперационного периода уменьшить частоту появления суправентрикулярных нарушений ритма в 1,3 раза, а потребность в антиаритмических препаратах на 32% (HAAS, 1995).

Отмечается эффект и при желудочковых аритмиях. Так, при частых одиночных, парных, полиморфных желудочковых эктопических комплексах и аллоритмии неишемического генеза, усугублявшихся при физической нагрузке (увеличение их количества, появление парных комплексов или эпизодов желудочковой тахикардии), 2-недельный курс *магнерота* позволил добиться положительного эффекта у 55% пациентов (*Трешкур с соавт.*, 1998). Правда, по мнению авторов *магнерот* в виде монотерапии оказывается недостаточным при желудочковых нарушениях ритма высоких градаций, при которых необходима его комбинация с другими средствами.

Показана антиаритмическая эффективность *магнерота* у детей. В группе пациентов в возрасте от 7 до 15 лет с идиопатическими суправентрикулярными и желудочковыми нарушениями ритма и выявленным дефицитом  $Mg^{++}$  проведена терапия *магнеротом*

(в первую неделю – 35–45 мг/кг/сут. и 20–25 мг/кг/сут. в последующие 5 недель). Антиаритмический эффект отмечен у 50% детей. Авторы подчеркивают, что в единичных случаях продления терапии удавалось получить дополнительный положительный эффект (*Сербин и Жиркова*, 1999).

Серия работ, выполненных сотрудниками ММА им. И.М. Сеченова, посвящена применению *магнерота* у детей с удлинением интервала QT. У детей в возрасте от 7 до 16 лет с приобретенным и врожденным (наследственным и ненаследственным) нарушением слуха, сочетавшимся с удлинением интервала QT и различными нарушениями ритма, а также эпизодами потери сознания, были выявлены гипомagneзиемия и гипокалиемия. На фоне 3-месячного комбинированного лечения анаприлином (20 мг/сут.) и *магнеротом* (6 табл./сут.) была получена стойкая ремиссия: за этот период не было отмечено нарушений ритма или эпизодов потери сознания, а длительность интервала QT уменьшилась вдвое (отличаясь от должного на  $0,024 \pm 0,009$  с). При этом авторы подчеркивают, что если при врожденном удлинении интервала QT достаточно 200 мг  $Mg^{++}$  в сутки (6 таблеток *магнерота*), которые можно комбинировать с бета-адреноблокаторами (например, в случае пролапса митрального или трикуспидального клапанов), то в случаях приобретенных форм удлинения QT (вызванных лекарственными препаратами, электролитными нарушениями, разнообразными заболеваниями сердца, ЦНС и др.) суточная доза  $Mg^{++}$  должна достигать 400–600 мг.

Особо необходимо подчеркнуть, что одно из наиболее важных и перспективных показаний к назначению *магнерота* – борьба с проаритмическим эффектом антиаритмиков I и III классов (*Wink*, 1993).

Учитывая данные о том, что при пролапсе митрального клапана понижено содержание  $Mg^{++}$  в скелетных мышцах и эритроцитах, а выраженность клинической картины зависит от дефицита  $Mg^{++}$  (*Durlach*, 1994), а также частоту нарушений ритма и внезапной смерти при этом заболевании (*Сторожаков с соавт.*, 1992), включение препаратов  $Mg^{++}$  в комплексную терапию пролапса митрального клапана вполне закономерно. Более того, поскольку в механизмах развития дисплазии соединительной ткани важную роль играют нарушения магниевого обмена, то такая терапия приближается к каузальной. Не удивительно, что имеются данные об уменьшении выраженности клинических симптомов и устранении признаков пролапса митрального клапана на ЭхоКГ при комбинированной терапии препаратами  $Mg^{++}$ , бета-адреноблокаторами и психотропными средствами (*Reba et al.*, 1988).

Эффективности монотерапии *магнеротом* (6 табл./сут. в течение 6 месяцев) пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана посвящена серия работ под руководством академика *Мартынова А.И.* (1999). Показано благоприятное влияние препарата на многие функциональные и органические изменения, свойственные этому заболеванию. Так, выявлено снижение частоты всех проявлений синдрома вегетативной дистонии (с 30,2–95,3% до 4,6–37,2%), симптомов сосудистых нарушений (с 27,9–88,4% до 4,6–44,2%), геморрагических нарушений, расстройств настроения; зарегистрировано возрастание оценок качества жизни. При холтеровском мониторинге документировано снижение средней (на 7,2%) и максимальной (на 10,6%) ЧСС, коли-

чества эпизодов тахикардии (на 44,4%) и экстрасистол (примерно на 36%), уменьшение продолжительности интервала QT. При суточном мониторинге АД зарегистрировано уменьшение числа лиц с артериальной гипертензией (с 37,2% до 23,3%) и увеличение количества пациентов с оптимальным суточным профилем АД (типа «dipper»). На фоне терапии *магнеротом* отмечена нормализация показателей магниевого гомеостаза и уменьшение выраженности морфологических изменений в коже, выявленных у больных данной группы. Положительная динамика морфофункциональных показателей сердца при терапии *магнеротом* пациентов с пролапсом митрального клапана представлена на рисунке 5.

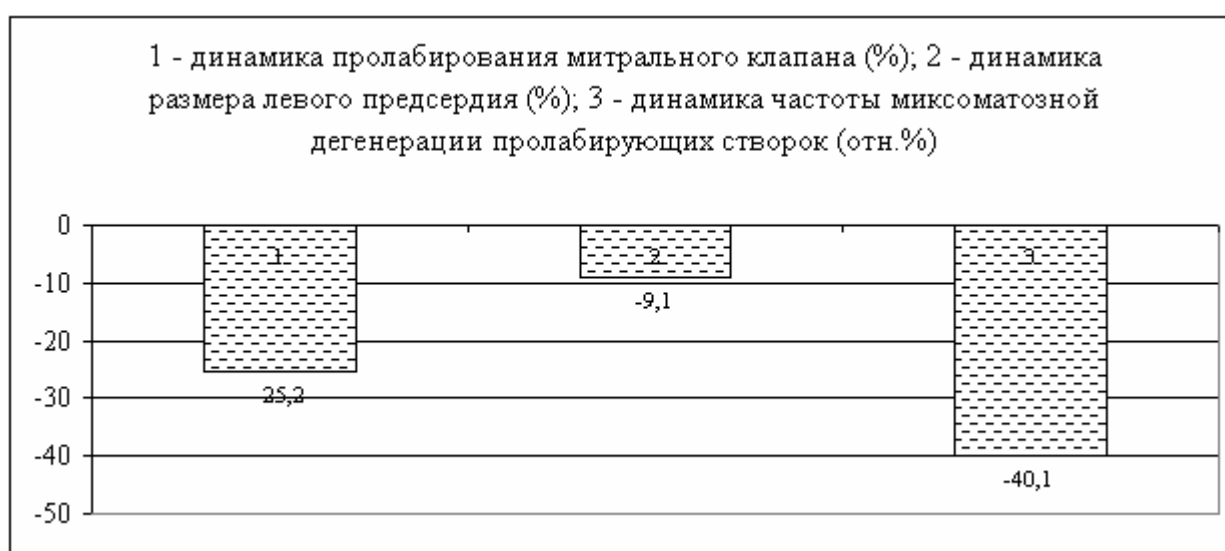


Рис. 5. Влияние магнерота на морфофункциональные характеристики митрального клапана и левого предсердия у больных с пролапсом митрального клапана (Степура с соавт., 1999)

По данным *Шилова с соавт.* (2000) на фоне комбинированной терапии магнеротом с бета-адреноблокаторами редуцируют клинические признаки пролапса митрального клапана. Более чем у половины пациентов исчезал поздний систолический шум, а его длительность у оставшихся больных сокращалась на 36%. Отмечены нормализация процессов реполяризации, устранение нарушений сердечного ритма, предупреждение клинических

проявлений синдрома удлинения QT и внезапной смерти.

Среди прочих эффектов *магнерота* при пролапсе митрального клапана обнаружено его влияние на продукцию оксида азота, которая, в отличие от контрольной группы, в 60% случаев увеличивалась в 2–2,5 раза (*Жиркова с соавт.*, 2000).

Таким образом, магниевая терапия в кардиологии сегодня имеет надежную теоретическую основу и убедительное практическое подтверждение.

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I И II ТИПОВ С ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ



С.А. Зорина

*врач С.А. ЗОРИНА, д.м.н. В.Ю. ОКНИН, врач Э.Т. ХАЙБУЛИНА,  
к.м.н. А.И. КОЖУШКОВ, к.м.н. Е.В. КРИВЦОВА,  
врач Э.Н. МИКАБЕРИДЗЕ, врач Л.М. ИБРАГИМОВА,  
врач К.Э. ПИРОЕВА, врач Ю.С. ПОЛУПАНОВА,  
профессор А.Л. ВЕРТКИН,  
кафедра клинической фармакологии МГМСУ,  
Медицинский центр «Андреевские больницы»,  
ГКБ №81 Департамента здравоохранения  
Правительства города Москвы*

Эректильную дисфункцию (ЭД) считают сегодня таким же типичным осложнением сахарного диабета (СД), как и диабетические микро- и макроангиопатии, полинейропатию, ретинопатию и др. Показано, что ЭД ухудшает качество жизни больных СД, инициирует и поддерживает депрессивное состояние пациента (Penson D.F. et al, 2003). Это не только негативно отражается на компенсации углеводного обмена, но и способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ЭД. По данным Верткина А.Л., Демидова Н.А. (2005), Guay A.T. (2001), Vinik A., Richrdson D. (1998) ЭД встречается у половины больных СД, нередко развивается в молодом возрасте и иногда оказывается первым проявлением СД второго типа.

Одной из основных причин ЭД у больных СД считают диабетическую нейропатию (Saenz de Tejada I., Goldstein I., 1988, Veves A., Webster L., 1995), распространенность которой колеблется по данным разных авторов от 10 до 80% (Галстян Г.Р., 2001). Развитие диабетической нейропатии связывают со снижением эндоневрального кровотока, увеличением эндоневральной васкулярной сопротивляемости и уменьшением эндоневрального кислородного напряжения. Метаболическая теория патогенеза диабетической нейропатии основывается на особенностях полиолового обмена, в основе которого лежит метаболизация глюкозы в сорбидол и фруктозу под воздействием ферментов альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы. Накопление сорбитола и фруктозы в нервных клетках вызывает осмотический дисбаланс и эндоневральный отек, что ведет к невральной дегенерации. Другие метаболические изменения и, в частности, снижение скорости нервного проведения вследствие нарушения соотношения лактат/пируват, приводят к истощению содержания НАДФ и оксида азота, что ведет к снижению скорости нервного проведения (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2003).

Для медикаментозного лечения ЭД традиционно используют вазоактивные препараты: блокатор аль-

фа-2-адренорецепторов йохимбин и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. В то же время патогенетический подход к терапии ЭД у больных СД предполагает прежде всего лечение диабетической нейропатии. Как показали результаты широкомасштабных многоцентровых многолетних исследований ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, 1999) и DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie, 1997) одним из наиболее эффективных средств для лечения периферической полинейропатии является  $\beta$ -липовая кислота, однако целенаправленных исследований ее влияния на эректильную функцию больных СД не проводилось.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность  $\beta$ -липовой кислоты в коррекции эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом I и II типов.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выборка материала составила 211 мужчин с компенсированным СД 1-го и 2-го типов ( $HbA_{1c}$  не более 7,5%) в возрасте от 18 до 65 лет (табл. 1), согласившихся на обследование, имеющих постоянную половую партнершу и доброжелательные отношения с ней.

Из исследования исключались пациенты с декомпенсацией углеводного обмена, операциями на органах малого таза в анамнезе, нарушениями функции щитовидной железы, гиперпролактинемией и гиперкортицизмом, хронической почечной недостаточностью, травмами позвоночника, получающие препараты, негативно влияющие на половую функцию (диуретики тиазидного ряда, неселективные бета-адреноблокаторы) и не относящиеся к группе сахароснижающих препаратов, а также больные, имеющие приобретенный или врожденный андрогенный дефицит, патологию полового развития, анатомические изменения наружных половых органов, психогенные расстройства, тяжелую декомпенсированную соматическую патологию.



Таблица 1

## ОБЩЕКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СД

Показатели	СД 1-й тип, n=89	СД 2-й тип, n=122
Возраст (M±SD), лет	39±9,2*	54±9,8
Длительность СД (M±SD), лет	10,5±7,2*	5±8,3
ИМТ (M±SD), кг/м <sup>2</sup>	24,4±3,2	29,34,1*
Инсулинотерапия, %	100	9
Таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП), %	–	70,5
Инсулин + ТСП, %	–	14,8
Нефропатия, %	50,6	44,3
Ретинопатия, %	67,4	50,8
Макроангиопатия нижних конечностей, %	66,3	59
Артериальная гипертензия, %	75,3	71,3
ИБС, %	7,8	10,7

\* – p &lt; 0,05.

Средний возраст пациентов с СД 1-го типа (n = 89) составил (39±9,2) лет, средняя продолжительность заболевания составила (10,5±7,2) лет, индекс массы тела (ИМТ) (24,4±3,2) кг/м<sup>2</sup>. Средний возраст пациентов с СД 2-го типа (n=122) составил (54±9,8) лет, средняя продолжительность заболевания составила (5±8,3) лет, индекс массы тела – (29,3±4,1) кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, пациенты с СД 2-го типа были достоверно старше, но при этом продолжительность заболевания у них была достоверно меньше, по сравнению с пациентами с СД 1-го типа.

ИМТ пациентов при СД 1-го типа соответствовал норме (<25 кг/м<sup>2</sup>), а при диабете 2-го типа – избыточной массе тела (>25 кг/м<sup>2</sup>). Несмотря на различия больных СД 1-го и 2-го типов по возрасту, длительности заболевания, ИМТ, различий по частоте встречаемости осложнений СД (нефропатия, ретинопатия, макроангиопатия) и сопутствующих заболеваний не было.

Все пациенты с СД 1-го типа получали инсулинотерапию. Среди пациентов с СД 2-го типа только 5,7% пациентов находились на диетотерапии и не получали сахароснижающего лечения, 70,5% регулярно применяли пероральные сахароснижающие препараты (бигуаниды, сульфаниламиды), 14,8% получали комбинацию пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина пролонгированного действия, 9% – находились на инсулинотерапии (табл. 1).

Всем пациентам проводили общеклиническое исследование, клиничко-неврологическое исследование, оценку соматического и психологического статуса с использованием тестов тревожности (тест Спилберге-ра) и депрессии (тест Бека) для исключения психогенного характера ЭД; опросник оценки состояния ВНС. Всем больным проводилось: клинический анализ крови, общий анализ мочи, оценку суточной глюкозурии, биохимическое исследование крови (гликемический профиль, HbA<sub>1c</sub>, липиды сыворотки – холестерин, триглицериды, β-липопротеиды), ПСА, исследование гормонального статуса (ТТГ, ЛГ, ИРИ, тестостерон, лептин, пролактин); инструментальные исследования (УЗИ, ЭКГ, УЗДГ артерий полового члена, нижних конечностей); консультации специалистов (уролога, окулиста).

Для оценки эректильной функции использовали анкетирование по шкале МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции, укороченный вариант теста, Rosen R.C. et al., 1997). При анализе ответов на вопросы теста количество баллов суммировали, и, на основании полученной суммы, состояние расценивали как отсутствие нарушений эрекции – если сумма составляла более 20 баллов; ЭД легкой степени – при сумме 16–20 баллов; средней степени – 11–15 баллов; тяжелая – 10 и менее баллов.

