

Раздел VII

**СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ
ТЕРАПИЯ**

**Е. М. Шулутко, Н. Н. Судейкина,
В. М. Городецкий**

**Рекомендации
по обеспечению венозного
доступа**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

Е. М. Шулутко
тел. +7 (495) 612-1243
shulutko@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Проведение интенсивных программ химиотерапии, поддерживающей терапии, экстракорпоральной обработки крови невозможно без адекватного и надежного сосудистого доступа, который обеспечивается катетеризацией вен.

Существуют как минимум три специфические для гематологии особенности венозного доступа.

Первая — ограниченное количество путей введения лекарственных средств у пациентов с заболеваниями системы крови. Тромбоцитопения и гранулоцитопения делают неприемлемыми подкожные и внутримышечные инъекции в связи с опасностью возникновения гематом и абсцессов. Пероральный и ректальный пути ограничены, а иногда и невозможны из-за поражений желудочно-кишечного тракта. Таким образом, внутривенный путь введения остается зачастую не только главным, но и единственным.

Вторая особенность — массивность инфузионных программ. Ряд схем химиотерапии рассчитан на многочасовое введение больших объемов жидкости. Часто требуется коррекция водно-электролитных расстройств, трансфузии компонентов крови, а в осложненных случаях — проведение антибиотикотерапии, парентерального питания, экстракорпоральной детоксикации.

Третья особенность — большая продолжительность лечения. В случае успеха оно длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Многократные пункции и введение химически агрессивных растворов в периферические вены приводят к возникновению флебитов, перифлебитов, гематом и делают периферические вены непригодными для дальнейшего использования. Длительная катетеризация центральных вен (КЦВ) становится для многих пациентов единственным способом, обеспечивающим проведение адекватного лечения.

Различают два основных варианта венозного доступа: периферический и центральный. Принципы установки катетера в просвет вены у них одинаковы и сводятся к четырем способам: 1) хирургическая техника; 2) пункционная техника «катетер через иглу»; 3) пункционная техника «катетер по проводнику»; 4) пункционная техника «катетер на игле». Два первых, как более травматичные, представляют скорее исторический интерес, хотя хирургическая или открытая катетеризация может оказаться единственно возможной при аномалиях расположения вен или деформациях окружающих тканей. Третий способ — метод Сельдингера [1] в различных модификациях — наиболее часто применяется при плановой катетеризации центральных вен катетерами различных типов. Четвертый используется при установке периферических катетеров и экстренной катетеризации центральных вен на относительно непродолжительные сроки.

Периферический венозный доступ

Периферические катетеры имеют свои достоинства и недостатки. К достоинствам относятся возможность визуального контроля и удоб-

ный подход к вене, что облегчает катетеризацию и позволяет своевременно и эффективно бороться с осложнениями. Например, кровотечение из поврежденной вены легко останавливается прижатием или перевязкой. При тромбозе периферической вены кровоток компенсируется коллатеральными. При септическом флебите не представляет сложности иссечение инфицированного участка вены. Таким образом, частота и тяжесть осложнений катетеризации периферических вен значительно меньше, чем центральных.

К недостаткам можно отнести трудности катетеризации при гиповолемии и шоке, обусловленные спадением вен; отдаленность от магистрального кровотока; ограничение объемной скорости инфузий и введения агрессивных растворов. Продолжительность функционирования периферических катетеров ограничена обычно двумя-тремя сутками.

Для периферических катетеров существуют несколько правил, позволяющих продлить срок их использования и значительно уменьшить частоту осложнений:

- правильный выбор размера катетера — его диаметр не должен превышать половину диаметра вены — позволяет сохранить кровоток и предотвратить раннее появление флебита;
- для катетеризации используются вены верхних конечностей, причем начинать катетеризацию надо с дистальных вен, при замене катетера переходя к выше расположенным, проксимальным;
- расположение катетера вне проекции сустава препятствует механическому повреждению катетера и вены;
- надежная фиксация катетера к коже и асептическая повязка предотвращают развитие местной инфекции;
- промывание катетера физиологическим раствором и гепаринизация после окончания работы предотвращают окклюзию катетера и тромбирование вены.

Выполнению этих правил способствуют разнообразие размеров катетеров и совершенствование их конструкции: наличие дополнительных инъекционных узлов для промывания и гепаринизации, специальных приспособлений для фиксации к коже.

Перечисление всех показаний к периферическому венозному доступу дало бы довольно внушительный список. Кратко их можно сформулировать так: катетеризация периферических вен должна выполняться во всех случаях внутривенной терапии, если это не единичные инъекции, которые могут быть проведены через металлическую иглу, и если нет показаний к катетеризации центральных вен.

Центральный венозный доступ

Значительно более серьезным и опасным вмешательством является катетеризация центральных вен, требующая специальных профессиональных знаний и навыков, чреватая серьезными осложнениями, однако обеспечивающая безальтернативный путь проведения современных

программ лечения в гематологии. Показания к КЦВ у пациентов с гематологическими заболеваниями и синдромами чрезвычайно многообразны, а интенсивность использования катетеров высока.

Анализ многолетнего опыта обеспечения венозного доступа в гематологической клинике ГНЦ, где преобладающей нозологией являются гемобластозы, показал, что потребность в центральных венозных катетерах (ЦВК) неуклонно увеличивается. Число устанавливаемых катетеров достигает 1000—1200 в год. Если в целом в медицинской практике периферические венозные катетеры используются примерно в 30 раз чаще, чем центральные, то в гематологическом стационаре это соотношение снижается до 2:1. Одновременно в стационаре на 220 коек находится в среднем 80 больных с центральными венозными катетерами, что составляет более 35% от общего числа пациентов (то есть каждый третий больной). Средняя продолжительность функционирования катетера составляет 30 дней (от 1 до 377 дней, для имплантируемого порта — до 5 лет). От 10 до 15 больных с ЦВК проходят амбулаторное лечение.

Особенностью гематологической клиники является неотложность начала лечения после установления точного диагноза или при возникновении осложнений. Поэтому 15% катетеризаций выполняются по экстренным показаниям.

Техника чрескожной катетеризации центральных вен кратко описана в целом ряде пособий [2, 3], однако детально все аспекты этой процедуры освещены в монографии М. Роузена с соавт., переведенной на русский язык еще в 1986 г. и остающейся до настоящего времени наиболее полным руководством по этой проблеме [4].

Показания к катетеризации центральных вен

Показаниями к катетеризации центральных вен служат:

- исходная тяжесть состояния пациента, требующая массивной инфузионно-трансфузионной терапии, контроля центральной гемодинамики или центрального венозного давления, повторных анализов крови;
- полихимиотерапия с ожидаемой глубокой и продолжительной цитопенией, в том числе трансплантация костного мозга;
- необходимость длительной внутривенной терапии: инфузий гипертонических растворов, парентерального питания, антибиотикотерапии, трансфузий компонентов крови;
- повторные сеансы экстракорпоральной обработки крови;
- отсутствие доступных периферических вен.

У большинства пациентов гематологической клиники обычно присутствуют два и более из перечисленных показаний.

Противопоказания к катетеризации центральных вен

К противопоказаниям относятся:

- инфекция кожи или клетчатки в области выбранного доступа;
- флебит или тромбоз катетеризируемой вены;

- местные анатомические деформации;
- нарушение кровотока (например, синдром верхней полой вены);
- гипокоагуляционные нарушения гемостаза;
- отсутствие условий для соблюдения правил установки и использования ЦВК.

Первые три противопоказания являются абсолютными, однако обычно имеют отношение к одной из центральных вен и отсутствуют для других, позволяя воспользоваться альтернативным центральным доступом. Остальные противопоказания относятся к относительным. Нарушения кровотока не исключают полностью возможности катетеризации вены, однако значительно ограничивают объемную скорость инфузий и повышают риск тромботических и инфекционных осложнений. Нарушения в системе гемостаза требуют адекватной коррекции или выбора для катетеризации тех вен, кровотечение из которых может быть легко остановлено. Невозможностью соблюдения в полной мере требований асептики при экстренных показаниях к катетеризации допустимо пренебречь, однако в этом случае катетер требует замены не позднее чем через 24 часа после установки. Ограничивает продолжительность использования катетера отсутствие адекватного бактериологического контроля.