Неврологическое тестирование соматической периферической нервной системы проводили с использованием шкалы НДСм (модифицированной шкалы NIS<sub>U</sub>) и диагностической шкалы TSS, которые позволяют количественно (в баллах) оценивать сенсорные нарушения. Стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) проводили на нейроэлектростимуляторе фирмы «МБН» (Россия). Сенсорное проведение изучали при стимуляции икроножного нерва (n. suralis dextr.) на основании оценки параметров потенциала действия (ПД) и скорости распространения возбуждения (СРВ). Оценку функционального состояния двигательного нерва осуществляли, анализируя амплитуду М-ответа, скорость распространения возбуждения и резидуальную латентность (РЛ) при стимуляции малоберцового нерва (n. peroneus dextr.).

Первые три стандартные пробы (ЧСС-тесты) основаны на анализе изменений ритма сердца под воздействием нагрузок и направлены на оценку преимущественно парасимпатических влияний в ССС. 1. Тест «6 дых/мин» – отношение максимального интервала R-R к минимальному при дыхании с частотой 6 циклов в мин. 2. Тест «30/15» – отношение 30-го интервала R-R к пятнадцатому от начала вставания при ортопробе. 3. Проба Вальсальвы (15 сек) с вычислением индекса Вальсальвы – отношение максимального интервала R-R после пробы к минимальному во время пробы. Стандартный набор КВТ включал два АД-теста. Данные тесты направлены на исследование эфферентных симпатических влияний в ССС. 4. Ортопроба с вычислением разницы между систолическим артериальным давлением в положении

## НОВОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

лежа и на третьей минуте пробы. 5. Проба с изометрическим напряжением: определение прироста диастолического АД в процессе изометрического напряжения (сжимание кисти правой руки с усилием в 30% от максимального сжатия в течение 3 минут) по отношению к диастолическому АД в покое.

Частотный анализ ВРС выполняли с помощью аппаратного комплекса «ВНС – Спектр» (программа анализа «Поли-Спектр», Нейрософт, 1995–2003). При анализе пятиминутных отрезков записей интервалов R-R определялись следующие показатели: 1) среднеквадратическое отклонение длины нормальных кардиоинтервалов (SDNN), характеризующее общую ВРС, 2) плотности спектральной мощности составляющих ВРС в частотных диапазонах: 0,003–0,04 Hz – very low frequency (y-VLF), 0,04–0,15 Hz – low frequency (y-LF), 0,15–0,4 Hz – high frequency (y-HF), 3) относительная вариабельность (ОВ) – процентный вклад VLF, LF, HF спектральных составляющих в общую ВРС, 4) отношение y-LF/y-HF. Исследование проводили после предварительной 15-минутной адаптации в состоянии расслабленного бодрствования (лежа) в течение 7 минут. Принято считать, что HF-составляющая спектра связана с дыхательной аритмией и отражает эфферентную парасимпатическую активность в ССС, LF-составляющая характеризует преимущественно симпатическую, барорефлекторную активность вегетативных механизмов регуляции РС. Соотношение LF/HF отражает симпатико-парасимпатический баланс в ССС.

Исследование эффективности и безопасности тиогаммы ( $\alpha$ -липовой кислоты) в комплексной терапии ЭД и вегетативной нейропатией проводилось 120 пациентам, разделенным на 2 группы по 60 человек в каждой. В I группе больные наряду со стандартным лечением СД получали бенфотиамин («Мильгамма», фирма «Верваг Фарма ГмбХ») и альфа-липовую кислоту («Тиогамма», фирма «Верваг Фарма ГмбХ»), во II (контрольной) группе проводили только стандартную терапию – сахароснижающие препараты и витамины группы «В» (препарат «Мильгамма», фирма «Верваг Фарма ГмбХ»).

Препарат «Тиогамма», фирма «Верваг Фарма ГмбХ» – это меглюминовая соль тиоктовой кислоты.

Хорошая переносимость данного препарата обусловлена, в частности, свойствами данной соли. Тиогамма в отличие от этилендиаминовой соли тиоктовой кислоты обеспечивает безболезненное гипоаллергенное введение, не вызывает тромбозов; в отличие от трометановой соли – не вызывает депрессию дыхания, гиперкалиемию, гипотонию, диарею. Из побочных эффектов тиогаммы по данным литературы (Dr.K. Lehmann, 2000) отмечается нестойкая головная боль, чувство усталости, кратковременное жжение в руке и плече.

Тиогамму вводили внутривенно в дозе 600 мг в 150 мл 0,9% раствора хлорида натрия один раз в сутки в течение 10 дней, затем применяли внутрь в дозе 600 мг (1 таблетка) утром за полчаса до завтрака в течение 3 месяцев. Далее следовали повторные трехмесячные курсы перорального приема препарата с месячным перерывом между ними. Общая продолжительность терапии составила 1 год. Оценка фармакотерапии проводилась с помощью как клинических, так и параклинических методов, включавших ЭНМГ, анализ вариабельности сердечного ритма, кардиоваскулярные пробы.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Ink. USA). Результаты обрабатывались параметрическими и непараметрическими методами с использованием дисперсионного анализа, критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, метода множественных сравнений с учетом поправки Бонферрони, анализа зависимостей с применением коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия –  $p < 0,05$ .

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех обследованных больных СД эректильная дисфункция по шкале МИЭФ-5 была выявлена у 57% пациентов. Средний возраст больных с ЭД и без ЭД не различался, однако длительность СД у больных с ЭД была достоверно больше ( $18,0 \pm 8,1$ ), чем у пациентов без ЭД ( $9,0 \pm 7,8$ ),  $p < 0,05$ . В два раза чаще ЭД была представлена у больных СД 2-го типа – 70,5%, по сравнению с пациентами с СД 1-го типа (38,2%) (табл. 2).

Таблица 2

## ДАнные БОльНЫХ СД 1-го И 2-го ТИПОВ ПО ШКАЛЕ МИЭФ

	Больные без ЭД	Больные с ЭД
Общее количество больных, n = 211	91 (43%)	120 (57%)
СД 1-й тип, n = 89	55 (61,8%)	34 (38,2%)
СД 2-й тип, n = 122	36 (29,5%)	86 (70,5%)*

\* –  $p < 0,05$ .

По шкале МИЭФ-5 ЭД легкой степени (16–20 бал.) определялась у 24,2% больных, средней степени (11–15 бал.) – у 25%, тяжелой степени (10 и менее бал.) – у 50,8%.

Среди больных СД 1-го типа чаще ЭД выявлена в возрасте от 30 до 39 лет и составила 66,7%, а у больных СД 2-го типа в старших возрастных группах от 40

до 49 лет – 72,3%, от 50 до 65 лет – 74% (табл. 3). Возникновение ЭД в молодом возрасте, как правило, выявлялось при продолжительном, более 10 лет, течении СД 1-го типа. Полученные данные свидетельствуют, что выраженность ЭД у больных СД 1-го и 2-го типов имеет прямую корреляцию с длительностью заболевания, а у больных СД 2-го типа с возрастом пациентов.

Таблица 3

**КЛИНИЧЕСКАЯ ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ ЭД ПРИ СД 1-го И 2-го ТИПА  
В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ**

Возраст	Общее число больных с ЭД, %	СД 1-го тип, %	СД 2-го тип, %
18–29	0,8	100	–
30–39	2,4	66,7*	33,3
40–49	39,2	6,2	72,3*
50–65	57,5	26	74*

\* –  $p < 0,05$ .

По результатам клинико-неврологического обследования больных СД 1-го и 2-го типов выявлены проявления дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии (ДСМПН) у 63%, автономной нейропатии – у 71% больных. Больные предъявляли жалобы на боли (10,4%), парестезии (3,8%), онемение (2,8%), жжение (1,9%), у них выявлено снижение чувствительности: болевой (17%), температурной (13,3%), вибрационной (6,6%), тактильной (0,9%), гипорефлексия: ахилловых (14,2%), коленных (9,5%) рефлексов. Средний балл по шкале TSS соответствовал  $0,8 \pm 0,25$  ( $M \pm SD$ ), по шкале NIS<sub>LL</sub> –  $4,6 \pm 0,68$  баллов. Достоверных различий в проявлениях сенсомоторной полинейропатии между пациентами 1-го и 2-го типа СД получено не было. При тестирование вегетативных показателей: тахикардия покоя выявлена у 19,4% больных, ортостатическая гипотензия – у 4,3%, гипогидроз – у 4,7%, гипергидроз – у 5,2%, запоры – 3,3%, диарея – 3,3%, чередование запоров и диареи – у 9%, снижения зрения в сумерках – 17%, недержание мочи – у 9%.

По результатам нейрофизиологического тестирования больные с ЭД и без ЭД не имели различий в выраженности сенсомоторных нарушений. По данным анализа ВРС у больных с СД и ЭД было выявлено снижение общей вариабельности ритма сердца, снижение общей мощности спектра регуляции (TP), высокочастотного (HF), низкочастотного компонента (LF) и очень низкочастотного компонента (VLF). ВРС отражало как угнетение симпатических, так и парасимпатических и влияний у больных СД с ЭД по сравнению с пациентами без ЭД ( $p < 0,05$ ).

Представленность патологических значений кардиоваскулярных проб в группе больных СД с ЭД (50%) была достоверно выше, чем у больных СД без ЭД (3,5%,  $p < 0,05$ ). Это указывает на тесную связь ЭД у больных СД с выраженностью вегетативных расстройств. Достоверное значительное повышение показателя LF/HF у больных с ЭД (2,5 раза) свидетельствовало о резком снижении парасимпатических влияний по сравнению с симпатическими у данных больных ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

**РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ СД  
С И БЕЗ ЭД**

Параметры ЭНМГ и ВРС		Больные без ЭД	Больные с ЭД
Оценка состояния моторных и сенсорных волокон	Ампл.М-ответа мВ (n. peroneus)	3,3±0,7	3,7±0,44
	СРВ м/с (n. peroneus)	46,30,8	43,3±0,6
	РЛ м/с (n. peroneus)	2,5±0,24	2,6±0,14
	ПД мкВ (n. suralis)	10,9±1,2	9,9±1,3
	СРВ м/с (n. suralis)	48,0±1,8	44,0±1,28
Оценка вегетативной нервной системы	Патологические изменения КВТ	3,5%	50%
	RRNN, мс	859	675,3±12,82*
	SDNN, мс	49,3	28,1±1,11*
	TP, мс <sup>2</sup>	1466±10,1	620,2±9,2*
	LF, мс <sup>2</sup>	870±16,2	285,3±14,1*
	HF, мс <sup>2</sup>	175±20,3	74,4±22,2*
	VLF, мс <sup>2</sup>	565±10,4	260,4±8,2*
	LF/HF	1,5 ±0,41	3,83±0,11*

\* –  $p < 0,05$ .

Все пациенты с ЭД были разделены случайным методом на две группы по 60 человек. Отличий по возрасту, длительности СД, выраженности сенсомоторных и вегетативных проявлений, представленности сопутствующих заболеваний в группах не было. В I группе больные наряду со стандартным лечением СД получали бенфотиамин («Мильгамма») и альфа-липоевую кис-

лоту («Тиогама»), во II (контрольной) группе проводили только стандартную терапию – сахароснижающие препараты и витамины группы «В» («Мильгамма»).

Во 2 фазе исследования проведена оценка эффективности курсового лечения тиогаммой ЭД и проявлений диабетической нейропатии через 3 и 12 месяцев (табл. 5).

Таблица 5

**ОЦЕНКА ЭД ПО ШКАЛЕ МИЭФ У БОЛЬНЫХ СД  
ДО И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ**

СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ЭД	ГРУППА I			ГРУППА II		
	До лечения, n = 60	Через 3 месяца n = 60	Через 12 месяцев, n = 57	До лечения, n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 56
легкая степень, %	25	28,3	40,4	23,3	23,3	26,8
средняя степень, %	23,3	23,3	19,3	26,7	28,3	28,6
тяжелая степень, %	51,7	48,3	40,4*	50	48,3	44,6

\* –  $p < 0,05$ .

На фоне лечения количество пациентов I группы с ЭД легкой степени увеличилось в 1,5 раза, с ЭД средней и тяжелой степени уменьшились в 1,2 и 1,3 раза соответственно, а во II группе показатели ЭД остались прежними (уменьшение ЭД тяжелой степени связано с выбытием из исследования 4 пациентов, у которых  $HbA_{1c}$  более 7,5%). Данные изменения свидетельствуют о регрессе

проявлений ЭД на фоне лечения  $\beta$ -липоевой кислотой.

Субъективное состояние больных оценивалось с помощью карты – опросника, выраженность симптомов определялась в баллах. Рассматривались в динамике средняя сумма баллов симптомов, обусловленных нарушением периферической чувствительности, и вегетативными нарушениями, полученные результаты приведены в табл. 6.

Таблица 6

**ДИНАМИКА СУБЪЕКТИВНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ  
(по результатам карты – опросника)**

Проявления соматической и вегетативной нейропатии	Группа I			Группа II		
	До лечения, n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 57	До лечения, n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 56
Симптомы, обусловленные периферической полинейропатией, баллы	10±0,22	7±0,25*	4±0,27*	9±0,23	9±0,7	8±0,21
Симптомы, обусловленные вегетативными нарушениями, баллы	8±0,3	6±0,26*	4±0,22*	7±0,95	7±0,15	6±0,31

\* –  $p < 0,05$ .

На протяжении всего периода терапии альфа-липоевой кислотой наблюдалась положительная динамика субъективного состояния. Все больные отметили улучшение в виде уменьшения выраженности и исчезновения ряда жалоб. Симптомы, обусловленные периферической полинейропатией, регрессировали быстрее, чем симптомы, обусловленные диабетической вегетативной нейропатией. Наиболее отчетливой динамикой была после первого трехмесячного курса: у большинства больных прекратились судороги икроножных мышц, уменьшились чувство онемения, парестезии и жгучая боль в конечностях. У большей части больных исчезли жалобы на головокружение при переходе из горизонтального положения в вертикальное, у остальных – головокружение уменьшилось. У большинства пациентов нормализовались терморегуляторные расстройства, включая потоотделение, частоту стула. Такие жало-

бы, как учащенное сердцебиение, дизурические нарушения, снижение зрения в сумерках, были подвержены регрессу в меньшей степени. Таким образом, годовой курс терапии альфа-липоевой кислотой приводит к существенному улучшению субъективного состояния больных в виде уменьшения жалоб, обусловленных сенсомоторной и вегетативной нейропатиями.

Обязательным условием участия во II фазе исследования было компенсированное состояние углеводного обмена, так как по данным проведенных ранее исследований нарушение функций нервной системы происходит параллельно степени нарушения углеводного обмена. Несмотря на компенсацию, во II (контрольной) группе тяжесть вегетативных расстройств существенно не изменилась. Эти результаты согласуются с данными многоцентрового исследования «Контроль диабета и

его поздние осложнения» («The Diabetes Control and complications Trial»), которые свидетельствуют, что длительная компенсация СД имеет в большей степени профилактическое, чем лечебное значение.

Пациентам I группы, получавшим альфа-липоевую кислоту (тиогамму) предлагалось оценить через 12 месяцев лечения удовлетворенность терапией и переносимость препарата по 4-мерной шкале (очень хорошо, хорошо, удовлетворительно, плохо).