Варианты венозного доступа

Не все центральные вены равноценны с точки зрения удобства катетеризации, частоты и характера осложнений, а значит, показаний и противопоказаний к катетеризации. Для длительного использования предпочтительны подключичные вены, связанные с меньшим дискомфортом пациента, удобством фиксации катетера и меньшим числом инфекционных осложнений. Для проведения интенсивной терапии шока наиболее пригодны подключичные или правая внутренняя яремная вены. При наличии односторонней патологии легких (пневмония, пневмо- или гидроторакс, предстоящая торакотомия и т. п.) катетеризацию подключичной или внутренней яремной вены целесообразно выполнять на стороне патологии, так как осложнения катетеризации, если они возникнут, в этом случае не приведут к тяжелой функциональной декомпенсации. Эмфизема легких, например, при бронхиальной астме или ИВЛ, повышая опасность пневмоторакса, требует отказа от катетеризации подключичных вен в пользу внутренних яремных или бедренных вен. Венозная гипертензия (сдавление венозного ствола опухолью, синдром верхней полой вены) служит относительным противопоказанием к катетеризации, так как резко повышает опасность катетер-ассоциированного тромбоза и ограничивает объемную скорость инфузий. По этой же причине противопоказана катетеризация центральных вен на стороне артериовенозной фистулы. Бедренные вены удобны для установки гемодиализных катетеров, однако повышенный риск тромбоэмболических и инфекционных осложнений допускает использование этого доступа только по экстренным показаниям у стационарных больных, ограничи-

вает сроки его использования и требует обязательной профилактики тромбозомболических осложнений. Для долговременного гемодиализа при хронической почечной недостаточности предпочтительна катетеризация правой внутренней яремной вены. При некорректируемых нарушениях гемостаза катетеризируют наружные яремные или бедренные вены, кровотечение из которых легче контролировать. В любом случае выбор центральной вены для катетеризации должен учитывать: показания к катетеризации и тип устанавливаемого катетера; состояние пациента к моменту катетеризации; количество, локализацию, особенности и осложнения предыдущих катетеризаций центральных вен.

Типы центральных венозных катетеров

Выбор типа катетера также зависит от показаний. Чаще всего используются тонкие, эластичные одно-, двух- или трехпросветные полиуретановые катетеры, позволяющие осуществлять все многообразие инфузионных программ. Срок функционирования этих катетеров — до двух-трех месяцев. Чрезвычайно важно учитывать продолжительность введения и химическую совместимость препаратов. При необходимости разбавления инфузируемых растворов устанавливают двух- или трехпросветные ЦВК (если предполагаемая продолжительность лечения более двух недель) или дополняют однопросветный ЦВК катетеризацией периферической вены на период введения несовместимых препаратов.

Для обеспечения венозного доступа при проведении повторных сеансов экстракорпоральной детоксикации (гемодиализа, гемофильтрации), плазмафереза или цитафереза используют гемодиализные катетеры, отличающиеся большим диаметром, обеспечивающим высокую объемную скорость кровотока. Два просвета катетера открываются на разных уровнях, что позволяет разобщить эксфузируемый и возвращаемый потоки крови.

Для проведения долговременной и массивной инфузионно-трансфузионной терапии (от нескольких месяцев до года) используется катетер Хикмана. Он выполнен из силиконового эластомера и снабжен дакроновой муфтой. Катетер проводится через подкожный тоннель длиной 7—8 см в подключичную (или яремную) вену так, что его дистальный конец располагается в верхней полой вене или в верхней трети правого предсердия и свободно плавает в токе крови. Дакроновая муфта, располагаемая в области нижней трети подкожного тоннеля, срастаясь с окружающими тканями, надежно фиксирует катетер и служит барьером на пути распространения инфекции с кожи по ходу тоннеля.

Еще более защищены от инфицирования катетеры, снабженные специальным резервуаром с мембраной, так называемым портом. После установки катетера в вену порт имплантируется под кожу, и таким образом катетер полностью изолируется от внешней среды. Инфузируемые растворы вводят в порт путем прокалывания кожи и мембраны специальными иглами. Продолжительность функционирования таких катетеров — до двух-трех и более лет. Предназначены они для долговременной, пре-

рывистой, малообъемной терапии в онкологии и гематологии, а также у больных гемофилией в условиях амбулаторного лечения.

Специальные длинные атромбогенные катетеры используются для катетеризации центральных вен через периферические. Срок их службы составляет в среднем около месяца. Такой способ катетеризации исключает тяжелые пункционные осложнения, однако он не всегда технически выполним из-за анатомических особенностей венозной сети. Эти катетеры используются для амбулаторного лечения.

Осложнения катетеризации центральных вен

Одним из основных элементов обеспечения безопасности сосудистого доступа является формирование у врача четкого алгоритма действий на всех этапах выполнения сосудистой катетеризации и ведения больных с ЦВК. Особенно это важно в случаях возникновения трудностей или осложнений, когда необходимо принятие адекватных решений и обеспечение их технического выполнения. В формировании тактических установок особая роль принадлежит классификации осложнений сосудистого доступа.

К настоящему моменту предложено множество классификаций, пригодных преимущественно для проведения ретроспективного анализа или для изучения отдельных групп осложнений, например инфекционно-септических. В ГНЦ разработана и используется классификация трудностей и осложнений катетеризации центральных вен с учетом особенностей гематологической клиники [5]. Большая продолжительность функционирования катетеров обусловила подразделение осложнений на две группы:

- ранние — связанные непосредственно с процедурой катетеризации;
- поздние — появляющиеся на различных сроках функционирования катетеров и не связанные с самой процедурой катетеризации.

Частота ранних осложнений рассчитывается в процентах от общего числа катетеризаций, независимо от того, завершились ли они установкой ЦВК. Число неудач составляет от 8 до 14%. Частота поздних осложнений рассчитывается в процентах от количества успешных катетеризаций, то есть от числа функционирующих катетеров. Учитывая разную продолжительность использования катетеров, сравнение частоты поздних осложнений проводится не только по числу осложнений на количество функционировавших ЦВК, но и по числу осложнений на 1000 катетеро-дней.

По патогенетическим механизмам осложнения подразделяются на механические, геморрагические, тромботические и инфекционные.

Кроме того, осложнения традиционно характеризуются по степени тяжести:

- легкие — не оказывающие существенного влияния на состояние здоровья пациента и не требующие дополнительных лечебных мероприятий;

- средней тяжести — умеренно ухудшающие состояние пациента, требующие дополнительных лечебных и диагностических мероприятий;
- тяжелые — значительно ухудшающие состояние пациента, угрожающие жизни или приводящие к смерти пациента, требующие интенсивных лечебных мероприятий.

Ранние осложнения ЦВК

Осложнения возникают в 4,8—23% случаев от общего числа катетеризаций [6]. Часть из них, такие как пункция артерии, пневмоторакс, воздушная эмболия, зависят от опыта и квалификации врача и могут быть сведены к минимуму углублением знаний анатомии и адекватным профессиональным обучением. Для снижения числа неудачных попыток катетеризации и риска ранних осложнений рекомендуется выполнять пункцию центральной вены под ультразвуковым контролем [7], однако этот эффективный метод требует специального оснащения и не всегда доступен.

При анализе более 13 000 катетеризаций, выполненных в ГНЦ, ранние осложнения отмечались в 8,95% случаев: в 8,08% они были легкими, в 0,58% — средней тяжести и в 0,29% — тяжелыми. В числе ранних осложнений отмечались: пневмоторакс (0,48%), неправильное положение катетера в вене (1,73%), экстравазальное положение катетера (0,03%), пункция артерии (3,11%), пункция лимфатического протока (0,015%), воздушная эмболия (0,015%), нарушения ритма сердца (0,17%), кровотечение из канала катетера (0,57%), гематома мягких тканей (2,8%), гемоторакс (0,03%).

Пневмоторакс

Пневмоторакс возникает при ранении висцеральной плевры, нарушении целостности легочной ткани. Клинически он проявляется уже во время процедуры катетеризации внезапно возникающим кашлем, болью в грудной клетке при дыхании, нередко иррадиирующей в область лопатки, одышкой. Иногда пневмоторакс протекает бессимптомно, а клинические проявления (дыхательный дискомфорт, одышка, вплоть до нарастающей дыхательной недостаточности и нарушений сердечного ритма при напряженном пневмотораксе) возникают только в случае его прогрессирования и определяются количеством воздуха, скоростью его накопления в плевральной полости и степенью коллабироваия легкого. В зависимости от степени тяжести лечебные мероприятия могут быть различными. Ограниченный пристеночный пневмоторакс (около 500 мл воздуха в плевральной полости) без ателектаза легкого и дыхательной недостаточности не требует лечебных мероприятий, только контроля состояния пациента. При симптомах дыхательной недостаточности и/или значительном (даже бессимптомном) ателектазе легкого (700 мл воздуха и более) необходима плевральная пункция во втором межреберье по среднеключичной линии с максимально возможной аспирацией воздуха (до прекращения его поступления в шприц и появления плевральных бо-

лей). В случае отсутствия герметичности легкого (продолжающееся накопление воздуха) необходимо дренирование плевральной полости тонким силиконовым дренажем с постоянной активной аспирацией. Пневмоторакс возникает в 0,48% от общего числа катетеризаций, чаще при пункции подключичных вен (0,64%), реже — при пункции внутренних яремных вен нижним доступом (0,41%). Факторами риска пневмоторакса могут быть методические погрешности (неправильная укладка пациента, избыточные угол наклона и глубина продвижения иглы), анатомические особенности пациента, патологические деформации в области пункции, эмфизема легких (при обструктивных заболеваниях или ИВЛ).

Неправильное расположение катетера

Расположение ЦВК вне просвета вены наблюдается редко, однако описаны случаи тяжелых осложнений, развившихся в результате ошибочного попадания катетера в плевральную полость [8, 9], средостение [10], артерию [11].

Неправильное расположение катетера в просвете вены возникает при продвижении его дистального конца против тока крови и попадании в вены меньшего калибра или, наоборот, при слишком глубоком продвижении катетера в полости сердца. Крайне редко катетер сворачивается, образуя петлю в просвете вены [12]. Частота порочного положения центрального венозного катетера, по данным разных авторов, составляет от 2,7 до 19% [13, 14]. Не будучи вовремя распознанным, оно может резко повысить риск поздних осложнений, таких как нарушение функции катетера вплоть до его обструкции, перфорация стенки вены, тромбоз и сосудистая инфекция. Описано образование абсцесса молочной железы при попадании катетера во внутреннюю грудную вену [14]. Возможны нарушения сердечного ритма [15—17], а также тампонада сердца [18, 19] при продвижении катетера или проводника в полости сердца. Особенно опасно аномальное расположение катетеров больших диаметров (гемодиализных) [20].

Проведенное в ГНЦ проспективное изучение частоты неправильного расположения ЦВК при катетеризациях верхней полой вены показало ее зависимость от варианта венозного доступа [21]. При катетеризации правой подключичной вены порочное положение дистального конца катетера зафиксировано в 9,0% случаев, левой подключичной вены — в 8,2%, правой внутренней яремной вены — в 0,9%, левой внутренней яремной вены — в 10,0%, при катетеризации правой и левой наружных яремных вен (метод выбора у пациентов с тяжелыми нарушениями гемостаза) — в 22,2% случаев. Таким образом, катетеризация верхней полой вены через правую внутреннюю яремную вену благодаря анатомическим особенностям последней несет в себе наименьший риск неправильного положения ЦВК, тогда как наибольший риск наблюдается при использовании наружных яремных вен. Важно отметить, что целенаправленное выявление порочного положения ЦВК дает более высокий показатель его частоты (7,6%), чем ретроспективный анализ (4,5%), учитывающий только случаи, проявившиеся клинически во время катетеризации, приведшие

к поздним осложнениям или выявленные при рентгенологическом контроле.

Правильным положением ЦВК в верхней полой вене является такое, при котором кончик катетера находится на расстоянии не более 2—3 см от ее впадения в правое предсердие или в верхней трети предсердия. Для контроля положения катетера после установки и, при необходимости, его исправления предложены различные методы, которые применяются в клинике в зависимости от обстоятельств. Обычной процедурой является рентгенография грудной клетки, однако этот метод требует участия специально подготовленного персонала и наличия соответствующей аппаратуры, связан с лучевой нагрузкой на пациента и персонал, требует дополнительных затрат времени и средств. Стандартная рентгенография грудной клетки в прямой проекции не всегда информативна и может приводить к диагностическим ошибкам [22]. Информативен, оперативен и безопасен метод ультразвукового контроля расположения вены и ЦВК [23, 24], однако он требует дополнительной подготовки врача, выполняющего катетеризацию, и наличия дорогостоящего оборудования, что затрудняет его внедрение в повседневную практику. Для рутинного применения удобен метод внутривенного ЭКГ-контроля, который используется в ГНЦ более 12 лет [25].

Современный вариант метода предусматривает использование в качестве внутривенного электрода металлического проводника Сельдингера. Свободный наружный участок проводника Сельдингера с помощью специального провода и переключателя-адаптера присоединяется к кабелю кардиомонитора. Таким образом, проводник с катетером становится внутрисосудистым электродом. Пока дистальный конец ЦВК продвигается в просвете вены, форма регистрируемой ЭКГ существенно не отличается от фиксируемой наружными электродами. При попадании кончика катетера в полость предсердия предсердные потенциалы (зубец Р) увеличиваются по амплитуде и приобретают характерную заостренную форму, которую легко отличить от потенциалов, полученных при внепредсердном мониторинге. При вытягивании катетера на 2—3 см обратно в просвет верхней полой вены форма и амплитуда зубца Р возвращаются к исходным, что служит ориентиром правильной установки ЦВК. Если характерное изменение конфигурации зубца Р во время продвижения и вытягивания катетера не прослеживается, можно заключить, что положение ЦВК неправильное. Метод позволяет без нарушений асептики, изменяя положение тела пациента, исправить позицию ЦВК более чем в половине случаев без повторных венопункций.

Поскольку порочное положение дистального конца катетера встречается нередко и может стать причиной серьезных, иногда угрожающих жизни осложнений, контроль и коррекция положения ЦВК во время его установки чрезвычайно важны. Метод внутривенной ЭКГ позволяет в подавляющем большинстве катетеризаций (более 95%) обойтись без последующей рентгенографии [21]. Рентгенологические методы контроля с контрастированием катетера необходимы при неинформативности внутривенной ЭКГ (фибрилляция предсердий, кардиостиму-

лятор), неудаче коррекции положения ЦВК в условиях ЭКГ-контроля, технически трудной процедуре и подозрении на осложнения.

Геморрагические осложнения

Геморрагические осложнения заслуживают особого внимания, потому что, во-первых, они составляют почти половину всех ранних осложнений, а во-вторых, зависят от нарушений в системе гемостаза, нередко встречающихся у пациентов гематологической клиники, которым показана КЦВ.

Варианты геморрагических осложнений:

- наружное кровотечение из канала ЦВК;
- гематома мягких тканей в области пункции;
- субфасциальная гематома шеи (при пункции внутренней яремной вены);
- гемоторакс (при пункции подключичной вены);
- гемомедиастинум (при катетеризации подключичных или внутренних яремных вен);
- гематома бедра, забрюшинная гематома и внутрибрюшное кровотечение (при катетеризации бедренных вен).