Таблица 7

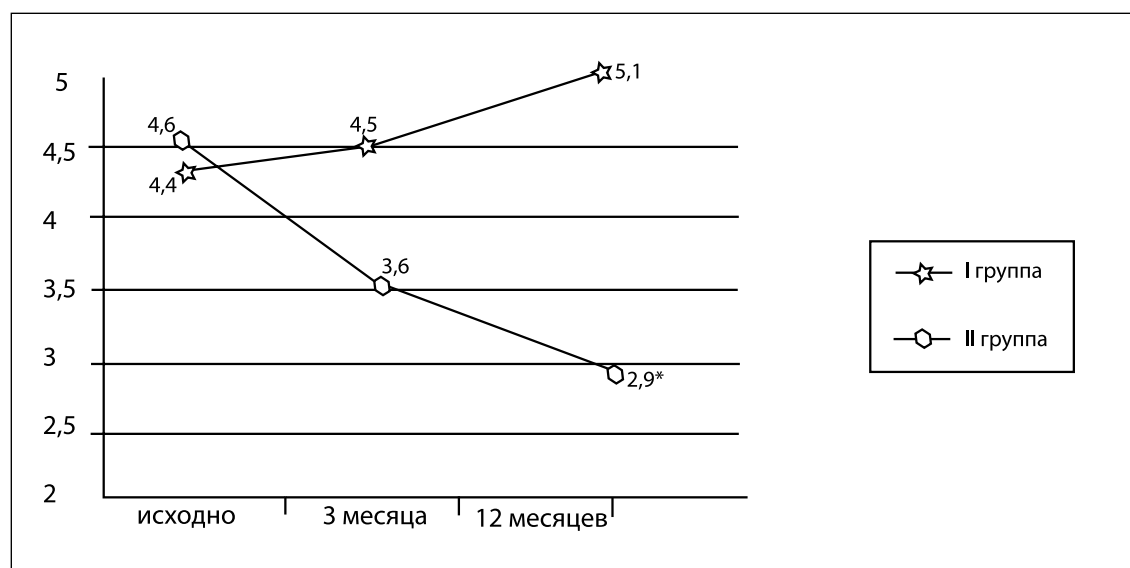
#### ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ТЕРАПИЕЙ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «ТИОГАММА»

Шкала оценки:	Удовлетворенность		Переносимость	
	n = 57	%	n = 57	%
«очень хорошо»	16	28,1	13	22,8
«хорошо»	32	56,1	34	59,6
«удовлетворительно»	9	15,8	10	17,6
«плохо»	0	0	0	0

В 1-й группе удовлетворенность лечения альфа-липоевой кислотой оценили «очень хорошо» 16 (28,1%) человек, «хорошо» – 32 (56,1%), «удовлетворительно» – 9 (15,8%). На очень хорошую переносимость в I группе указали 13 (22,8%) пациента, на хорошую – 34 (59,6%), на удовлетворительную – 10 (17,6%), на плохую – 0. У 6 (10%) пациентов во время первого курса лечения альфа-липоевой кислотой (тиогаммой) отмечалась нестойкая головная боль, а 4 (6,7%) пациента отмечали – чувство усталости. Перечисленные побочные действия регрессировали самостоятельно, в последующих повторных курсах приема альфа-липоевой кислоты (тиогаммы) не отмечались. Таким образом, подавляющее большинство пациентов хорошо переносили терапию альфа-липоевой кислотой и были удовлетворены результатами лечения (табл. 7).

На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение числа пациентов, предъявляющих жалобы на боли в ногах, и практически полный регресс других

субъективных проявлений. Отмечено статистически значимое улучшение болевой, температурной и вибрационной чувствительности и существенная положительная динамика ахилловых и коленных рефлексов. Средний балл по шкалам TSS и NIS<sub>LL</sub> (НДСм) на фоне терапии достоверно снизился. Однако, при оценке нарушений чувствительности в группе I исходно индекс шкалы НДСм составил  $4,6 \pm 0,2$  балла (рис. 1), что соответствовало умеренно выраженной периферической сенсорно-моторной нейропатии, через 3 месяца индекс шкалы НДСм снизился до  $3,6 \pm 0,3$  балла ( $p > 0,05$ ), через 1 год – до  $2,9 \pm 0,1$  баллов ( $p < 0,05$ ), что соответствовало лишь начальным признакам периферической сенсорно-моторной нейропатии. В контрольной группе исходное значение индекса шкалы НДСм было близко к соответствующему показателю в I группе –  $4,4 \pm 0,4$  балла, но его дальнейшая динамика не носила столь отчетливого положительного характера (рис. 1).



\* –  $p < 0,05$  различие с исходными данными.

Рис. 1. Динамика индекса шкалы НДСм на фоне лечения

## НОВОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Таким образом, под влиянием альфа-липоевой кислоты достоверно нарастало различие между I и II группами по индексу шкалы НДСм ( $p < 0,05$ ).

Отмечалась положительная динамика симптомов диабетической периферической нейропатии с уменьшением неврологического дефицита.

Для динамического наблюдения за состоянием больных на фоне лечения в данном исследовании, помимо оценочных шкал субъективных ощущений и объективных неврологических симптомов, применялся электронейромиографический контроль, позволивший в полной мере отразить состояние функции периферических нервов; полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8

## ДИНАМИКА ЭНМГ-ПАРАМЕТРОВ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Параметры ЭНМГ	Группа I			Группа II		
	До лечения n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 57	До лечения n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 56
Ампл. М-ответа мВ (n. peroneus)	3,7±0,44	3,7±0,38	3,8±0,28	3,8±0,41	3,9±0,1	3,9±0,94
СРВ м/с (n. peroneus)	43,3±0,8	44,5±0,86	44,9±0,6	42,3±0,7	42,3±0,8	42,9±0,6
РЛ м/с (n. peroneus)	2,6±0,14	2,3±0,1	2,2±0,14	2,7±0,11	2,6±0,6	2,5±0,8
ПД мкВ (n. suralis)	10,9±1,2	9,6±1,18	9,3±1,17	9,9±1,8	9,9±1,3	9,8±1,4
СРВ м/с (n. suralis)	44,0±1,28	47,3±0,96 *	48,1±0,36 *	43,0±1,38	43,4±1,8	44,9±1,5

Примечание: n – количество больных;

\* –  $p < 0,05$ .

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии бенфотиамина на функцию двигательных и чувствительных аксонов при субклинических и легких формах диабетической полинейропатии, что обусловлено улучшением метаболических процессов в нервных волокнах.

Таким образом, лечение бенфотиамином способствует восстановлению сенсомоторных расстройств при периферической нейропатии. Однако существенное редуцирование вегетативных расстройств наблюдалось только в I группе на фоне лечения и бенфотиамином, и альфа-липоевой кислотой.

Таблица 9

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДО И НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	Группа I			Группа II		
	До лечения n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 57	До лечения n = 60	Через 3 месяца, n = 60	Через 12 месяцев, n = 56
RRNN, мс	675,3±12,82	782,2±5,7*	820,2±8,7*	680,4±14,9	685,7±8,2	698,7±8,1
SDNN, мс	28,1±1,11	31,1±0,83	37,1±0,95	27,2±0,92	28,4±0,7	30,4±0,3
TP, мс <sup>2</sup>	620,2±9,2	890,1±8,67*	987,1±8,7*	580,3±10,22	590,1±7,1	607,1±4,7
LF, мс <sup>2</sup>	285,3±14,1	382,7±9,42*	482,7±8,2*	267,4±9,35	2778,93	2964,93
HF, мс <sup>2</sup>	74,4±22,2	160,2±12,4*	198,2±16,4*	69,6±7,77	78,4±4,1	97,1±5,07
VLF, мс <sup>2</sup>	260,4±8,2	347,1±7,83	407,1±8,8	243,6±5,31	255,1±6,1	267,1±5,7
LF/HF	3,83±0,11	2,39±0,09*	2,19±0,9*	3,83±0,08	3,75±0,1	3,67±0,12
Изменения патологические КВТ, %:						
начальные	16,7	33,3*	42,1*	20	21,7	25
несомненные	66,7	50	45,6*	66,7	65	62,5
грубые	16,7	16,7	13,3	13,3	13,3	12,5

Примечание: n – количество больных;

\* –  $p < 0,05$ .

В I группе больных после первого трехмесячного курса терапии альфа-липоевой кислотой наблюдался переход у ряда больных неврологичеких расстройств в начальные (у 10 из 60 пациентов – 16,7%) по данным КВТ (табл. 9). Не было отмечено положительной динамики у больных с грубым нарушением показателей КВТ, но не было выявлено и ухудшение показателей КВТ. Дальнейшие длительные курсы терапии альфа-липоевой кислотой привели к более существенной динамике. Через 1 год терапии (т.е. после 3 трехмесячных курсов, проводимых с перерывом в 1 месяц) уменьшилась доля больных с грубым поражением (с 16,7 до 13,3%) ( $p > 0,05$ ), возросла доля больных с начальным поражением с 16,7% до 42,1% ( $p < 0,05$ ), уменьшилась доля больных с несомненным поражением с 66,7% до 45,6% ( $p < 0,05$ ), что объясняется переходом пациентов из групп несомненных поражений в группу начальных. Полученные данные свидетельствуют об эффективности альфа-липоевой кислоты даже при выраженных поражениях вегетативной нервной системы. Но для их устранения требуются длительные курсы терапии.

Во II группе в течение первых 3 месяцев наблюдения динамика была несущественной, а у 1 больного был отмечен переход начального поражения в несомненное. Через 1 год доля начальных вегетативных поражений повысилась с 20% до 25% ( $p < 0,05$ ), снизилась доля несомненных поражений – с 66,7% до 62,5%, а также снизилась доля грубых поражений с 13,3% до 12,5%. Таким образом, в контрольной группе больных, не получавших лечение альфа-липоевой кислотой, тяжесть нарушений по данным кардиоваскулярного тестирования не имела существенной положительной динамики ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что при выявлении динамики КВТ не получено статистически значимых различий данных для больных при СД 1-го и 2-го типов в первой группе, т.е. эффективность альфа-липоевой кислоты была одинакова как при СД 1-го, так и СД 2-го типов.

Сравнение результатов вариабельности ритма сердца в I и II группах до лечения, через 3 месяца и через год позволило оценить терапевтическую эффективность альфа-липоевой кислоты в отношении вегетативной нервной системы (табл. 9).

На фоне трехмесячных курсов лечения получена положительная динамика показателей временного и спектрального анализа. Возросли показатели RRNN (с 675 до 782 мс) ( $p > 0,05$ ), SDNN (с 28,1 до 31,1 мс) ( $p > 0,05$ ), что свидетельствовало о повышении преимущественно парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма. Повысилась общая мощность спектра нейрогуморальных влияний на сердце (TP) с 620,2 до 890,1 мс<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Повысились уровни высокочастотного (HF) и низкочастотного (LF) компонентов спектра ВРС ( $p < 0,05$ ). Существенно снизилось соотношение LF/HF (с 3,83 до 2,19) ( $p < 0,05$ ), что также свидетельствует об значительном усилении парасимпатических влияний. Увеличились показатели

очень низкочастотного компонента (VLF) в общей мощности спектра регуляции ритма сердца, это также является важным показателем эффективности терапии, так как выявлена связь снижения мощности VLF и риском внезапной смерти. В контрольной группе динамика показателей ВРС была несущественной с некоторыми изменениями в положительную сторону.

Таким образом, под влиянием лечения альфа-липоевой кислотой в течение года возросла общая мощность спектра ВРС, повысились уровни вагальных, симпатических и гуморально-метаболических влияний в модуляции сердечного ритма. В симпатопарасимпатическом балансе значительно возросло влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Динамика показателей ВРС на фоне лечения альфа-липоевой кислотой отражает значительное улучшение состояния вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с СД 1-го и 2-го типов на фоне терапии альфа-липоевой кислотой, как через 3 так и через 12 месяцев.

Положительное воздействие альфа-липоевой кислоты на состояние парасимпатической вегетативной иннервации возможно связано с влиянием на обмен миелина, который является наиболее чувствительным к оксидантному стрессу.

#### ВЫВОДЫ

Распространенность эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом 1-го типа в возрасте 26–60 лет составляет 38,2%, 2-го типа в возрасте от 39 до 65 лет – 70,5%. Тяжесть эректильной дисфункции, независимо от типа сахарного диабета коррелирует с длительностью основного заболевания и тяжестью неврологических расстройств, а при сахарном диабете 2-го типа и с возрастом пациентов.

1. Тяжесть эректильной дисфункции не имеет жесткой зависимости от выраженности сенсомоторных расстройств, но имеет четкую корреляционную связь со снижением показателей вегетативной регуляции преимущественно в парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы.
2. На фоне монотерапии бенфотиамином отмечалось улучшение клинических и нейрофизиологических показателей сенсорных и моторных систем без существенных изменений вегетативных параметров. При комбинированной терапии альфа-липоевой кислотой (тиогаммой) и бенфотиамином (мильгаммой) было выявлено значительное улучшение, как сенсомоторных показателей, так и параметров вегетативной регуляции, преимущественно в парасимпатическом отделе.
3. На фоне комбинированной терапии альфа-липоевой кислотой (тиогаммой) и бенфотиамином (мильгаммой) происходила значительная редукция проявлений эректильной дисфункции, что объясняется улучшением показателей вегетативной регуляции, преимущественно в парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы.



Ю.С. Полупанова

## ТРАНССЕКСУАЛИЗМ. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

врач Л.В. РУДЕНКО, к.м.н. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО,  
врач Ю.С. ПОЛУПАНОВА, врач Ю.А. ТИШОВА,  
кафедра клинической фармакологии  
и фармакотерапии МГМСУ, ЭНЦ РАМН,  
медицинский центр «Андреевские больницы»

Этот человек был мужчиной, одетым в женское платье, и его пол настолько тщательно скрывался, что в течение нескольких лет у меня не было сомнений в том, что это женщина. Кое-кто провозгласил его гермафродитом, однако эти рассказы не внушали доверия, и я продолжала считать Ви-Уа женщиной; и... в племени к нему обращались всегда как к «ней» — следуя традиции говорить о мужчинах, которые облачаются в женское платье, как о женщинах ... Она была самая высокая среди зун и, безусловно, превосходила своих соплеменниц как умственно, так и физически. Цвет ее кожи напоминал цвет кожи китайцев, у многих зун было похожее телосложение... Ее память легко воспринимала практические знания своего народа и все, что она слышала из внешнего мира. Она обладала несгибаемой волей и неутомимой жаждой знаний. Ее пристрастия были невероятно сильны. Она все бы отдала за то, чтобы служить тем, кого любила, однако была мстительна по отношению к тем, кто мешал ей. Ее считали строгой, но справедливой.

(Пассел 1996, 67)

### 1.1. ПОНЯТИЕ ТРАНССЕКСУАЛИЗМА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Транссексуализм (ТС) — это стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу, несмотря на правильные, соответствующее генетическому полу формирование гонад, уrogenитального тракта, вторичных половых признаков; характеризуется стремлением изменить свой пол путем гормонального и хирургического лечения и легализовать в обществе желаемую половую роль.

Понятие «транссексуализм» было впервые применено к пациентам, физическое и психологическое состояние которых определялось как ... «патологическое состояние личности, заключающееся в полярном расхождении биологического и гражданского пола с одной стороны с полом психическим с другой стороны».

Первые описания патологического стремления изменить свой пол, что обозначалось как «превратное ощущение своего пола» или «сексуально-эстетическая инверсия», относятся к середине прошлого века (Миланов и др. 1999, 5–6; Ellis 1915; Ellis H. and Symonds 1986). В истории косвенное упоминание о транссексуалах можно найти у Геродота: «Описывая скифов, Геродот рассказывает об одной типичной для них болезни: мужчины становятся женственными по характеру, надевают женское платье и занимаются женскими работами. Они называются «энеями». (Клейн 2000, 196). В римской мифологии так же описаны случаи половых трансформаций. Так, в своих «Метаморфозах» Овидий рассказывает о знаменитом греке Тиресии, который достоверно знал, какой из двух полов заключает в себе большее сексуальное желание, так как, прожив 7 лет в образе женщины, знал обе стороны любви. Феномен того, что мужчины в течение жизни живут в роли женщин, известны и индейцам.