Клиническая картина геморрагических осложнений зависит от объема кровопотери и локализации гематомы. Определение тяжести геморрагических осложнений по необходимости проведения заместительных трансфузий, степени анемии и гемодинамических нарушений справедливо в отношении наружных и, частично, полостных кровотечений. При внутренних кровотечениях это не так. Например, нарастающая субфасциальная гематома шеи после пункции внутренней яремной вены проявляется клиникой сдавления органов шеи и верхнего средостения, чаще всего — нарушениями дыхания. Массивный гемоторакс помимо картины кровопотери может проявляться дыхательной недостаточностью и симптомами смещения средостения (тахикардией, аритмией, гипотонией). Нарушения ритма и стойкая тахикардия типичны для кровотечения в средостение.

Лечение должно проводиться в трех направлениях:

- 1) остановка кровотечения путем нормализации гемостаза и устранение повреждения сосуда механическим (прижатие, тугая повязка) или хирургическим путем (прошивание, ушивание дефекта или перевязка сосуда);
- 2) восполнение кровопотери, профилактика и лечение гиповолемии или геморрагического шока;
- 3) декомпрессия зоны сдавления: дренирование гематомы, гемоторакса, средостения.

По данным ГНЦ, около 70% пациентов во время процедуры КЦВ имеют нарушения гемостаза различного характера и степени тяжести. Тромбоцитопения наблюдается у 63% пациентов, гипокоагуляционные расстройства плазменного гемостаза (ДВС-синдром, гемофилии, гепаринотерапия и др.) — у 15%. Причем у 8% больных имеются одновременно нарушения плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Согласно полученным в ГНЦ данным, в контрольной группе без патологии гемостаза геморрагические осложнения наблюдались в 1,2% случаев и были легкими. У больных с умеренной тромбоцитопенией ($30 \times 10^9/\text{л} < \text{тромбоциты} < 150 \times 10^9/\text{л}$) число осложнений повышалось до 4,0% (3,4% — гематома, 0,6% — кровотечение из канала катетера). У больных с глубокой тромбоцитопенией (тромбоциты $< 30 \times 10^9/\text{л}$) общее количество геморрагических осложнений составило 7,8%, из них 0,5% были тяжелыми (гемоторакс — 0,5%, гематома мягких тканей — 5,5%, кровотечение из канала катетера — 1,8%).

Еще более серьезные геморрагические осложнения могут возникать у пациентов с нарушениями плазменного гемостаза: ДВС-синдромом в фазе гипокоагуляции, печеночной недостаточностью, наследственными коагулопатиями, особенно ингибиторными формами гемофилии.

Особое место занимают большие острым промиелоцитарным лейкозом, сопровождающимся тяжелой коагулопатией, нередко в сочетании с тромбоцитопенией. При анализе опыта 90 КЦВ у 36 больных острым промиелоцитарным лейкозом глубокая тромбоцитопения (тромбоциты $< 30 \times 10^9/\text{л}$) отмечена при 34 (38%) катетеризациях, ДВС-синдром — при 16 (18%) катетеризациях. Трансфузии тромбоцитов и свежезамороженной плазмы проводились в 38 случаях. Геморрагические осложнения наблюдались после 10 (11,1%) катетеризаций: гематома — в 6 (6,7%) случаях, кровотечение из канала катетера — в 4 (4,4%) случаях. Еще в 10 (11,1%) случаях отмечена повышенная кровоточивость из места пункции или области фиксирующих лигатур. У одного пациента после неудачной попытки пункции внутренней яремной вены имело место фатальное нарастание гематомы шеи, приведшее к асфиксии. Решающую роль в этом сыграла не столько тромбоцитопения (трансфузия тромбоцитов перед пункцией повысила их уровень в крови пациента с $13 \times 10^9/\text{л}$ до $35 \times 10^9/\text{л}$, время кровотечения нормализовалось), сколько тяжесть ДВС-синдрома, усугубившегося началом цитостатической терапии непосредственно после КЦВ [26].

В подавляющем большинстве случаев геморрагические осложнения развивались после технически трудных, а иногда и неудачных попыток КЦВ, причем наиболее тяжелые из них возникали при катетеризации подключичных (гемоторакс) или внутренних яремных (асфиксия) вен. Таким образом, к факторам риска помимо нарушений в системе гемостаза следует отнести технические трудности катетеризации и варианты венозного доступа (подключичная и внутренняя яремная вены).

Для уменьшения частоты и тяжести геморрагических осложнений в ГНЦ разработан протокол, в котором предусмотрено обязательное выполнение до КЦВ клинического и коагулологического анализов крови с последующей коррекцией выявленных нарушений. В соответствии с ним пациентам с уровнем тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ непосредственно перед процедурой КЦВ проводится трансфузия донорских тромбоцитов. Количество переливаемых тромбоцитов варьирует от 4—6 до 10 единиц в зависимости от глубины тромбоцитопении и наличия или отсутствия геморрагического синдрома. Критерием адекватности подготовки служит

подъем уровня тромбоцитов свыше $30 \times 10^9/\text{л}$ и нормализация времени кровотечения. Больным с нарушениями плазменного гемостаза должна быть проведена соответствующая заместительная терапия СЗП, криопреципитатом, препаратами факторов свертывания, витамином К и др. до достижения АЧТВ и ПВ менее 1,5 нормы, фибриногена не ниже 1 г/л, МНО менее 1,5. Больным, получающим антикоагулянты, необходимо отменить инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) за 3—4 часа, инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ) — за 12 часов до процедуры КЦВ.

Только после адекватной коррекции гемостаза катетеризация подключичных и внутренних яремных вен становится безопасной. Всегда, когда нормализация гемостаза неосуществима, предпочтение в выборе сосудистого доступа должно отдаваться периферической, наружной яремной или, в крайнем случае, бедренной вене. У пациентов с нарушенным гемостазом следует отказаться от повторных венепункций и повторных попыток катетеризации при технических трудностях, использовать катетеры и иглы малых диаметров. После технически сложных, травматичных КЦВ необходимо избегать процедур, усиливающих гипокоагуляцию (гепаринизация, начало химиотерапии при остром промиелоцитарном лейкозе и т. д.), и продолжать мероприятия, направленные на нормализацию гемостаза. Все пациенты с нарушениями гемостаза, которым выполнялась КЦВ, особенно технически трудная, нуждаются в активном наблюдении врача, а при необходимости — в соответствующем рентгенологическом и лабораторном контроле, лечебных мероприятиях.

Поздние осложнения ЦВК

Поздние осложнения можно разделить на четыре группы: геморрагические, механические, тромботические и инфекционно-септические.

Геморрагические осложнения

К поздним относятся кровотечения, развивающиеся на этапах использования и удаления ЦВК после периода благополучия. Они наблюдаются в 0,06—0,25% случаев и возникают у пациентов с выраженными нарушениями гемостаза: при ингибиторных гемофилиях, наследственных или приобретенных коагулопатиях. Эти осложнения наиболее часто проявляются упорным рецидивирующим кровотечением из канала ЦВК, однако возможны такие опасные осложнения, как гемоторакс и гематома средостения после удаления катетера. В связи с этим пациенты с тяжелыми коагулопатиями нуждаются в коррекции гемостаза до и после удаления ЦВК и дальнейшем наблюдении в течение нескольких дней.

Механические осложнения

Частота и характер механических осложнений зависят от качества катетеров и соблюдения правил работы с ними. Группа механических осложнений разнородна. Она искусственно объединяет различные осложнения, обусловленные механическим повреждением самого ЦВК или ве-

нозной стенки. Результатом такого повреждения может стать нарушение функции ЦВК, препятствующее дальнейшему его использованию, или разной степени нарушения здоровья пациента. Механические осложнения могут сочетаться друг с другом и быть взаимообусловленными.

Воздушная эмболия зафиксирована у 8 пациентов (0,08%). Причиной ее в шести случаях была разгерметизация во время капельной инфузии, которая стала возможной из-за несовершенства конструкции стыковочного узла ЦВК и инфузионной системы. В одном случае причиной была незамеченная трещина наружного участка ЦВК. В одном случае ЦВК был ошибочно закрыт нестандартной крышкой с отверстием, обусловившим негерметичность катетера.

В половине случаев степень тяжести этого осложнения была средней (по-видимому, при легкой степени это осложнение часто остается незамеченным). Еще в четырех случаях тяжелой воздушной эмболии пациенты были переведены в отделение реанимации. Двум больным потребовалось проведение ИВЛ. У одного из них, 54-летнего больного лимфосаркомой с поражением легких и средостения, после курса полихимиотерапии, осложнившегося агранулоцитозом, сепсисом и двухсторонней пневмонией, массивная воздушная эмболия привела к декомпенсации острой дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения; на третьи сутки после воздушной эмболии последовала смерть больного.

В обоих случаях тяжелой воздушной эмболии имела место длительная разгерметизация инфузионной системы, связанная с активным поведением пациентов. Все тяжелые случаи развития воздушной эмболии были обусловлены несовершенством конструкции ЦВК и инфузионных систем, недостаточными знаниями и ответственностью персонала, а также недостаточным информированием самого пациента о возможности такого осложнения и мероприятиях по его профилактике.

Миграция дистального конца ЦВК в просвете вены — чрезвычайно редкое осложнение. Оно отмечено всего в одном случае при использовании силиконового катетера Хикмана. Катетер был установлен через правую подключичную вену в ангиографической операционной. Положение дистального конца катетера в верхней полой вене в 4—5 см от предсердия было подтверждено рентгенологически. На 8-е сутки после установки катетера при контрольной рентгенографии грудной клетки выявлено ретроградное положение дистального конца ЦВК в правой внутренней яремной вене. При этом нарушений функции ЦВК и признаков инфекции или тромбоза не наблюдалось, поэтому катетер был оставлен *in situ*. На 16-е сутки из катетера перестала поступать кровь, что было расценено как начало тромбообразования, и катетер был удален. Причиной осложнения были, по-видимому, высокое положение дистального конца катетера в верхней полой вене и эластичность материала катетера. Механизм — повышение центрального венозного давления при кашле или физической нагрузке.

Редкое и грозное осложнение — *перфорация стенки верхней полой вены* с выходом дистального конца катетера в средостение — возникло у пациентки 70 лет на третьи сутки после катетеризации левой подключичной

вены. Осложнение было распознано только после накопления значительного количества инфузионного раствора в средостении и прорыва его в правую плевральную полость, что проявилось острой дыхательной недостаточностью. Последняя потребовала проведения ИВЛ и разрешилась благоприятно после эвакуации гидроторакса. Причиной перфорации была повышенная жесткость полиэтиленового катетера, а предрасполагающими факторами — возрастные изменения сосудистой стенки и левосторонний доступ. Подобные осложнения, описанные в литературе в виде единичных наблюдений, заслуживают пристального внимания в связи с тяжестью последствий [27, 28].

Поломка ЦВК. В 0,42% случаев в различных вариантах встречаются: трещина канюли, трещина наружного участка катетера, перегиб с нарушением проходимости. В нашей практике не встречался отрыв подкожной или внутрисосудистой участка катетера, который опасен эмболией фрагментом катетера. Причины этой группы осложнений — плохая фиксация и плохой материал катетера, грубые манипуляции персонала, беспокойное поведение пациента.

Случайное удаление ЦВК — незапланированное и нежелательное частичное или полное извлечение ЦВК, не связанное с окончанием лечения и другими показаниями к удалению. Это осложнение прерывает процесс лечения или требует повторного обеспечения венозного доступа для его продолжения. Частота этого осложнения достаточно высока — 2,67%. Причины: несовершенство конструкции катетеров (плохое приспособление для фиксации или его отсутствие), плохие нитки, неправильная техника фиксации (маленький стежок, избыточное затягивание лигатуры, что приводит к ишемии кожи и прорезыванию лигатур), плохой уход, избыточная активность больного. В нашей практике отмечался период изъятия этого осложнения, когда по ошибке использовались рассасывающиеся лигатуры. При полном извлечении ЦВК, когда отсутствует поступление крови при потягивании шприцом, требуется повторная катетеризация вены из нового доступа. При частичном извлечении, когда дистальный конец катетера еще находится в вене, что подтверждается свободным током крови при аспирации шприцом, из соображений асептики категорически противопоказано проталкивание извлеченного катетера обратно в вену. В этом случае, в отсутствие признаков инфицирования катетера и кожи в области катетера, возможна замена ЦВК по проводнику с соблюдением правил асептики. Хорошие катетеры и нитки, правильная техника фиксации, инструктаж пациента и персонала по уходу эффективно предупреждают это осложнение.

Окклюзия ЦВК осложняет 2,5—5% катетеризаций. Существуют две основные причины нарушения проходимости катетера: редкая — выпадение осадка при одновременной инфузии химически несовместимых препаратов и более частая — внутрисосудистое тромбообразование, причины и механизмы которого сходны с таковыми при других тромботических осложнениях. При проведении полного парентерального питания может сформироваться осадок, состоящий из кристаллов фосфата кальция. Риск формирования осадка возрастает, если одновременно вводится жировая

эмульсия. Осадок липидной эмульсии, фосфата и других солей кальция, бикарбоната натрия, солей эпопозида, соединений гепарина с несовместимыми антибиотиками (например, амикацином) можно растворить промыванием катетера раствором соляной кислоты [29]. Окклюзия катетера может быть предотвращена, если тщательно проверять инфузионные растворы на наличие взвеси или осадка, не допускать смешивания в системе химически несовместимых лекарственных препаратов (особенно растворов с различным рН). После введения препаратов необходимо промывать катетер совместимым с ними раствором.

При тромботической окклюзии ЦВК рекомендуется внутрисосудистый тромболитический раствор стрептокиназы или урокиназы в концентрации 5000 МЕ/мл [30]. Раствор вводят в катетер в объеме, равном объему ЦВК или превышающем его на 0,2 мл, и оставляют в просвете катетера на 30 минут с последующей аспирацией содержимого катетера. Процедура может быть повторена трехкратно. Ее эффективность составляет от 40 до 93%. Профилактика тромботической окклюзии ЦВК проводится путем промывания катетера физиологическим раствором (10—20 мл) после окончания инъекции или инфузии с последующей гепаринизацией его на время перерыва между инфузиями (2—3 мл раствора, содержащего 100 ед/мл нефракционированного гепарина). Пациентам с тромбоцитопенией концентрацию гепарина уменьшают до 1—10 ед/мл или отменяют гепаринизацию. Преимущество промывания катетера раствором гепарина в сравнении с физиологическим раствором остается спорным [7]. В амбулаторных условиях при перерыве в использовании ЦВК допустимо уменьшить кратность промывания и гепаринизации до 1 раза в неделю; при этом концентрация раствора гепарина должна быть повышена до 500 ед/мл. Существует протокол профилактики тромботической окклюзии ЦВК с использованием «урокиназного замка»: ежедневного однократного введения в катетер раствора урокиназы (3750 МЕ в 1,5 мл раствора) [31]. Применение с этой целью стрептокиназы не оправдано из-за возможной сенсibilизации с развитием анафилактических реакций.

При любом варианте окклюзии ЦВК необходимо оценить целесообразность восстановления проходимости катетера с использованием растворов кислот или фибринолитиков, учитывая возможные аллергические и пирогенные реакции при проведении этой манипуляции. Попытку восстановления проходимости катетера можно считать оправданной только тогда, когда удаление ЦВК и новая катетеризация связаны с более высоким риском осложнений. В противном случае выбор должен быть сделан в пользу удаления ЦВК.