В 1910 г. Магнус Гиршфельд ввел понятие «транссексуализм» и опубликовал под этим названием монографию с казуистическим и историческим материалом (Hirschfeld 1910). Однако, различную типизацию он заимствовал у д-ра Крафт-Эбинга

(Kraft-Ebing 1877), который, описывая метаморфозы сексуальной паранойи, различал два варианта:

- 1) вариант, когда это сексуальное состояние врожденное и одновременно единственно возможное для половой функции;
- 2) вариант, когда это состояние не является врожденным и проявляет себя как временная аномалия при нормальной половой ориентации индивидуума в дальнейшем. Здесь впервые звучит различие между продолжительной тотальной транспозицией половой идентичности (транссексуализм) и проходящей частичной половой идентичности (трансвестизм).

В 70-х годах прошлого века уже отметилось увеличение числа операций по смене анатомического пола в Скандинавии, Англии, Франции, Германии. Однако, это увеличение показало значительную ограниченность результатов оперативного лечения. Подобное накопление опыта и оценка результатов привели к тому, что после чрезмерного увлечения хирургической «переделкой» пола в 60–80 годы наступил период не только сдержанности, но порой и отрицания по отношению к данной проблеме. Таким образом, транссексуализм (эонизм, сексуально-эстетическая инверсия, психический гермафродитизм) — можно определить как патологическое состояние личности, заключающееся в полярном расхождении биологического и гражданского пола, с одной стороны, с полом психическим, с другой. Иными словами — нарушение половой самоидентификации, которое заключается в несоответствии чувства своей половой принадлежности характеру наружных половых органов, т.е. стойкое осознание своей принадлежности к противоположному полу.

Сочнева З.Г. (1988) и Бухановский А.О. (1993) определяют транссексуализм как внутреннюю убежденность пациентов в принадлежности к иному полу при отсутствии психотической симптоматики, ненависть и отвращение к собственным природным половым признакам, стремление ассимилироваться в обществе среди лиц противоположного пола, а также настоятельное требование трансформации телесного



пола. Диагноз «транссексуализм» ставят только после исключения психических отклонений взрослым и подросткам, достигшим полового созревания и желающим изменить свои половые органы и жить как представители другого пола. Человек с транссексуализмом чувствует себя либо мужчиной, заключенным в тело женщины, либо наоборот. В гармонично организованном теле определенного пола живет «инополая» душа, и эта душа не только живет, она чувствует, мыслит, страдает, испытывает желания и влечения, которые не может реализовать. Транссексуализм официально включен в «Международную классификацию болезней, травм и причин смерти». Несмотря на это, в нашей стране данное заболевание и ряд последствий, которые стоят за сменой пола и многолетним приемом ЗГТ, практически не изучалось, и в профессиональной литературе представлены не было. Это делало его неизвестным для подавляющего числа современных практикующих врачей, в том числе и врачей общей практики, которые просто не знают как лечить подобных больных, и надо ли это делать, когда у них возникают типичные соматические заболевания, в частности заболевания сердца (Бухановский, 1993).

Выраженность нарушения половой дифференцировки может варьировать в широких пределах, что объясняет многообразие клинических вариантов транссексуализма – от ярких «ядерных» до стертых «краевых» форм. Распространенность транссексуализма в мире, по данным различных авторов, колеблется от 1:40000 до 1:100000 населения. Транссексуализм встречается практически во всех этнических группах, несмотря на значительные культурные различия, что может служить косвенным доказательством наличия его биологической основы. Данных о распространенности транссексуализма в нашей стране нет (Миланов и др. 1999).

Диагноз транссексуализма основывается на следующих критериях:

- стабильное и неизменное чувство принадлежности к противоположному полу, дискомфорт и ощущение несоответствия своему биологическому полу;
- постоянная озабоченность и желание избавиться от первичных и вторичных половых признаков и приобрести противоположные путем хирургического и гормонального лечения;
- завершение полового развития.

Дополнительными диагностическими указаниями являются развитие данных нарушений с раннего дет-

ского возраста, отсутствие симптомов другого психического заболевания и врожденных аномалий развития половых органов.

Основные симптомы: полная идентификация полового самосознания и половой роли с противоположным полом, гомосексуальная ориентация, стойкие доминирующие идеи отвержения своего биологического и социального пола с дисморфофобоподобными расстройствами и перемены его на противоположный.

Сопутствующая симптоматика представлена различными формами психосоциальной дезадаптации, проявляющейся психогенными нарушениями и разными видами девиантного поведения, деструктивными тенденциями и суицидальной активностью.

Различают женский и мужской транссексуализм

(ТС). При женском ТС биологические женщины (генетические) ощущают себя в мужском поле, при мужском ТС – биологические (генетические) мужчины ощущают себя в женском поле. Диагноз «транссексуализма» ставится взрослым и подросткам, достиг-

шим полового созревания, которые желают изменить свои половые органы и жить как представитель другого пола, после исключения психических отклонений.

В отечественной литературе выделяют «ядерную» (яркую) и краевую (стертую) формы ТС. Последняя отличается мягкостью течения и возможностью сексуальной и социальной адаптации без смены пола.

Дифференциальная диагностика транссексуализма проводится:

- с эндогенными психическими заболеваниями (шизофрения), в клинике которых на первое место выходят бредовые идеи сексуального метаморфоза;
- транссвестизмом двойной роли (исключительно у мужчин);
- гомосексуализмом, имеющем в своей клинической картине полоролевую инверсию;
- другими нарушениями половой идентичности в рамках расстройств первичноорганических поражений головного мозга.

В настоящее время общепринятой радикальной мерой помощи при транссексуализме является психосоциальная адаптация пациента в осознаваемом поле.

По имеющимся статистическим данным, количество ТС в ряде стран на 100 000 населения составляет (табл. 1).

Таблица 1

США	Германия	Швеция	Англия	Нидерланды	Сингапур	Россия
Мужчины Интервал от 1 до 35 чел	1	2,2	2,7	5	8,4	35
Женщины Интервал от 0,25 до 12 чел	0,25	0,97	1	2	3,2	12

*Если попытаться нарисовать портрет современной российской адаптированной «транссексуалки» (т. е. М-Ж ТС), то это, скорее всего, будет женщина 30–40 лет, неоправданно резко порвавшая с прошлым, перебравшаяся в Москву или Питер, прошедшая через гомосексуальный опыт, имеющая неразрешимые до конца проблемы выбора партнера, плюс полный маргинальный «букет» из проблем с пропиской, жильем, работой и признанием. Другая категория – это те, кто сумели сделать операцию и сменить документы в годы «первого кризиса», т. е. 20–21 год, и для которых, вследствие этого путь к образованию был отрезан, пополняют ряды проституток и разного рода шоу.*

## ОБЗОРЫ

Анализ данных таблицы 1 свидетельствует, что распространенность ТС характерна практически для всех стран мира, независимо от принадлежности к какой-либо этнической группе.

В то же время, по данным большинства авторов мужской ТС в соотношении 3:1 значительно преобладает над женским. Однако данные Бухановского А.О. (1994), а также данные ЭНЦ РАМН Козлова Г.И., Калининко С.Ю., и Адамяна Р.Т. (1996) существенно отличаются от соотношений выше приведенных, полученных в зарубежных странах. В России женский транссексуализм значительно преобладает над мужским. По данным Бухановского А.О. (1994) соотношение лиц с ТС составляет 1:4, 1, где преобладающее большинство – пациенты с женским ТС. По данным ЭНЦ РАМН Козлов Г.И. Калининко С.Ю. (1996) на каждые три случая женского ТС приходится один случай мужского ТС.

Цитогенетическое обследование лиц с ТС выявило во всей группе нормальный кариотип без нарушения числа и структуры хромосом, т. е. **46 xy** – у мужчин с ТС и **46xx** – у женщин с ТС.

Выделение транссексуалов в отдельную группу перед учеными поставило задачу разработки методов лечения, как мужского, так и женского.

В настоящее время патогенез транссексуализма и другое нарушение половой идентичности окончательно не решен. Одни авторы (Калининко С.Ю.) придерживаются биологической концепции (генетической и др.), другие уделяют решающее значение в формировании транссексуализма психо-социальные факторы (R. Stoller, O. Keruberg).

Известно [47], что «... на сегодняшний день, учитывая достаточно высокий риск возникновения суицидов при невозможности избавиться от «ненавистного» тела, радикальным способом лечения, дающим возможность пациенту с ТС на первых порах «примирить» его с жизнью, а в дальнейшем в той или иной степени самореализоваться, является метод коррекции вторичных половых признаков, включающий гормональную терапию и оперативное лечение».

Тактика реабилитационных корригирующих мероприятий включает несколько этапов. На первом этапе осуществляется психиатрическая экспертиза, проводимая стационарно и направленная на исключение трансвестизма, гомосексуализма или психических состояний.

Второй этап включает изменение гражданского пола со сменой всех документов. На этом этапе начинается проведение гормонального лечения (андрогенотерапии – при женском ТС, эстрогенотерапии – при мужском ТС), иногда у женщин с ТС производится удаление молочных желез.

Третий этап заключается в хирургической коррекции морфологического пола, наружных (иногда и внутренних) половых органов, а также адаптационная

психотерапия. У женщин проводится мастэктомия и фаллопластика. Мастэктомия направлена на создание ареолы и контура груди, которые эстетически будут схожи с таковыми у мужчин. Фаллопластика может проводиться с использованием торакодорсального лоскута, лучевого лоскута, кожно-мышечного лоскута с использованием прямой мышцы живота с сохранением нижних эпигастральных сосудов, с использованием островкового пахового лоскута, островкового переднелатерального лоскута бедра, лоскута голени.

Фаллопластика может быть выполнена с созданием «мужского» типа мочеиспускания или без формирования такового. Успешными оказались попытки создания мошонки путем растяжения больших половых губ или кожи паховой зоны с возможностью имплантации в нее протезов яичек.

Единого мнения в отношении необходимости удаления матки и проведения кастрации в литературе не имеется. С одной стороны, активная андрогенотерапия ведет к прекращению менструаций и вызывает значительную вирилизацию, с другой – после удаления матки вместе с придатками возможно развитие выраженного посткастрационного синдрома с сосудистыми кризами, горячими приливами, профузными потами и другими характерными проявлениями. В то же время удаление матки рекомендовано не только с позиций изменения пола, но также и во избежание ее новообразований под действием препаратов тестостерона.

Гормональная терапия является наиболее сложным и важным этапом в лечении транссексуализма, поскольку, начинаясь еще в период постановки диагноза в дальнейшем ЗГТ носит пожизненный характер и именно от ее эффективности и адекватности зависит качество жизни пациента. В случае с пациентами с ТС качество жизни после проведенного лечения крайне актуально, так как «количество жизни» у них сокращено на годы жизни в «чужом» теле, т.е. годы до начала терапии и смены паспорта (пациенты начинают отсчет новой жизни после смены паспорта, а днем рождения считают день проведения операции по смене пола).

Важную роль в адаптации организма к противоположному биологическому полу, к которому больные с ТС сами себя относят, играет гормональная терапия. Причем если до операции еще можно обойтись без приема гормонов, хотя лучше начинать их прием за 6 месяцев до проведения операции, что облегчает протекание послеоперационного периода и исключает развитие тяжелого посткастрационного синдрома, то после операции, которая включает в себя проведение гонадэктомии, без нее уже нельзя обойтись, потому что помимо поддержания сексуального статуса (либидо, вторичные половые признаки) она выполняет еще целый ряд важных функций, указанных в таблице 2.

Таблица 2

До хирургической коррекции гениталий	После хирургической коррекции гениталий
Подавление вторичных половых признаков биологического пола и развитие таковых противоположного	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Профилактика развития посткастрационного синдрома</li> <li>2. Развитие и поддержание вторичных половых признаков выбранного (противоположного) пола</li> <li>3. Поддержание сексуальной функции</li> <li>4. Профилактика остеопороза</li> <li>5. Нормализация функции гипофиза</li> </ol>

Раннее начало гормонотерапии (за 3–6 месяцев) также облегчает и ускоряет социальную адаптацию больных после проведения операции, улучшает психическое состояние пациентов, оказывает благотворное влияние на психологические функции и, следовательно, обладает психотропным эффектом в приспособлении организма больного к новым условиям существования. Психотропное действие гормонов на лиц с ТС реализуется двумя путями: непосредственно гармонизирующим, регулирующим влиянием на мозговую деятельность (энергизирующий, антидепрессивный эффект андрогенов, транквилизирующее, анксиолитическое действие эстрогенов) и опосредованно – через их соматический эффект – трансформацию вторичных половых признаков, которая ведет к редукции комплекса ключевых переживаний своего физического несоответствия.

О побочных эффектах заместительной гормональной терапии MtF транссексуалов с применением эстрогенов, прогестиннов и антиандрогенов, вреде HRT для здоровья, влиянии приема гормональных препаратов на продолжительность жизни идет много споров, в которых одна сторона придерживается позиции однозначного вреда гормонотерапии, другая – относительной ее пользы.

Прием гормонов противоположного пола может быть связан с различными побочными эффектами. Недавнее исследование 816 MtF транссексуалов и 293 FtM транссексуалов (всего было обследовано 1109 в течение нескольких лет) показало, что в случае, если гормонотерапия проводится под наблюдением квалифицированного врача, она является сравнительно безопасной (Van Kesteren и др., 1997; Futterweit, 1998; Schlatterer и др., 1998). Смертность среди испытуемых была не выше, чем в контрольной группе. Среди MtF транссексуалов, принимавших оральные эстрогены, были замечены случаи тромбозов и легочной эмболии (2–6% от общего числа наблюдаемых). В большей части случаев это происходило у пациентов старше 40 лет в течение первого года гормонотерапии (Van Kesteren и др., 1997). Данной возрастной группе, а также тем, у кого повышен риск подобных заболеваний, рекомендуется использование трансдермальных гормональных препаратов, которые практически никогда не вызывают побочных эффектов.

Андрогенотерапия при женском транссексуализме обычно назначается за несколько лет до проведения хирургической коррекции гениталий. Эффект

от введения андрогенов начинает проявляться у пациентов с женским ТС уже через 2–3 недели после первой инъекции препарата: значительно усиливается либидо, повышается физическая активность, изменяется голос, появляется оволосение на верхней губе. Прекращение менструальной функции происходит в сроки от 1–6 месяцев (у 60% – после первой инъекции, 20% – после 5–6-й инъекции).

Через год после начала приема андрогенов отмечается заметный вирилизирующий и маскулинизирующий эффекты: увеличение мышечной массы, рост волос на лице и на теле, увеличение размеров ноги (это связано с анаболическим действием андрогенов на мышечную ткань), гипертрофия клитора до 4–5 см, однако дальнейшего увеличения не наблюдается. Интересно, что не отмечается различий в дозе получаемого препарата до и после хирургической коррекции гениталий (ХКГ), т.е. удаление яичников не изменяет чувствительности рецепторов к андрогенам, т.к. введение андрогенов начинается еще до операции и ведет к «отключению» функции яичников.

Однако подбирать дозу препарата в каждом случае необходимо индивидуально под контролем уровня гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон) в плазме крови, потому что, как показали исследования, проведенные в ЭНЦ РАМН (Слонимский Б.Ю. 1997) и РМАПО (Косинова, 2003), время выведения препарата из организма колеблется в широких пределах (от 3 до 5 недель), а назначения неадекватной дозы может приводить к нежелательным побочным эффектам.

## 1.2 ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОИЗВОДСТВА ТЕСТОСТЕРОНА. ПРЕПАРАТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Современный этап развития терапии андрогенами начался с разработки в 30-х годах в Нидерландах и Германии подразделениями компании «Органон» технологии промышленного синтеза тестостерона. В работе «О мужском гормоне, в кристаллической форме, полученном из яичек», профессор фармакологии Ernst Laqueur впервые закрепил за гормоном название «тестостерон». Одновременно профессором Adolf Butenandt было получено 15 мг кристаллов относительно неактивного продукта распада тестостерона, названного им – андростероном. В дальнейшем им была разработана структура тестостерона и производства его из холестерина, а югославским химиком Leopold Ruzicka был получен патент на способ получения тестостерона из холестерина, за что ими

## ОБЗОРЫ

в 1939 г. была получена Нобелевская премия. В течение 2 лет с момента открытия тестостерона в клинической практике было получено несколько его модификаций. Ряд этих открытий послужили основой к проведению широкомасштабных экспериментальных и клинических исследований по применению препаратов этого гормона для лечения различных андрогендефицитных состояний.