Катетер-ассоциированные тромбозы центральных вен

Классификация

По расположению и степени нарушения венозного кровотока:

- окклюдующие — полностью перекрывающие просвет вены и кровотока в ней;

- неокклюзирующие — пристеночные и/или в виде фибринового чехла. По клиническим проявлениям:
- бессимптомные — не имеющие клинических проявлений, выявляемые только инструментальными методами визуализации;
- симптомные — имеющие клинические проявления. По осложнениям:
- неосложненные;
- осложненные — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), хроническая венозная недостаточность, катетер-ассоциированная инфекция (септический тромбофлебит).

Катетер-ассоциированные тромбозы (КАТ) центральных вен у пациентов с гемобластозами наблюдаются реже, чем у больных с солидными опухолями, что объясняется длительной и глубокой тромбоцитопенией, снижающей риск тромбоза. По данным проспективных исследований, проведенных с использованием рентгеноконтрастных или ультразвуковых методов диагностики, бессимптомный КАТ выявляется у 1,5—34,1% онкогематологических больных, а клинически значимый (симптомный) — у 1,2—13,0% [32]. Частота КАТ варьирует в широких пределах, отражая различия типов ЦВК и протоколов исследований. ТЭЛА встречается у 15—25% пациентов с симптомным КАТ [33, 34], посттромбофлебитический синдром возникает у 14,8% пациентов с тромбозом глубоких вен верхней конечности [35]. Как клинически значимый, так и бессимптомный КАТ увеличивает риск катетер-ассоциированной инфекции [36, 37].

Патогенез и факторы риска

Визуализирующие методы выявляют два основных варианта формирования КАТ.

Первый вариант: тромбообразование в области перфорации стенки вены катетером, то есть на участке «внедрения» катетера в просвет сосуда, реже — в области соустья крупных вен. Такой тромб чаще появляется на ранних сроках использования катетера, обычно не нарушает его функцию, но может вызвать окклюзию вены с клинической картиной венозной недостаточности: отеком, цианозом, тяжестью и болями в конечности, расширением подкожной венозной сети за счет коллатерального кровотока.

Второй вариант: формирование тромба в области дистального конца катетера, что встречается у 47% пациентов с ЦВК [38]. Такой тромб располагается на катетере в виде «чехла» и в случае пристеночного расположения «замуровывает» катетер. Обычно он нарушает функцию катетера, работает как клапан, позволяя вводить инфузируемые растворы, но препятствуя взятию пробы крови из катетера. При этом просвет вены сужается лишь частично, без клинических проявлений. Даже в случае полной окклюзии сосуда достаточно медленный рост тромба ведет к постепенному компенсаторному включению коллатералей, поэтому клинически значимая венозная недостаточность развивается редко.

В патогенезе КАТ участвует много факторов. Основную роль играет повреждение сосуда — главный компонент триады Вирхова. Оно может быть вызвано механической травмой венозного эндотелия проводником или иглой во время катетеризации, повреждением при повторных венопункциях [39], раздражением стенки сосуда цитостатиками и другими препаратами [40].

Другими факторами риска КАТ служат:

- Диаметр и материал ЦВК: силиконовые и полиуретановые катетеры обладают меньшими тромбогенными свойствами по сравнению с полиэтиленовыми и поливинилхлоридными; риск КАТ возрастает с увеличением диаметра катетера.
- Положение катетера в вене: риск КАТ при расположении дистального конца ЦВК в плечеголовной вене или в проксимальном участке верхней полой вены выше, чем в дистальном участке верхней полой вены или верхней трети правого предсердия [41].
- Вариант венозного доступа: показано четырехкратное повышение частоты КАТ при яремном доступе в сравнении с подключичным у пациентов отделений интенсивной терапии [42], однако у онкогематологических больных риск тромбоза при подключичном доступе выше, чем при яремном [43], а при катетеризации бедренной вены он на порядок выше, чем при катетеризации подключичных вен.
- Сторона доступа: риск КАТ в 3,5 раза выше при левостороннем доступе, чем при правостороннем, что обусловлено анатомией системы верхней полой вены [44].
- Наследственные тромбофилии: мутации гена фактора V (Лейден) и протромбина (G20210A), гипергомоцистеинемия повышают риск КАТ в 2,6—7,7 раза [45, 46].
- Приобретенные гиперкоагуляционные состояния: миелопролиферативные и лимфопролиферативные опухоли, гемолиз, цитостатики (антрациклины, аспарагиназа и др.), гормональные контрацептивы [32].
- Катетер-ассоциированные инфекции (КАИ). У пациентов, получающих интенсивную полихимиотерапию, после эпизодов КАИ риск симптомных КАТ возрастает в 17,6 раза. Получение положительной культуры крови из ЦВК может быть основанием для профилактических мер [47].
- Опухоль средостения: сдавление верхней полой вены и предсердий, замедление венозного кровотока и венозная гипертензия резко повышают опасность как спонтанного, так и катетер-ассоциированного тромбоза вен системы верхней полой вены.

Тромбоцитопения снижает риск тромботических осложнений [48], однако может служить противопоказанием к проведению профилактики тромбозов. Период восстановления тромбоцитопоза сопряжен с повышением риска КАТ.

У больных гемобластозами частота венозных тромбозов, в том числе КАТ, увеличивается при возрастании числа лейкоцитов. При трансплантации костного мозга пик тромбозов отмечается в период циторедуктивной терапии и после приживления трансплантата [49].

Диагностика

Клиническая картина

Диагноз КАТ устанавливается на основании клинических симптомов и визуализирующих методов диагностики. Окклюзирующий тромбоз центральной вены часто (но не всегда!) проявляется классической картиной венозной недостаточности: болью или тяжестью в области венозного бассейна, парестезиями, отеком, цианозом, расширением подкожной венозной сети за счет компенсаторного коллатерального кровотока. До 10% окклюзирующих тромбов бывают бессимптомными. В ряде случаев первым признаком венозного тромбоза служит нарушение функции ЦВК. Изредка первым симптомом начинающегося тромбоза бывает вытекание инфузируемого раствора из канала ЦВК, зависящее от давления жидкости при подаче раствора. Такая картина наблюдается при «замуровывании» дистального участка катетера фибриновым «чехлом». Средние сроки возникновения КАТ — 16—23 дня после установки ЦВК [31, 48, 50, 51]. В некоторых случаях симптомы венозной недостаточности появляются после удаления ЦВК, что говорит о целесообразности продолжения профилактики тромбозов в течение 3—5 дней после удаления катетера. Иногда частичная или полная окклюзия центральной вены выявляется случайно при повторной установке ЦВК в ту же вену после перерыва в лечении.

Осложнения КАТ проявляются соответствующей симптоматикой:

- септический тромбофлебит — повышением температуры, болью, признаками местного воспаления вены (см. раздел «Катетер-ассоциированная инфекция»);
- ТЭЛА — одышкой, тахикардией, цианозом, болью, кашлем, кровохарканьем;
- хроническая венозная недостаточность — отеком, лимфостазом и др. (при тромбозах системы верхней полых вен эти симптомы наблюдаются редко благодаря коллатеральному кровотоку и провоцируются физической нагрузкой).

При появлении клинических признаков КАТ или подозрении на него показаны ультразвуковое исследование или флебография, исключающие или подтверждающие наличие КАТ, позволяющие уточнить его локализацию и размеры.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое ангиосканирование с цветовым доплеровским картированием — приоритетный визуализирующий метод диагностики венозных тромбозов. Его чувствительность составляет от 56 до 100%, а специфичность — от 94 до 100% [52]. Критериями окклюзирующего тромбоза для вен, доступных прямой локализации, служат: увеличение диаметра вены, отсутствие движений стенок вены при компрессии датчиком (несжимаемость), визуализация экзогенной внутрисосудистой массы и отсутствие респираторной вариации (яремные, подключичные, подмышечные вены). При неокклюзирующем тромбозе компрессия вены при-

водит к неполному смыканию ее стенок. Для вен, не доступных прямой локации и компрессии (медиальный участок подключичной вены, плечеголовная и верхняя полая вены), используется критерий монофазного потока. В случае неинформативности ультразвуковой диагностики должна быть выполнена флебография.

Флебография

Флебография — «золотой стандарт» диагностики тромбоза вен верхних конечностей, однако инвазивность и использование контрастного вещества ограничивают ее применение только случаями недостаточной информативности ультразвуковой диагностики. Флебографическими критериями КАТ центральных вен служат дефект заполнения контрастом венозного сегмента или отсутствие наполнения венозного сегмента в сочетании с заполнением контрастом коллатералей.

Лечение КАТ центральных вен

Ведение больных с КАТ не стандартизировано. Основные компоненты лечения: тромболитическая терапия, системная антикоагулянтная терапия, удаление ЦВК. Антикоагулянты играют основную роль и используются практически во всех случаях КАТ при отсутствии абсолютных противопоказаний (кровотечение).

У негематологических пациентов с КАТ предпочтительна комбинация низкомолекулярного гепарина (НМГ) с последующим приемом антикоагулянтов внутрь в течение как минимум 3—6 месяцев [53, 54].

Лечение тромбозов у гематологических больных затрудняет тромбоцитопения, которая служит относительным противопоказанием к использованию НМГ и пероральных антикоагулянтов из-за высокого риска тяжелых кровотечений.

В ретроспективном исследовании у 112 онкологических больных с КАТ были оценены результаты различных вариантов лечения: только антикоагулянты ($n = 39$), антикоагулянты с удалением или заменой ЦВК ($n = 22$), другие варианты лечения ($n = 7$) и отсутствие терапии ($n = 8$). Независимо от вмешательства, не было ни одного случая тяжелых осложнений и смерти. Только у четырех пациентов симптомы тромбоза не разрешились, всех их лечили с заменой ЦВК [55].

Требуется ли удалять ЦВК, если катетеризация осложнилась тромбозом, остается неясным. В проспективном исследовании 74 онкологическим больным было проведено успешное лечение КАТ с использованием далтепарина и варфарина без удаления ЦВК. Повторных эпизодов тромбоза или обструкции катетера не отмечено; у трех больных лечение осложнилось кровотечением [56].

Антикоагулянты сохраняют возможность использования катетера при КАТ. Lee и соавт. [39] не выявили статистически значимых различий в продолжительности использования ЦВК у онкологических больных без тромбоза и у больных с КАТ, получавших антикоагулянтную терапию.

У пяти реципиентов костного мозга с длительной тромбоцитопенией показана возможность использования НМГ для лечения КАТ без геморрагических осложнений [57].

Место тромболитической терапии в лечении КАТ центральных вен не определено. Обоснованные рекомендации сформулированы только в отношении внутрисосудистого тромболитического при тромботической окклюзии ЦВК. Местное внутрисосудистое использование тромболитических препаратов (урокиназы, стрептокиназы или алтеплазы) в малых дозах при окклюзии ЦВК позволяет восстановить проходимость катетера у большинства пациентов без повышения риска кровотечений [58].

Системный тромболитический при окклюдированном КАТ, несмотря на высокую эффективность, не рекомендуется из-за высокой частоты геморрагических осложнений (до 21%) [59]. Более безопасна методика локального тромболитического путем длительной (от 24 до 96 часов) инфузии тромболитических препаратов. Использованная у 18 пациентов, длительная инфузия урокиназы со скоростью 75 000—150 000 ед/ч через катетер в периферической вене на стороне тромбоза привела к регрессу клинических симптомов у всех больных и подтвержденному флебографией лизису тромба с неполной канализацией вены у 9 из них. В одном случае возникло осложнение — желудочно-кишечное кровотечение [60]. В настоящее время обсуждаются перспективы локальной тромболитической терапии с подведением алтеплазы (препарат тканевого активатора плазминогена) через длинный периферический катетер непосредственно к тромбу.

Цели лечения:

- максимально возможное уменьшение массы и размеров тромба, восстановление кровотока в тромбированной вене, устранение клинических проявлений тромбоза (симптомов венозной недостаточности);
- профилактика и лечение осложнений тромбоза — ангиогенной инфекции (септический тромбофлебит), ТЭЛА, хронической венозной недостаточности;
- профилактика рецидива тромбоза;
- сведение к минимуму риска осложнений самого лечения (кровотечений, аллергических и других реакций).

Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ) является препаратом выбора для пациентов, получающих интенсивное лечение в стационаре с использованием постоянного венозного доступа. НФГ эффективен при постоянном круглосуточном внутривенном введении в индивидуально подобранной дозе. Подбор дозы проводится под контролем АЧТВ, которое необходимо поддерживать в пределах 1,5—2,0 нормальных значений. Обычно для больных без тромбоцитопении лечебная доза НФГ составляет от 1000 до 2000 ед в час. Чувствительность к гепарину у одного и того же пациента может меняться: снижаться при снижении концентрации антитромбина III и повышаться при печеночно-почечной недостаточности (кумуляция препарата). При сниже-

нии числа тромбоцитов (до $50 \times 10^9/\text{л}$) или их функции (агрегация $< 50\%$ от нормальной) необходимо уменьшение дозы НФГ до профилактической (но не отмена) с целью поддержания нормального или немного удлиненного АЧТВ. Обычно профилактическая доза составляет от 300 до 700 ед в час. Тромбоцитопения, развившаяся вследствие введения НФГ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения), требует обязательной отмены НФГ.

- Низкомолекулярный гепарин (НМГ) назначается амбулаторным больным или пациентам, которым не нужен венозный доступ (мы считаем, что катетеризация центральной или периферической вены только для профилактики или лечения венозного тромбоза нецелесообразна). Лечебная доза НМГ определяется из расчета 100 анти-Ха МЕ на килограмм массы тела, 2 раза в сутки под кожу живота с интервалом 12 ч. При снижении числа или функции тромбоцитов доза уменьшается до профилактической: от 50 до 100 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки.
- Для длительного лечения целесообразно назначение непрямых антикоагулянтов — антагонистов витамина К (варфарин). Лечение варфарином всегда начинают на фоне гепаринотерапии, так как требуется несколько дней для подбора дозы (диапазон терапевтических доз велик из-за значительных колебаний индивидуальной чувствительности пациентов) и достижения терапевтического эффекта. Препарат назначают внутрь в дозе 5 мг в сутки с дальнейшей ежедневной коррекцией дозы (увеличением или уменьшением) в течение 6 дней до достижения и стабилизации МНО в интервале от 2,0 до 3,0. Индивидуальная доза может колебаться в диапазоне от 2,5 до 10 мг в сутки.

Обычно в остром периоде тромбоза лечение начинают с внутривенного введения НФГ через сохранный ЦВК или периферический венозный катетер, установленный в дистальный участок тромбированной вены (например, для подключичной или подмышечной вены катетер устанавливается в вены предплечья или плеча на стороне тромбоза). Такой вариант лечения сохраняется, пока больной проходит курс терапии основного заболевания. По мере уменьшения интенсивности лечения (отмены внутривенных инфузий) больного переводят на лечение НМГ или варфарином в зависимости от клинической ситуации. Если в ближайшее время (около двух недель) продолжение или возобновление интенсивного лечения (хирургического, химиотерапии или лучевой терапии) не планируется, целесообразно назначение варфарина. Если такое лечение планируется, лучше использовать НМГ. Для пациентов гематологической клиники назначение варфарина в перерыве между курсами полихимиотерапии нецелесообразно, так как он обычно не превышает двух недель, а курсы сопровождаются тромбоцитопенией.

Нельзя допускать потери контроля гемостаза, так как неадекватность дозы или перерыв в лечении антикоагулянтами с высокой вероятностью приводят к рецидиву тромбоза. Плавная замена одного препарата другим с отменой предыдущего только после развития эффекта нового антикоагулянта гарантирует успех лечения. При этом необходимо учитывать скорость развития терапевтического эффекта при назначении и темп

элиминации препарата при его отмене. В начале лечения НФГ целесообразно одномоментное внутривенное введение 2500 ед и дальнейшее постоянное введение. При переходе от НФГ к НМГ подкожная инъекция НМГ выполняется одновременно с прекращением внутривенной инфузии НФГ, так как период полувыведения НФГ примерно равен периоду достижения максимального эффекта при подкожном введении НМГ и составляет 3—4 часа. При переходе с лечения НФГ или НМГ на лечение варфарином необходим подбор дозы последнего до достижения МНО 2,0—3,0, что требует обычно 4—6 дней, на протяжении которых гепаринотерапию необходимо продолжать в адекватных дозах.