Начальные попытки назначения кристаллического тестостерона внутрь не привели к желаемым клиническим эффектам, что было связано с его низкой биодоступностью вследствие инактивации микросомальными ферментами при первичном прохождении через печень. Первыми, нашедшими клиническое применение препаратами тестостерона, стали его жирнокислые эфиры, растворенные в масле и вводимые внутримышечно (тестостерона пропионат и др.). Было установлено, что ежедневные инъекции масляных растворов тестостерона, сопровождались частым развитием местных осложнений. Это обстоятельство повлекло за собой разработку пролонгированных препаратов, включавших сбалансированные комбинации эфиров тестостерона с коротким, средним и длительным периодом полувыведения. Наиболее типичным и известным представителем этой группы является Сустанон-250, производимый в Нидерландах. Лицензионным аналогом Сустанона-250 является препарат Омнадрен-250, выпускаемый в Польше. Данные препараты представляют собой масляный раствор, состоящий из комбинации 4 эфиров тестостерона: пропионата, фенилпропионата, изокапроната и деканоата. Тестостерона пропионат характеризуется быстрым началом и короткой продолжительностью действия, фенилпропионат и изокапронат – средней скоростью и продолжительностью действия, деканоат – медленным началом и длительным действием. Их сочетание в одном препарате позволяет добиться быстрого и длительного андрогенного эффекта, который поддерживается в течение 3 недель.

Препарат Небидо компании Schering, представляет собой эфир тестостерона – тестостерона ундеканоеат в инъекциях пролонгированного действия, который применяется 4 раза в год, и при этом поддерживает концентрацию тестостерона крови в физиологических пределах на протяжении всего периода между инъекциями, без патологических повышений и снижений уровня. Такое длительное терапевтическое действие обусловлено сочетанием молекулярной структуры действующего вещества, масляной основой и внутримышечным введением лекарственного средства. После гидролиза тестостерона ундеканоеата в системный кровоток поступает тестостерон, который оказывает терапевтическое действие как сам по себе, так и через свои основные метаболиты – 5 $\alpha$ -дигидротестостерон и эстрадиол, обуславливающие полный спектр активности половых стероидных гормонов.

К андрогенным препаратам для перорального приема относятся Андриол и Провирон.

Потенциальные гепатотоксические эффекты тестостерона вызываются почти исключительно 17-алкилированными оральными андрогенами такими, как

метилтестостерон, флюоксиместрон и рядом других оральных препаратов.

Первой пероральной формой, произведенной в 1935 г. стал метилтестостерон. Несмотря на эффективность, этот препарат одновременно обладал опасными побочными эффектами. Вредное действие метилтестостерона заключалось в повреждении клеток печени, результатом которого становилось кистообразование. В литературе имеются данные о развитии желтухи после применения метилтестостерона. В отличие от других форм тестостерона, он увеличивал уровень холестерина. Единственным в настоящее время оральным андрогеном, не являющимся 17-алкилированным стероидом и не обладающим токсическим эффектом на печень, является тестостерона ундеканоеат, впервые использовавшийся в клинической практике в середине 1970-х гг. Он более известен под торговыми марками бельгийской компании Organon (Органон): Restandol в Европе и Andriol в других странах мира.

Действующим началом андриола является молекула естественного тестостерона, обладающая полным спектром андрогенной активности, позволяющая положительно влиять на сердечно-сосудистую, кроветворную системы, опорно-двигательный аппарат, познавательную и эмоциональную функции высшей нервной деятельности организма большого.

Высокая липофильность тестостерона ундеканоеата и лимфотропность растворителя (олеиновой кислоты), содержащегося в капсуле, приводит к всасыванию лекарственного вещества в лимфатическую систему, где происходит быстрый гидролиз молекулы на тестостерон и ундекановую кислоту. Тестостерон с током лимфы попадает в системный кровоток через верхнюю половую вену.

Таким образом, количество лекарственного вещества с током крови, минуя первичное прохождение через печень, поступает в органы – мишени в достаточной терапевтической концентрации. Это делает андриол единственно эффективным и безопасным в настоящее время препаратом для перорального приема.

Через 5 часов после приема однократной дозы 100 мг тестостерона ундеканоеата уровень тестостерона в плазме мужчин, больных гипогонадизмом, достигает максимального значения; спустя еще 5 часов концентрация тестостерона возвращается к нормальному уровню. При этом наблюдались весьма значительные колебания максимальных значений концентрации тестостерона. Предполагаемая терапевтическая доза варьирует в пределах от 120 до 240 мг/день, и несмотря на то что уровень тестостерона, которого можно достичь с помощью такой терапии, как правило, соответствует нижней границе колебаний тестостерона в норме, клинические результаты оценены как удовлетворительные. Вероятно, это является следствием непропорционального повышения уровня ДГТ. Имеются некоторые данные в пользу того, что в результате длительного лечения больных с помощью тестостерона ундеканоеата происходит прогрессивное повышение уровня тестостерона. Другими авторами получены доказательства снижения уровня тестостерона при продолжи-

тельном лечении вследствие индукции ферментов и усиления скорости метаболического клиренса. Во время терапии тестостерона ундеканоеатом уровень тестостерон-связывающего глобулина (ТсГс) значительно снижается, индуцируя относительно более значимое повышение уровня свободного тестостерона, по сравнению с общим тестостероном.

Другим безопасным пероральным препаратом можно назвать местеролон (Proviron), который производится немецкой компанией Schering. Местеролон (1 $\alpha$ -метил-17 $\beta$ -гидроксиандростан-3-он), являясь химически модифицированным аналогом дигидротестостерона, обладает слабой андрогенной активностью, а также минимальной токсичностью для печени, что является положительным фактором его применения. Хотя в низких концентрациях местеролон не подавляет секрецию ЛГ, однако разобщение ЛГ-ингибирующего и андрогенного действия местеролон в дозах, обладающих эффективным андрогенным действием, едва ли происходит при дозе андрогена, превышающей ту, в которой местеролон вызывает снижение уровня эндогенного тестостерона.

Подкожные имплантаты позволяют создать необходимый стабильный физиологический уровень тестостерона в плазме крови. В то же время, связанная с ними необходимость оперативного вмешательства каждые полгода, и невозможность быстрой отмены препарата, является их очевидными недостатками. В России имплантаты тестостерона не зарегистрированы.

Трансдермальные пластыри, предназначенные для аппликации как на кожу мошонки, так и на любую поверхность кожи, имеют ряд преимуществ:

- возможность применения препарата без контроля врача;
- поддержка постоянного физиологического уровня тестостерона в плазме крови в случае регулярного нанесения препарата;

К недостаткам использования трансдермальных пластырей необходимо отнести:

- в процессе прохождения через кожу большое количество тестостерона превращается ферментом 5- $\alpha$ -редуктазы в дигидротестостерон, что в ряде случаев сопровождается супрафизиологическими концентрациями этого гормона в крови.

Гели для кожного применения лишены свойств местного раздражающего эффекта, однако проблема превращения тестостерона в дегидротестостерон остается. Из новых препаратов, поддерживающих физиологический уровень тестостерона, следует отметить препарат Небидо компании Schering, который представляет собой эфир тестостерона – тестостерона ундеканоеат в инъекциях пролонгированного действия, назначаемый 4 раза в год, и при этом поддерживает концентрацию тестостерона крови в физиологических пределах на протяжении всего периода между инъекциями, без патологических повышений и снижений уровня. Такое длительное терапевтическое действие обусловлено сочетанием молекулярной структуры действующего вещества, масляной основой и внутримышечным введением лекарственного средства. После гидролиза тестостерона ундеканоеата в системный кровоток поступает тестостерон, который

оказывает терапевтическое действие как сам по себе, так и через свои основные метаболиты, 5 $\alpha$ -дигидротестостерон и эстрадиол, обуславливающие полный спектр активности половых стероидных гормонов. Преимущество парентерального введения Небидо, кроме редкого введения заключается в создании физиологического соотношения основных метаболитов и отсутствии эффекта первого прохождения через кожу.

### 1.3. ВЛИЯНИЕ АНДРОГЕНОТЕРАПИИ НА ОРГАНИЗМ. ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АНДРОГЕНОВ

Из исследований И.П. Павлова, известно, что половые гормоны оказывают определенное влияние на высшую нервную деятельность и, главным образом, на течение процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, изменяя их силу и подвижность. Это обстоятельство, в свою очередь, может привести не только к изменению функциональной связи между корой и подкорковыми структурами, но и к ослаблению тормозных влияний с коры на подкорковые центры, а также к «высвобождению» подкорковых образований, в том числе и гипоталамической области. О том, что наступает первично в этом сложном механизме – гиперактивность подкорковых образований или ослабление тормозных процессов в коре, в настоящее время не установлено.

Как правило, действия андрогенов нормализуют процессы торможения в коре головного мозга и, по принципу обратной связи, тормозят функцию гипоталамуса и выработку гонадотропных гормонов в гипофизе. По данным С.М. Милку тестостерон выравнивает корково-подкорковые взаимоотношения. Воздействуя на процесс возбуждения, он приближает высшую нервную деятельность к сильному типу, а также повышает возбудимость ретикулярной формации.

Половые гормоны противоположного пола вносят важный вклад в проявления сексуально-диморфического поведения. Данные, собранные в работе van Goozen S.H с соавторами (1995), демонстрируют, что введение андрогенов представительницам женского пола дает изменение в работе познавательных функций согласно картине здоровых мужчин. При этом половые гормоны не имеют однонаправленного влияния на все познавательные способности, а, как предполагает Kimura D. (1988), дифференцированно влияют на различные способности у индивидуума таким образом, что работа одних улучшается, а других – ухудшается. Так, на фоне трехмесячной андрогенотерапии у 77% больных женским ТС улучшились показатели по тестам, характеризующим невербальный интеллект, но у 83–94% ухудшились по вербальным тестам. При этом у больных женским ТС наблюдалось усиление агрессивности и полового возбуждения.

Однако выявлено, что длительная андрогенотерапия (более 1,5 лет) кардинально не влияет на показатели вербального интеллекта. В то же время показатели невербального интеллекта спустя 3 месяца от начала введения препаратов не отличаются от показателей здоровых мужчин, улучшаются к 10-месячному сроку гормонотерапии и не исчезают после прекращения введения андрогенов в течение 5 недель, продолжая изменяться в том же направлении.

#### 1.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗГТ

Клинические и эпидемиологические исследования позволили установить отличия в уровнях смертности от ИБС и частоты перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин и женщин, причем соотношение больных в зависимости от пола составляет соответственно, от 2:1 до 4:1 (World Health Statist, 1985).

Широкая распространенность и степень сердечно-сосудистых заболеваний демонстрирует значительную разницу между полами; это может зависеть от таких факторов, как стиль жизни, генетические особенности, степень полового созревания, но обычно гормональные различия привлекают большее внимание, возможно, потому что их легче связать с лабораторными данными, такими как уровень липидов, свертываемость крови/ фибринолитические факторы, вазоактивные вещества, резистентность к инсулину и др. Последние показатели были выявлены как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний по результатам эпидемиологических исследований. Однако остается установить, являются ли эти отдельные лабораторные показатели надежными допустимыми признаками риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вырисовывается следующая картина: эстрогены защищают, а/или андрогены способствуют возникновению сердечно-сосудистых заболеваний (Футтервайт, 1998 г.). Ввиду различий между полами в распространении сердечно-сосудистых заболеваний, эти исследования, номинально, вполне убедительны, но только исследования транссексуалов в долгосрочной перспективе, используя реальные клинические данные (сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности), могут установить их надежность.

Однако, более низкий риск возникновения ССЗ у женщин сохраняется лишь до определенного возраста, по достижении которого эта диссоциация по половому признаку постепенно исчезает. Переломным моментом между периодами с относительно низкой и высокой вероятностью появления коронарных сердечных заболеваний в жизни женщины является наступление менопаузы – прекращение функции яичников (Грацианский Н.А., 1994; Colditz et al., 1987; Isles et al., 1992).

Большое число данных свидетельствует о значительных функционально-метаболических изменениях в состоянии ССЗ женщин при физиологических и патологических колебаниях уровня женских половых гормонов в организме: при наступлении климактерического периода, после овариэктомии, при нарушении гормональной функции яичников вследствие хронических воспалительных процессов и воздействия больших доз радиоактивного излучения (Веселова Н.И., Лирман А.В., 1981; Москаленко Н.П., Сехниашвили З.Ш., 1986; Ильина Э.М., 1987; Левина Л.И., 1989; Сметник В.П., 1990; Williams J., 1993; Judelson, 1994; Frishman, 1995), что служит доказательством выраженного действия эстрогенов на деятельность сердца и сосудов.

Кроме того, приводятся сведения о положительном влиянии экзогенных половых гормонов при ле-

чении климактерических и дисгормональных кардиомиопатий (Войтик В.Ф., Тодорцева М.С., 1971; Крецова Н.Е., Смирнова А.А., 1979). С наступлением менопаузы риск коронарного атеросклероза и ишемии можно свести к минимуму, поддерживая гормональный фон с помощью чисто эстрогенных либо комбинированных с прогестинами препаратов, что является гормональной заместительной терапией – hormone replacement therapy (Шварц Г.Я., 1996; Bush et al., 1987; Ettinger, 1990; Barrett-Connor, Bush, 1991; Falkeboom et al., 1992; Chow, 1995; Jacobs, Hillard, 1996).

Разрабатываемая сегодня, главным образом за рубежом, концепция кардиопротекторного влияния эстрогенных лекарственных препаратов основана на большом клиническом материале, свидетельствующем о способности эстрогенов предотвращать и задерживать прогрессирование ИБС, артериальной гипертонии (АГ), пароксизмальных форм нарушения сердечного ритма (НРС), атеросклероза – прежде всего у женщин с дефицитом эстрогенов (Sullivan et al., 1990; Knopp et al., 1994; Conard et al., 1995; Giraud et al., 1996; Grodstein et al., 1996).

Результаты эпидемиологических исследований показывают значительное – на 40–50% – снижение вероятности развития коронарных заболеваний у женщин, получавших после менопаузы заместительную терапию (Stampfer, Colditz, 1991; Grady et al., 1992). Авторы указывают на защитное действие эстрогенов по отношению к сердечно-сосудистой системе (ССС) и считают, что есть основания говорить о возможном продлении жизни женщины с помощью заместительной терапии.

Как известно, одним из ведущих звеньев патогенеза большинства ССЗ и их осложнений является атеросклеротическое поражение сосудов. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о защитном антиатеросклеротическом эффекте, который наблюдается при физиологическом повышении уровня эстрогенов во время беременности (Adams et al., 1987; Berge et al., 1996), при использовании эстрогенов в менопаузе (Lobo, 1991; Stampfer, Colditz, 1991; Knopp et al., 1994) и у овариэктомированных самок животных, находящихся на атерогенной диете (Haarbo et al., 1991; Adams et al., 1992).

Большинство авторов указывают на благоприятное влияние эстрогенов на содержание липопротеидов плазмы крови (уменьшение фракции ЛНП и увеличение ЛВП) и холестерина (Грацианский Н.А., 1994; Walsh et al., 1991; Samsioe, 1993; Chow, 1995), а также на метаболизм холестерина в сосудистой стенке (ингибирование процессов захвата и деградации) (Hough, Zilvermit, 1986; Haarbo et al., 1991; Wagner et al., 1991; Clarkson et al., 1994), что является важным компонентом механизма антиатеросклеротического действия эндогенных эстрогенов и эстрогенных лекарственных препаратов.

В настоящее время широко распространена точка зрения, согласно которой способность эстрогенов снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний на 25–80 % обусловлена их положительным влиянием на липидный профиль (Bush et al., 1987; Stampfer, Colditz, 1991; Walsh et al., 1991).

Однако данные литературы по вопросу влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему (ССС) выглядят не столь однозначно. Существуют противоречивые сведения о влиянии женских половых гормонов на сердечную деятельность у мужчин. Отмечается рост смертности от острых форм ИБС и тромбозомболических осложнений у мужчин, получавших эстрогены по поводу рака предстательной железы (Гончар М.А., Попов А.И., 1985; Горилковский Л.М., 1992; Luria, 1989; Yarnell et al., 1993).

С другой стороны, использование женских половых гормонов у мужчин-транссексуалов приводит к снижению риска развития у них ССЗ (Slater et al., 1986; New et al., 1997). Скорее всего, в данном случае можно говорить об изменении определяемой полом чувствительности клеток различных органов, в частности гладкомышечных клеток сосудов (ГМК) (Yeung A., 1997), к половым стероидам.

Некоторые авторы обращают внимание на повышение уровня плазменных эстрогенов при инфаркте миокарда (ИМ) и стенокардии, как у мужчин (Klaiber et al., 1982; Sewdarsen et al., 1990), так и у женщин в постменопаузе (Spratt et al., 1993), что свидетельствует о неясной грани между адаптивным и патологическим значением увеличения количества половых стероидов в патогенезе ишемических повреждений.

В ряде эпидемиологических исследований было установлено увеличение относительного риска развития ССЗ среди женщин, употреблявших эстрогены (Shapiro et al., 1979; Wilson et al., 1985). При анализе этих данных можно выявить так называемые факторы риска, которые модулируют кардиотропные эффекты половых гормонов: это курение, употребление алкоголя, выраженное ожирение, отягощенная наследственность, гипертриглицеридемия (Прилепская В.Н., 1994; Wilson et al., 1985; Judelson, 1994).

Другим фактором риска коронарных заболеваний является высокое содержание эстрогенов в гормональных препаратах старого поколения, что может обуславливать развитие тромбоза и тромбозомболических осложнениях и усугублять уже имеющуюся дислипидотемию (Прилепская В.Н., 1994; Mann, Inman, 1975; Psaty et al., 1993). Как отмечают Henderson et al. (1991) и Stampfer et al. (1991), применение эстрогенов в дозах более 1,25 мг/сутки нежелательно, так как в этом случае увеличивается риск возникновения ИБС.

В 40-х годах прошлого века появилось первое сообщение о положительном влиянии тестостерона на течение стенокардии у мужчин (Walker T.C., 1942), а также уменьшении выраженности симптомов заболевания. Российскими учеными было показано, что артериальная гипертензия чаще развивается у мужчин со снижением половой функции (Карчикян С.И., 1930), а введение тестостерона оказывает выраженное гипотензивное действие (Глухенький Т.Т., 1946). Ряд исследований последних лет подтвердил эти результаты, выявив дополнительно уменьшение депрессии сегмент ST на фоне андрогенотерапии у мужчин с ИБС (Jaffe M.D., 1997; Wu S.Z., Weng X.Z., 1993). В работах последних лет также было показано улучшение коронарного кровотока (Webb C.M. et al, 1999; Rosano G.M., et al., 1999) у пациентов с заболеванием

ми коронарных артерий (English K. et al., 2000) при терапии тестостероном.

При лечении мужчин препаратами мужского полового гормона в возрасте 52–62 лет. К.Н. Prolingheuer, H. Scholz наблюдали улучшение их психического состояния, увеличение физической выносливости, а также снижение артериального давления и содержания холестерина в сыворотке крови. Х.Х. Мансуров наблюдал гиперхолестеринемию у лиц с явлениями недостаточности функции семенников. При лечении таких больных мужскими половыми гормонами автор отмечал снижение концентрации холестерина в крови. Аналогичные данные были получены разными авторами.

При проведении исследований, имевших целью изучение влияния экзогенного тестостерона на липидный состав крови с использованием различных препаратов андрогенов, были получены весьма противоречивые результаты – от отсутствия изменений или уменьшения антиатерогенных фракций до увеличения последних; то же справедливо и для атерогенных фракций липопротеидов и липидов (Meriggola M.C., 1995; Zgliczynski S., 1996; Ozata M., Yildirimkaya M., Bulur M. Et al, 1996., Sih R., Morley J., Kaiser F. et al, 2001).

Согласно данным рандомизированного исследования (van den Beld A.W., Bots M.L., et al., 2003), в которое было отобрано 403 пожилых мужчин, имеется обратная связь между уровнями сывороточного тестостерона, эстрогена и свободного ИФР-1 и наиболее точным маркером атеросклероза – толщиной интимы-медии. Авторы данного исследования предполагают, что низкий уровень половых гормонов может быть причиной коронарного атеросклероза у пожилых мужчин.

Выраженный терапевтический эффект от применения препаратов мужского полового гормона получен при лечении ангионеврозов, встречающихся у лиц с инкреторной недостаточностью половых желез и как результат климактерических проявлений у мужчин.

В настоящее время выявлена связь между сниженным уровнем тестостерона и развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС).

А.М. Аголецким и Б.А. Вартапетовым проведено наблюдение на 22 больных с целью изучения терапевтического действия тестостерона пропионата при стенокардии, сопровождающейся нервными и вазомоторными явлениями, характерными для климакса. Полученные данные свидетельствуют об улучшении общего состояния организма у большинства из них, уменьшении силы и частоты болей в области сердца, а у некоторых в полном исчезновении ее.

Предполагаемым механизмом действия андрогенов на сосудистую стенку является модулирование активности K<sup>+</sup> каналов гладкомышечных клеток, а также влияние тестостерона на синтез и выделение оксида азота (Herman S, M., Robinson J.T.C., Mc Cede R.J., 1997).

Положительное влияние тестостерона ундеканата при ИБС было доказано слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием мужчин в постинфарктном периоде. При этом прием

## ОБЗОРЫ

тестостерона ундеканоата существенно улучшал клиническое течение основного заболевания, сопровождался нормализацией ЭКГ, липидного профиля (снижением уровня атерогенных липидов при отсутствии влияния на уровень «защитных» липопротеидов высокой плотности) по сравнению с плацебо.

R.R.Hajjar, F.E. Kaiser и сотрудники сообщили о результатах долгосрочной заместительной терапии тестостероном у стареющих мужчин в период андропавузы, которая, по мнению авторов, в 90% случаев является эффективным и безопасным методом. Параллельно ими отмечено увеличение гематокрита, снижение азота и креатинина, повышения либидо, эрекции, а также улучшение общего состояния исследуемых. Эти данные были подтверждены работами: Ю. Новоженова, Caranic C., Dr. Brocks, A.W. Meikle et al., E. Nieschlag, C. Wang, G. Alexander et al., S. Arves, K. Dobs et al., R. Sih, J.E. Morley et al., E. Leifke, H.C. Korner et al.

Клинически доказано, что андрогены стимулируют эритропоэз (J.W. Linman, 1975), а также активно воздействуют на процессы свертывания крови, усиливая тромбообразование и агрегацию эритроцитов (Бороян Р. Г., 1999). Положительным моментом является тот факт, что тестостерон действует не только на стволовые кроветворные клетки, стимулируя гемопоэз, но и на синтез эритропоэтина. Лечение тестостероном нередко приводит к значительному повышению уровня гемоглобина. Так, у больных с варикозным расширением вен и тромбозом это может потребовать проведения флебэктомии или корректировки дозы тестостерона.

Длительное назначение тестостерона female-to-male транссексуалам сопровождается возникновением инсулинорезистентности) Lergo R. J.J.Sciarra, 1997). Показано, что андрогены влияют на состав мышечной ткани, увеличивая количество мышечных волокон II типа, менее чувствительных к инсулину по сравнению с волокнами I типа (Reaven G.M. et al., 1995).

С анаболическим действием, несомненно, связан целый ряд особенностей мужских половых гормонов – развитие мышечной ткани, уменьшение креатинурии, усиление роста, усиление пигментного обмена в коже, ренотропный эффект, характер белковых функций сыворотки крови.

Необходимость андрогенотерапии у пациентов с женским ТС после овариэктомии связана как профилактика развития посткастрационного синдрома, так и с восполнением длительного дефицита гормонов, сопровождающегося остеопорозом. Остеопороз – состояние, характеризующееся аномальным уменьшением количества костной ткани при неизменном качественном составе.

Отмечено, среди общего числа пациентов транссексуалов чаще всего наблюдается остеопороз при мужском ТС, чем при женском ТС, поскольку при женском ТС практически нет случаев несвоевременного назначения андрогенотерапии. При женском ТС, как правило, больные начинают получать андрогены задолго до проведения операции и четко следят за регулярностью инъекций из-за боязни восстановления

менструаций (до операции). После проведения операции, включающей гистерэктомию и овариэктомию, при введении Т сохраняется трабекулярная плотность кости, утолщается кортикальный слой (как проявление анаболического эффекта Т), замедляется процесс остеогенеза и наблюдается меньшая площадь разрушений поверхности по сравнению с постменопаузальными женщинами. Таким образом, андрогенотерапия после овариэктомии защищает костную систему от негативных последствий дефицита эстрогенов и снижает риск развития остеопороза.

Исследования свидетельствуют о широком диапазоне биологического действия андрогенов на организм человека. Становится ясным, что снижение их уровня в организме по тем или иным причинам не только может изменить сексуальную активность, но и скажется определенным образом на многих органах и системах целостного организма.

Представляет интерес анализ биохимических процессов, происходящих в печени при проведении гормонотерапии, поскольку печень играет определенную роль во всем многообразии метаболических процессов в организме.

Подобно тому, как поведение человека и животных подвергается разделению по полу за счет дифференциации соответствующих структур мозга, реально существует половой диморфизм функций печени, которая представляет собой, по мнению большинства авторов, центральную метаболическую систему. Функциональная активность печени с позиций гормональной регуляции организма характеризуется следующими признаками:

- участием в метаболизме половых стероидов, гормонов, надпочечников, щитовидной железы и гипофиза;
- выработкой белков – переносчиков для гормонов эндокринных желез в плазме крови;
- влиянием гормонов гипофиза (соматотропный гормон, пролактин) и половых стероидов на дифференциацию функций печени по полу.

В литературе не имеется данных о половой дифференцировке функциональных признаков клеток печени человека, однако при исследовании материалов по половой дифференциации функциональных признаков клеток печени крысы установлено значительное повышение активности и концентрации большинства ферментов метаболизма стероидных гормонов и ксенобиотиков у самцов, что затрагивает микросомные монооксигеназы (гидроксилазы, деалкилазы, представленные многочисленными полисубстратными цитохромами P-450). Преобладание у самцов 17 $\beta$ -оксистероид дегидрогеназы и 3 $\beta$ -оксистероид дегидрогеназы и 5 $\beta$ -редуктазы, участвующих в превращениях андрогенов, имеет важное физиологическое значение, т.к. приводит главным образом к инактивации тестостерона. Половой диморфизм именно этих ферментов и обуславливает, в первую очередь, более быструю инактивацию андрогенов для компенсации большей скорости их биосинтеза в мужском организме. В то же время установлено, что в отличие от активности большинства важнейших ферментов метаболизма стероидных гормонов пе-



чени самцов крыс, активность  $5\alpha$ -редуктазы резко повышена в женском организме.

Указанный фактор является адаптивным механизмом для сохранения остаточной активности андрогенов, прогестиннов и кортикостероидов как в самой печени, так и в целом организме. Таким образом, в женском организме может возникать своеобразный «резерв» указанных половых и адаптивных гормонов в форме их следовой активности.

Другим важным параметром полового диморфизма печени является содержание рецепторов к половым гормонам. Так, если уровень андрогенных рецепторов в три раза выше у особей мужского пола, то в женском организме в 2–2,5 раза преобладают рецепторы к эстрогенам. Содержание внутриклеточного регулятора рецепции и метаболизма половых стероидов – ОЭСБ (эстроандромодулин, особый эстроген, связывающий белок) также является показателем половой дифференциации печени. Установленное автором преобладание синтеза ОЭСБ у самцов крысы больше, чем на порядок, по сравнению с таковым у самок, обуславливает поддержание необходимого для мужского организма соотношения форм андрогенов и эстрогенов, а также их метаболитов. Другая группа дифференцированных по полу признаков – продукция печени белков, а именно секреция этих белков, участвующих в специфическом транспорте гормонов, витаминов в крови, преобладает у самок крысы и некоторых других видов животных. Известно, что транспортные белки выполняют буферную и резервирующую функции по отношению к гормональным и витаминным лигандам, формируя временно нереализуемый запас гормонов и витаминов для использования их в специфических ситуациях (беременность и стрессовые ситуации). Завершая рассмотрение некоторых аспектов полового диморфизма печени, следует отметить существенные различия, связанные с продукцией печеных липопroteидов и холестерина. Как показывают экспериментальные исследования, скорость синтеза холестерина значительно выше у самок крысы, чем у самцов. Кроме того, у самок крысы по сравнению с самцами усилен приток холестерина к печени с периферии благодаря повышенному синтезу ЛПВП, а также вследствие обратного захвата ЛНОНП и ЛПНП печенью.

У самцов крысы преобладает отток холестерина из печени в системную циркуляцию за счет более интенсивной продукции ЛПОНП и белковых компонентов ЛПНП печенью.

Рассмотренные различия в функциональной активности печеночной ткани в зависимости от половой принадлежности опосредуются сочетанным мультигормональным влиянием тестостерона, дегидротестостерона, эстрадиола, СТГ, пролактина и гормонов других эндокринных желез. Наиболее существенная роль в половой дифференциации печени отводится половым стероидам – тестостерону и эстрадиолу. Принято считать, что начало половой дифференциации печени происходит с пренатального периода онтогенеза и вплоть до начала пубертатного. Причем программирующее влияние эстрогенов яичников происходит в отсутствие высокой концент-

рации тестостерона в плазме крови. Напротив, для достижения (маскулинизирующей) программы ферментативной функции печени необходимо достаточная концентрация андрогенов в крови. Как показали исследования, половая дифференциация печени не является абсолютной константой во времени даже после завершения периода полового созревания, а обладает определенной пластичностью. Эксперименты на половозрелых самках крыс показали, что при введении андрогенных препаратов «маскулинизируется» ферментативная функция печени (с повышением активности соответствующих ферментов) как при наличии яичников, так и у овариэктомированных животных.

Вышеизложенное не предполагает автоматического переноса результатов указанных экспериментальных исследований на человека, однако, показывает потенциальную возможность функциональной «частичной» перестройки печеночной ткани при проведении гормонотерапии препаратами, противоположными данному биологическому полу, что может быть установлено дальнейшими исследованиями.

Состояния организма, при которых происходит повышение показателей гормонов, антагонистически влияющих на органные системы и функции данного биологического пола, хорошо известны в клинической практике: у женщин повышенное содержание тестостерона и его метаболитов в плазме крови отмечается при синдроме поликистозных яичников (СПЯ), андроген продуцирующих опухолях яичников (аденобластома) и надпочечников (андростерома). В лечебных целях до недавнего времени андрогенные препараты применялись у женщин при раке молочной железы и яичников, и отказ от их использования был продиктован выраженным маскулинизирующим эффектом при их использовании, а также разработкой более эффективных лекарственных препаратов. Несмотря на это, остается неясным, насколько значительно происходит функциональная перестройка печеночной ткани, и какую роль привносит собственно повышение содержания гормонов противоположного пола в плазме крови, и что привносится течением основного заболевания. В этом аспекте гормонотерапия при лечении ТС представляет собой интересную модель, в которой динамика гипоталамо-гопофизарно-гонадного взаимодействия и определения гормональных показателей в плазме крови во времени будет косвенно свидетельствовать о метаболизирующей и гормономодулирующей активности печени. Это установка может явиться ключом к разгадке различной скорости снижения концентрации андрогенов у отдельных групп больных.

Специалисты, занимающиеся андрогенодефицитными состояниями, пришли к выводу, что длительное назначение андрогенов, содержащих молекулы естественного тестостерона, не вызывает гепатотоксического действия. В литературе опубликованы данные о наблюдениях за 33 больными, которые более 10 лет принимали тестостерона ундеканат в суточной дозе от 80 до 200 мг. Детальное их обследование, включая биохимические показатели функционального состояния печени, не выявило каких-либо нарушений.

## ОБЗОРЫ

При использовании андрогенотерапии нельзя забывать о противопоказаниях к применению андрогенов и их побочных действиях на организм.

Противопоказаний к применению мужских половых гормонов с терапевтической целью относительно немного: рак простаты, рак печени.

При назначении заместительной гормональной терапии должен учитываться ряд параметров препаратов, а именно: способ применения, гибкий подбор дозы и быстрой отмены препарата, продолжительность действия препарата, возможность воспроизведения всей суммы биологического влияния естественного гормона, а также токсичность и побочные действия препарата на организм.

Вместе с тем следует указать, что иногда при введении пациентам повышенных доз препарата могут наблюдаться побочные явления, связанные с действием, выражающимся в задержке воды, азота и натрия в организме. При этом андрогены могут усилить уже существующие отеки, повысить периферическое сопротивление и обусловить сердечно-почечную декомпенсацию. При применении андрогенов у пациентов могут развиваться явления аллергии – ангионевротический отек, ревматоидные суставные боли. К тому же, при длительном лечении андрогенами встречаются явления гиперкальциемического синдрома, которые быстро исчезают после отмены препарата.

Высокий уровень Т изменяет реактивность сосудов (в эксперименте обнаружено ухудшение сосудистой реакции в ответ на прием нитроглицерина), вызывает увеличение содержания эндотелина, количества эритроцитов, индекс гранулоцитов, что также может играть роль в развитии атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний.

Возможные отрицательные воздействия терапии андрогенами связаны, главным образом, с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин по сравнению с женщинами ранее обычно связывали с действием андрогенов, в частности на обмен и содержание липопротеинов плазмы крови.

Высокие дозы препаратов тестостерона влияют на липидный обмен, сдвигая его профиль в сторону атерогенности и провоцируя при этом повторные инфаркты миокарда. Супрафизиологические дозы андрогенов вызывают повышение уровней триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (LDL-C), аполипоропротеинов В (Аpo-B) и снижение концентраций липопротеинов высокой плотности, таких как HDL-C, HDL и HDL2.

Последующими исследованиями парентерально-го, перорального, применения препаратов с естественной молекулой тестостерона у пожилых мужчин показано отсутствие неблагоприятного влияния на липидный спектр плазмы крови. В ряде сообщений приводятся данные о нормализующем влиянии препаратов тестостерона на содержание в крови мужчин общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП.

Существует мнение, что прием препаратов тестостерона повышает риск возникновения остановки дыхания во сне у пожилых мужчин. В то же время в публикациях последних лет сообщения о подобных случаях отсутствуют.

Известно, что лечение андрогенами может сопровождаться задержкой жидкости в организме. Однако ни в одном из исследований эффектов данной терапии у пожилых мужчин проблем с задержкой жидкости не выявлено (гипертонии, периферических отеков или застойной сердечной недостаточности).

До начала проведения андрогенотерапии при женском ТС, как отмечают исследователи, выявляется синдром поликистозных яичников (СПЯ) в 32,5 % случаев, что более чем в 6 раз превышает данный показатель в популяции – 5%. Длительное применение андрогенотерапии приводит к формированию вторичного СПЯ. При гистологическом исследовании яичников, удаленных после длительной андрогенотерапии у 26 больных женским ТС, в 80,8 % случаев выявлены множественные фолликулярные кисточки, в 96,2 % случаев отмечалось уплотнение белочной оболочки, у 26,9% больных женским ТС была отмечена гиперплазия theca interna кистозных фолликулов и стромы, сопровождавшаяся лютеинизацией (гипертрофией) стромальных клеток.

Длительная андрогенотерапия не имеет существенного воздействия на молочные железы у больных женским ТС. При гистологическом исследовании ткани молочных желез после мастэктомии у больных женским ТС, принимавших препараты Т, распространенность нормальных ацинусов, протоков фиброза, кист и апокринной гиперплазии статистически не отличалась от таковой в группе здоровых женщин, которым была выполнена маммопластика. Однако в группе лиц с женским ТС отмечалась тенденция к микробызвествлению ткани. Большинство препаратов ткани молочных желез больных женским ТС было позитивно для прогестероновых рецепторов и эстрогеновых рецепторов, но значимых различий по сравнению с тканью молочных желез здоровых женщин не было.

#### 1.5. АНАЛИЗ РАБОТ, СВЯЗАННЫХ С ИССЛЕДОВАНИЕМ ОСОБЕННОСТЕЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКИМ ТС

Особый интерес представляют работы, связанные с исследованиями женского транссексуализма.

Так, исследования Слонимского Б.Ю. «Клинические аспекты андрогенотерапии у больных с женским транссексуализмом» (1997 г.) посвящены разработке метода гормонально-терапевтического мониторинга при изучении клинических аспектов с проведением андрогенотерапии у больных женским ТС.

Разработанный Слонимским Б.Ю. метод позволил ему определить следующие факторы:

- соотношение больных женским и мужским транссексуализмом соответствует 3:1;
- у 1/3 больных женским ТС до назначения андрогенотерапии и хирургической коррекции пола был

- исходно в 1, 3 раза повышен уровень тестостерона в плазме крови по сравнению с контрольной группой;
- цитогенетическое исследование больных женским ТС выявило отсутствие нарушений в числе и структуре хромосом;
- у 1/3 больных женским ТС до начала лечения наблюдался синдром поликистозных яичников;
- разработана и внедрена в клиническую практику схема гормонально-терапевтического контроля, основанная на определении иммуноферментным методом концентрации гормонов в плазме крови и контроле показателей гормонов с заранее установленными интервалами. Предложенная схема позволяет распределять больных на группы в зависимости от скорости снижения концентрации тестостерона в плазме крови;
- распределение больных на группы в зависимости от скорости концентрации тестостерона позволяет получить рекомендации по оптимальному режиму дозирования андрогенных препаратов.
- у 75% больных женским ТС при проведении андрогенотерапии формируется СПЯ.

Работа Косиновой В.А «Особенности гормональной коррекции при женском транссексуализме» (2003 г.) посвящена исследованию состояния системы гонадостата для подбора оптимальной гормональной терапии у больных женским ТС. Косиновой В.А. была поставлена задача комплексного исследования гормональных показателей гипофиза, гонад, щитовидной железы, надпочечников у больных женским ТС на разных этапах андрогенотерапии. На базе полученных данных предусматривалось разработать оптимальный режим введения гормональных препаратов, который позволит максимально уменьшить риск развития побочных эффектов и осложнений при проведении андрогенотерапии.

Ею показано, что:

- у больных женским ТС без хирургической коррекции пола (ХГП) и андрогенотерапии достоверно низкий уровень ЛГ и повышенные показатели ФСГ, пролактин, тестостерона, дегидроэпиандростерона в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами. По сравнению со здоровыми мужчинами, у данного контингента больных отмечалось низкое содержание тестостерона;
- у больных женским ТС без ХКП и андрогенотерапии с симптомами вирилизации обнаружены повышенные уровни в крови дегидроэпиандростерона, 17-гидроксипрогестерона, 11-дезоксикортизола, 1-дезоксикортикостерона, снижение кортизола и соотношения кортизола к кортизолу, что дает возможность предположить наличие стертой формы врожденной дисфункции коры надпочечников;
- у больных женским ТС после овариэктомии, без андрогенотерапии отмечено повышение уровней гонадотропных гормонов, снижение эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами, что, возможно, связано

с повышением андрогенной функции коры надпочечников;

- лечение препаратом синтетического аналога гонадолиберина (бусерелином) по сравнению с андрогенотерапией приводит к более быстрому снижению уровней гонадотропных гормонов в сыворотке крови у больных женским ТС после овариэктомии, а у больных без ХКП – и к прекращению менструальной функции.

В результате проведенных исследований Слонимским Б.Ю., рекомендован индивидуальный подход к лечению пациентов с женским ТС препаратами андрогенов в зависимости от скорости снижения уровня Т у каждого больного после внутримышечного введения 250 мг Сустанона – 250. Очередность инъекции составляет один раз в 2–3–4 недели в зависимости от концентрации Т в крови с целью поддержания ее на уровне 13 нмоль/л (нижняя граница нормы для мужчин). Для больных с низкой скоростью снижения уровня Т рекомендуется прием андриола в поддерживающей дозе 80 мг в сутки для создания стабильной концентрации Т в крови и предотвращения развития нежелательных побочных эффектов. Слонимский Б.Ю. считает, что такая схема позволит предупредить развитие эффектов передозировки и обусловит хорошее маскулинизирующее и андрогенизирующее действие. Вместе с тем Косинова В.А. рекомендует больным с женским ТС, как с сохраненной маткой и яичниками, так и после двусторонней овариэктомии, андрогенотерапию препаратами Сустанон-250 или Омнадрен-250 внутримышечно 1 раз в 3 недели, и параллельно с этим терапию синтетическим аналогом гонадолиберина (бусерелином) в дозе 900 мкг/сут интраназально прерывистыми курсами по 3 месяца с целью снижения уровней гонадотропинов в сыворотке крови.

По нашим данным очень хорошо зарекомендовал себя препарат Небидо (1000 мг тестостерон ундеканат), который мы применяли по рекомендованной схеме: вторая инъекция через 6 недель после первой и последующие через 10–12.

Таким образом, проведенный анализ литературных источников показал, что пациенты с женским ТС (типа женщина-мужчина) в рамках лечения основного заболевания получают пожизненную заместительную гормональную терапию большими дозами андрогенов. Однако, данные о длительном влиянии андрогенотерапии на организм пациента не известны. Следовательно, представляется достаточно важным изучение безопасности влияния указанной андрогенотерапии как на организм в целом, так и на отдельные его системы, а именно:

- сердечно-сосудистую,
- жировой и углеводный обмен.

В связи с вышесказанным актуальность изучения безопасности длительного применения андрогенов на модели пациентов с женским ТС по указанным вопросам несомненна.

## ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГОРМОНАМИ И АНТИГОРМОНАМИ»

С 19 по 21 сентября в Центре акушерства, гинекологии и перинатологии состоялась очередная международная конференция, посвященная женской менопаузе. Как всегда интерес к конференции был огромен, полные залы, авторитетные докладчики, выставка медицинских изделий и многое другое. Открывая конференцию, Президент Ассоциации «Менопауза» профессор В.П. Сметник приветствовала ее участников, подвела итоги очередного года работы, представила новые монографии и методические рекомендации.

Первым докладчиком был профессор А.Л. Верткин с интригующим названием доклада «Женщина за 50 лет: трагедия или оптимизм?»

«Стала слишком мудрой попросту, женщина бальзаковского возраста, или просто стала нелюбимой



Андре Моруа

попросту женщина бальзаковского возраста»? С этих слов поэта Валерия Тимофеева, составивших преамбулу доклада, заключается и вопрос, и озабоченность и, в то же время уважение и доброта к женщинам, перешагнувшим определенный возрастной барьер. Дело все в том, что число женщин старше 50 лет в 1990 г. составило 467 млн из 580 млн живущих в мире и по прогнозам к 2030 г. ожидается увеличение этой цифры до 1200 млн из 2 млрд 50-летних. По образному выражению Андре Моруа: «Старение – это не более чем плохая привычка, на формирование которой у занятого человека нет просто времени».



Агата Кристи

Однажды Агату Кристи, продолжал профессор А.Л. Верткин, спросили, почему она выбрала себе в мужа археолога, а, к примеру, не физика или дипломата? Мастер детектива ответила: «Я просто подумала о будущем. Ведь, чем старше становится жена, тем больший интерес будет проявлять к ней археолог».

Говоря о женщине, возраст не замечается, а когда «...хочешь

писать или говорить о ней, обмакни перо в радугу, и стряхни пыль с крыльев бабочки, тогда получится интересный рассказ».

Итак, оптимизм или трагедия, когда женщине за 50? Оптимизм, по Ожегову, – это «бодрое и жизнерадостное мироощущение, при котором человек во всем видит светлые стороны, верит в будущее, в успех, в то, что в мире господствует положительное начало и добро». И, наоборот, «драма, изображающая напряженную и неразрешимую коллизию, личную или общественную катастрофу» в этом же словаре обозначено как трагедия.

Будем считать, что оптимизма в нашей стране и мире значительно больше. Вы посмотрите, оказывается, что женщины после 65 лет только в 1999 году потратили на одежду 14,7 миллиарда долларов – почти столько же, сколько женщины в возрасте от 25 до 34 и количество продаж для этой демографической группы постоянно растет, тогда как количество продаж в молодой группе увеличилось незначительно.

Старости теперь не стесняются — ею гордятся. Бывшей американской фотомодели Лоре Ларсон 64 года. Свой последний контракт она заключила в 1972 г., показывая новую модель джинсов Levi's и затем «ушла на пенсию». Месяц назад Лоре позвонили из крупной PR-компании и предложили рекламировать купальники сезона 2007 г. «Ну и пусть люди увидят мой целлюлит. Главное – они убедятся, что и с ним я еще очень даже ничего!» – ответила Лора. Мода на нестандартную внешность в прошлом году уже реабилитировала толстушек. На Западе билборды и уличные плакаты пестрят зрелой красотой, а телеэкраны практически полностью оккупировали звезды старше 50. 71-летняя Софи Лорен согласилась впервые сняться обнаженной: она будет позировать для фотографов ежегодного календаря.

«Вы так грациозны, что я не могу себе представить вас без других женщин в постели. Мне кажется, что вы спите на ветке». Жене Ренар это понимал. Сексапильность женщины, считает Софи Лорен, это 50% что у вас есть, и на 50% – что у вас есть по мнению окружающих. А известная писательница Мария Арбатова вообще сказала инте-



Софи Лорен позирует перед фотообъективом

ресную фразу: «У меня есть три эрогенные зоны: это мои дети, мужчины и права человека». 77% зрелых дам заявили, что получают больше удовольствия от секса в свои 40 лет, чем в молодости. 82% считают близость такой же важной, как и в 20 лет, и почти в один голос заявляют, что хотят еще больше заниматься любовью, чем в юности. Зрелые, а то и пожилые леди признавались, что только сейчас полюбили свое тело и начали вести себя в постели раскованнее. Они уже не имитируют оргазм и не довольствуются короткими предварительными ласками.

И, наконец, по мнению более 2 тысяч жительниц прекрасного Альбиона в этом году самой красивой женщиной признана 48-летняя Шарон Стоун, намного опередив своих 20-летних соперниц.



Шарон Стоун

Ну, а трагедия женщины в том, что им принадлежит только 1 % всего богатства планеты; женщины зарабатывают только 10 % от общего количества денег,

выплачиваемых работодателями по всему миру; доля их среди малоимущих выше, ниже их социальный статус, уровень доходов в среднем составляет 70% от доходов мужчин, рабочий день женщины длиннее рабочего дня мужчины на 20 %; число женщин в законодательных институтах составляет только 9%, а в большинстве стран третьего мира женщины продолжают считаться собственностью мужчины и на практике не имеют никаких прав.

При этом, в отличие от мужчин женщины чаще болеют и чаще пользуются услугами здравоохранения. Женщины больше подвержены депрессиям и стрессам. И этому существуют свои физиологические объяснения. Так, в отличие от мужчин женщины имеют более низкий вес тела, меньший размер органов, большее содержание жира, гормонозависимые особенности метаболизма, варьирующие в зависимости от менструального цикла, различия гломерулярной фильтрации и клиренса креатинина, высокая активность цитохрома P450.

Но в погоне за равенством с мужчинами (Канцлером Германии впервые стала 52-летняя дочь пастора из Гамбурга Ангела Меркель, Хиллари Клинтон –

сенатор от штата Нью-Йорк, реальный претендент демократов на пост президента США в 2008 году, Лора Буш – супруга президента США по мнению республиканцев: не исключается ее выдвижение на пост сенатора, Алессандра Муссолини, внучка дуче создает ультраправую «Социальную альтернативу», которую намерена превратить в ведущую партию Италии, Вангари Маатаи, эколог из Кении, лауреат Нобелевской премии мира за 2004 год, баллотируется на пост генсека Конфедерации африканских женщин) женщины вынуждены применять и развивать эволюционно забытые ими качества спринтера: умение и стремление работать в команде, стремление подчиняться при внешне активном поведении, умение жертвовать личным ради интересов коллектива, динамизм и мобильность, широта анализа вопросов без стремления контролировать детали и др. Этот процесс часто приводит к большому психологическому и физиологическому стрессу, чем у мужчин соответствующего возраста, профессии и социального положения. Женщины начинают болеть как мужчины. У них увеличивается концентрация факторов риска ИБС, растет частота ранней артериальной гипертензии и раннего инфаркта миокарда, часто женщины болеют «мужскими» болезнями тяжелее мужчин своего возраста и социального положения и начинают лечиться, как мужчины.

В то же время зададим себе вопрос: почему так распорядилась судьба, что именно женщины в России живут так мало? Мы перенесли 2 события, которые невероятным образом сказались на росте фатальных сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: реформа и дефолт.

Ну вот, от чего же умирают женщины? По материалам терапевтической клиники 12% смертей приходится на возраст менее 60 лет. 12% от 400, а именно, столько было проанализировано аутопсий умерших женщин – это огромное количество.

Гиппократ (2006 год признан годом Гиппократа), много лет тому назад сказал, что «старикам болеют меньше, чем молодым, но их болезни кончаются лишь вместе с жизнью» и что у них «... болезней меньше, чем у молодых». Однако, сегодня эта является неверным. Среди основных причин смерти женщин в 2006 году (авторский материал) сердечно-сосудистые заболевания составляют 70%, алкоголь-обусловленные – 10% (рис. 1).

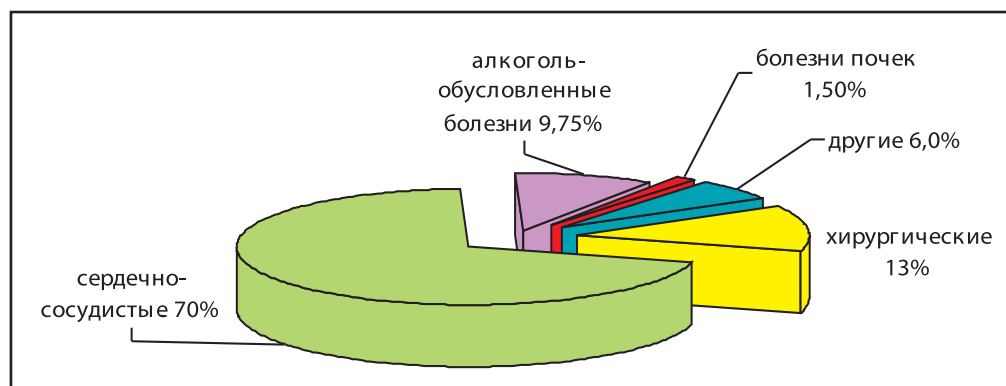


Рис. 1. Основные причины смерти, n = 400

КОНФЕРЕНЦИИ

При этом возраст женщин-алкоголиков составляет 47–49 лет! Они за столь короткий период жизни приобрели огромное количество сопутствующих патологий, и это не одно, и не два заболевания,

а 3 и 4! Сегодня даже появился новый термин: полипатия (рис. 2). Среди причин женских смертей алкогольные панкреонекрозы, энцефалопатия, циррозы печени.

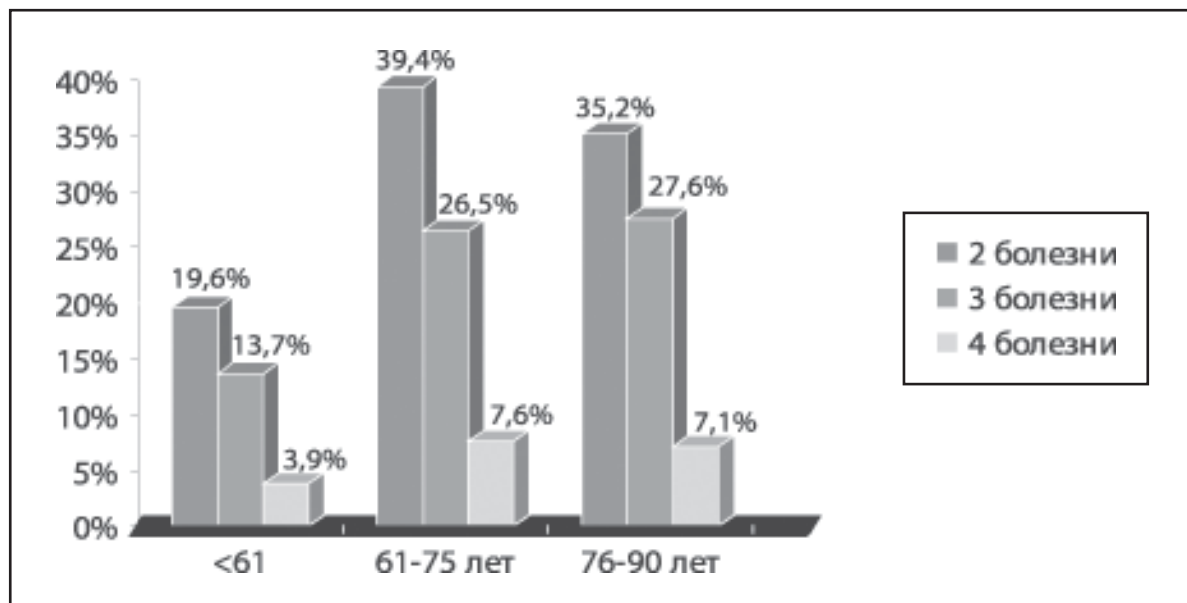


Рис. 2. Частота полипатии, n = 400

В чем же причина такой женской смертности в стране? Все известно о болезнях и правилах лечения, написаны многочисленные руководства, проведена не одна конференция. Я долго искал ответ на этот вопрос, и мне кажется, нашел человека, который ответит на этот вопрос. «Мы исходим из того: за предыдущие лет 10–12 слишком мало внимания уделялось здравоохранению, особенно его первичному звену». Эти слова принадлежат президенту РФ В. Путину.

Давайте посмотрим реальную жизнь. Пример, женская консультация одного из районов г. Москвы. 80 тысяч женщин прикреплено к этой женской кон-

сультации, а в штате – 1 ставка терапевта. А мы говорим о полипатиях!

Вернемся к Гиппократу: «Когда врач не может принести пользу, пусть не вредит. Лекарства бывают хуже болезни». Но посмотрите, как лечатся женщины с артериальной гипертонией в терапевтическом стационаре и аналогичные женщины в одном из НИИ. Да, то что ингибиторов АПФ стало применяться много – это хорошо. Но при этом применяются ненужные препараты. И как итог – контролируемого снижения уровня АД все равно не достигается (рис. 3). А ведь артериальная гипертония в конечном итоге приводит к прогрессирующему поражению сосудов мозга, деменции и др.

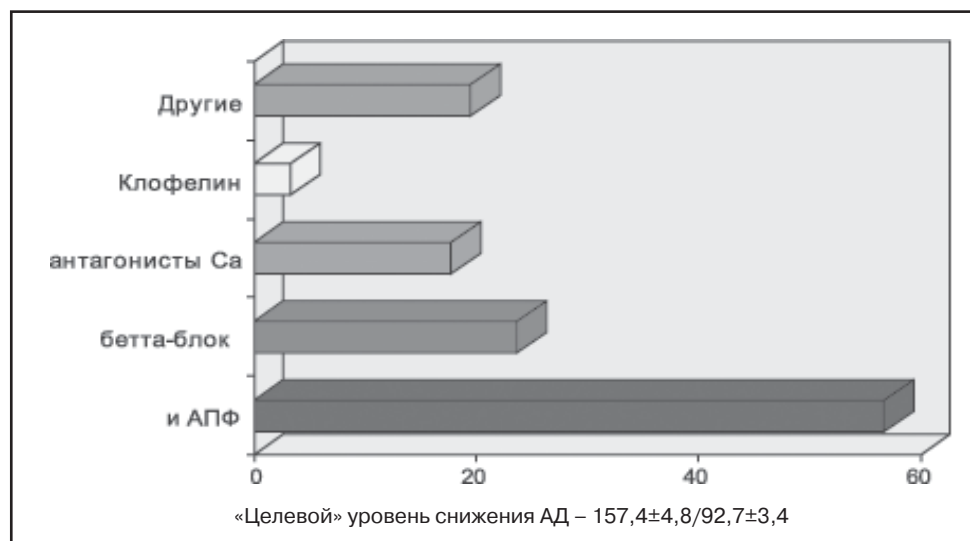



Рис. 3. Лечение АГ у женщин в стационаре. Средний возраст - 56,4±14,1

Поговорим еще об одной проблеме. Остеопороз. Позвольте привести такую аналогию. Артериальная гипертония, высокие цифры инфаркта и инсульта, и высокий уровень смертности. Остеопороз, который сегодня самая частая женская болезнь в мире, это высокий риск переломов с последующей иммобилизацией и таким же высоким уровнем смертности. У обследованных женщин что в стационаре, что в НИИ широко распространена боль в спине, как главное клиническое проявление остеопороза. Когда мы провели этим женщинам денситометрию, то оказалось, что у них снижена плотность костной ткани и про это никто не знает. Никто не знает также, что у 5% из них, уже был ранее остеопороз и атравматические переломы. Но ни одна женщина не лечилась. Мы выявили также, что при остеопорозе распространенность кариеза, его интенсивность на порядок больше, а ко-

личество зубов меньше. А это означает невозможность улыбаться, принимать пищу при посторонних людях, страдать кровоточивостью десен, испытывать боли. И все это явно не украшает женщину.


Сегодня мы говорим о демографии. Рассмотрим амбулаторные 502 карты беременных одной женской консультации. Среди основных болезней – ведущая артериальная гипертония. А вот лечение, которое только 2% женщин постоянно получают, 12% – принимают препараты эпизодически. А среди лекарственных средств – мочегонный сбор, сульфат магния и т.д. Причем только в половине случаев лекарства назначал врач, все остальные кто-то другой.

Мы осветили далеко не все проблемы женского здоровья. Но главная задача была показать, что все далеко не безнадежно. Нужны знания, опыт и желание помочь.

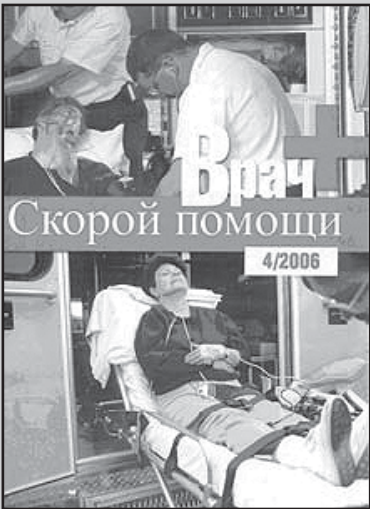


**НАЦИОНАЛЬНОЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО  
СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

*Дважды помог, кто скоро помог!*  
*Bis dat, qui cito dat!*



### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВРАЧ СКОРОЙ ПОМОЩИ»



**ННПОСМП** представляет специализированное издание для руководителей и сотрудников станций скорой медицинской помощи (СМП).

Журнал посвящен оценке качества медицинской помощи на догоспитальном этапе, протоколам ведения больных и стандартам медицинской помощи при наиболее распространенных заболеваниях. В журнале вы найдете ответы на вопросы: как работать с современной аппаратурой, составляющей оснащённость различных подразделений «скорой»; как понимать уровень европейских требований к образовательным стандартам; как использовать индикаторы качества оказания скорой медицинской помощи; как овладеть клиническими рекомендациями по ведению больных с неотложными состояниями или синдромами, термины и определения «скорой помощи»; формы учетной документации станций СМП, требования к оснащению машин «скорой помощи», выбору лекарственной терапии и др. Большой раздел издания посвящен последипломному образованию врачей и фельдшеров СМП, представлению грантов и условий конкурсов, участие в которых предоставит возможность апробировать новые научные идеи на базе крупнейших современных и хорошо оборудованных клиник МГМСУ и приобрести опыт практической, научно-исследовательской работы в клинической ординатуре и аспирантуре.

На страницах нашего журнала вы также можете поделиться результатами своей работы и обменяться опытом с коллегами из других регионов. Мы уверены, что сотрудничество с журналом «Врач скорой помощи» поможет сделать вашу работу более эффективной.

Ежемесячное издание. Объем – 80 с.  
Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Стоимость подписки на полгода по каталогу «Роспечать» – 1920 руб., на один номер – 320 руб.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:** 46543 (Роспечать), 24216 (Почта России)  
Информацию по вопросам размещения информации, подписки и приобретения журнала можно получить по тел.: (495) 611-0560; тел./факс: (495) 611-2297; (8-903) 123-0066;  
по E-mail: kafedrakf@mail.ru и на сайте <http://www/intensive.ru>

# НЕТРОМИЦИН® —

НЕТИЛМИЦИН

200 мг/2 мл, 50 мг/2 мл

АМИНОГЛИКОЗИД

## для решительных действий


### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Сепсис, септицемия (включая сепсис новорожденных)
- Инфекции почек и мочеполовых путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Инфекции костной ткани и суставов
- Ожоги, раневая инфекция, послеоперационные инфекции
- Инфекции органов брюшной полости (включая перитонит)
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Тяжелые инфекционные заболевания дыхательных путей

- ✓ ОБЛАДАЕТ БАКТЕРИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
- ✓ ДЕЙСТВУЕТ В НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ
- ✓ ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЕ
- ✓ СИНЕРГИЗМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С  $\beta$ -ЛАКТАМАМИ
- ✓ ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПОСТАНТИБИОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Нетилмицин в современной медицинской практике.  
Е.А. Ушкалова, Фарматека, №5 (120), 2006

Сепсис: Современный взгляд на проблему.  
В.А. Руднов, РМЖ, КАХ, т.2 №1, 2000.

 Шеринг-Плау Сентрал Ист АГ

Адрес: 119048, Москва,  
ул. Усачева, 33, стр.1  
Тел. (495) 916 71 00

Для медицинских специалистов

SP-PR-NET-04-11/06

Краткая информация о препарате Нетромицин® (нетилмицин). Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. **Показания:** лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных), тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекций почек и мочеполового тракта, кожи и мягких тканей, костей и суставов, брюшной полости (включая перитонит), желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационной инфекции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. **С осторожностью** применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейро- и/или нефротоксическим действием. **Терапию** Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят в от 50 до 200 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребности в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5 - 2 часов, в некоторых случаях - в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. **Побочные явления:** возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VII пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация, парестезии, болезненность в месте инъекции, редко - рвота, диарея, повышение активности ШФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание, повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.