Другие компоненты лечения

- Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, 125—250 мг 1 раз в сутки; тиклопидин, по 250 мг 2 раза в сутки; клопидогрел, 75 мг 1 раз в сутки) назначают в дополнение к антикоагулянтам, если число тромбоцитов превышает $350 \times 10^9/\text{л}$ или показатели агрегации тромбоцитов выше нормальных или равны им.
- Трансфузии СЗП в дозе 10 мл/кг 1—2 раза в сутки назначают для повышения фибринолитической активности плазмы (увеличения уровня пламиногена) и концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). При проведении тромболитической трансфузии СЗП и криопреципитата восполняют потери фибриногена. При низкой активности АТIII (менее 70%) показана заместительная терапия препаратом АТIII до целевого уровня 100—120%.
- Антибиотики. КАТ нередко сочетаются с инфекционными осложнениями (предшествующими или присоединившимися). Известно, что в процессе роста тромб может стать зоной микробной колонизации с последующим формированием биопленки — источника инфекции кровотока. Поэтому в комплекс лечения КАТ целесообразно включать антибиотики. Выбор антимикробных препаратов, дозы и продолжительность лечения зависят от клинических проявлений инфекции и характера выявленной микрофлоры (см. рекомендации по лечению КАИ).
- Улучшение венозного оттока — возвышенное положение зоны дистальнее тромба (возвышенное положение конечности при тромбозе подключичной или бедренной вен, возвышенное положение головы при тромбозе внутренней яремной вены).
- При сердечной недостаточности, являющейся причиной ухудшения венозного возврата и замедления венозного кровотока, проводится соответствующее лечение (сердечные гликозиды, мочегонные, нитраты или ингибиторы АПФ, антиаритмические средства и т. п.).

Тромболитическая терапия

Проведение медикаментозного фибринолиза с использованием стрептокиназы, урокиназы или алтеплазы (Актилизе) показано:

- при тромботической окклюзии ЦВК или формировании фибринового «чехла» с нарушением функции ЦВК;

- при окклюдующем симптомном КАТ центральной вены;
- при массивной ТЭЛА.

Дозы фибринолитиков и схемы их применения различны и зависят от показаний.

Схема лечения тромботической окклюзии ЦВК описана выше (см. раздел «Механические осложнения»).

Системный тромболитизис при ТЭЛА не отличается от такового при ТЭЛА любого происхождения, имеет стандартные показания и противопоказания.

При окклюдующем тромбозе вены целесообразно многочасовое введение раствора фибринолитика через длинный периферический катетер, подведенный к тромбу, или через короткий катетер, расположенный в периферической вене выше по току крови.

Показания к проведению локальной тромболитической терапии при КАТ:

- Важность сохранения проходимости центральной вены для проведения дальнейшего лечения.
- Возможность подведения фибринолитического препарата к тромбу. Проведение катетера через вены плеча или предплечья в подключичную вену обычно не вызывает трудностей. При локализации тромба во внутренней яремной вене катетеризация ее без использования ангиографии проблематична.
- Возможность адекватного лабораторного контроля и восполнения дефицита фибриногена (СЗП, криопреципитат).
- Отсутствие противопоказаний к введению препарата.
- Быстрое развитие клинической картины венозной недостаточности («свежий» тромб).
- «Рыхлый» тромб по данным УЗИ или флебографии.
- Отсутствие признаков инфицирования тромба.

Единой схемы локального тромболитизиса при тромбозе центральной вены нет. В ГНЦ используется следующая схема.

- Стрептокиназа в приводящий участок вены (предпочтительно через катетер, подведенный непосредственно к тромбу) со скоростью 75 000—100 000 ед/ч ежедневно по 7—10 ч (750 000 ед/сут) в течение 1—4 дней.
- СЗП, 600—1200 мл/сут.
- Гепарин, 500—1500 ед/ч, непрерывная внутривенная инфузия в течение 5—7 дней.
- Через неделю: НМГ в лечебных дозах или непрямые антикоагулянты в течение 3—6 мес.
- Антибиотики в течение 5—7 дней.

Стрептокиназа активирует плазминоген не только в тромбе, но и в кровотоке, вызывая лизис фибрина в сгустке и фибриногена в плазме. Продукты деградации фибриногена (фрагменты D и E) усиливают агрегацию тромбоцитов, приводят к нарастанию тромбинемии, снижению уровня плазминогена. Гипофибриногенемия повышает риск геморрагических осложнений. Для коррекции этих разнонаправленных наруше-

ний гемостаза необходимы трансфузии СЗП (восполнение дефицита фибриногена и плазминогена) и введение гепарина (контроль тромбинемии, профилактика гиперкоагуляции). Доза гепарина должна обеспечивать двукратное увеличение АЧТВ (1000—1500 ед/ч). При гипофибриногенемии она может быть снижена до 500 ед/ч с последующим увеличением дозы по мере восстановления показателей.

При возникновении серьезных геморрагических осложнений или аллергических реакций (чаще при использовании стрептокиназы) инфузия фибринолитика прекращается.

Противопоказания к тромболитической терапии:

- Активное внутреннее кровотечение.
- Цереброваскулярные заболевания или процедуры за последние 2 месяца.
- Хирургические операции или биопсии органов за последние 2 недели.
- Недавняя серьезная травма.
- Коагулопатия.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Беременность или послеродовой период.

Возможность и безопасность, а значит, и целесообразность тромболитической терапии осложненного инфекцией КАТ (септического тромбофлебита) не изучены. Обсуждается риск септической эмболии и диссеминации инфекции. С другой стороны, можно предположить, что при использовании фибринолитиков эффективность антибиотикотерапии будет выше в связи с нарушением структуры биопленки. Описаны три случая успешного лечения септического тромбофлебита, вызванного *Staphylococcus aureus*. После удаления ЦВК проводился тромболитический стрептокиназой (начальная доза 250 000 МЕ в течение часа с последующей инфузией со скоростью 20 000—40 000 МЕ/ч в течение 24—36 ч) через периферическую вену на стороне тромбоза. Одновременно проводилась внутривенная антибиотикотерапия, продолженная затем в течение 4—6 недель. Тромбоз и сепсис полностью разрешились без хирургического вмешательства; вена осталась пригодной для повторной катетеризации [61].

Ввиду отсутствия серьезных исследований эффективности и безопасности тромболитической терапии КАТ в настоящее время она не может быть рекомендована для рутинного использования.

Необходимость удаления ЦВК при развитии КАТ не очевидна. Считается, что в случаях, когда функция катетера не нарушена, признаков инфицирования нет и есть необходимость в центральном венозном доступе, удалении ЦВК нецелесообразно. Установка нового катетера, во избежание геморрагических осложнений, требует отмены гепарина или снижения его дозы, что нежелательно при остром тромбозе. Антикоагулянтная терапия в этом случае приоритетна. Удаление ЦВК перед проведением медикаментозного фибринолиза может осложниться кровотечением из канала катетера. Если ЦВК не удален, гепаринотерапия (НФГ или НМГ) должна быть продолжена в течение всего срока его использования. Удаление ЦВК целесообразно в отсутствие потребности в веноз-

ном доступе, при инфицировании катетера, других поздних осложнениях катетеризации. Сроки возобновления гепаринотерапии после удаления ЦВК не определены [62].

Профилактика

Основанные на анализе литературы и суждения экспертов рекомендации по первичной профилактике КАТ у онкологических больных [62] включают всего три пункта:

- дистальный конец ЦВК должен располагаться в верхней полой вене у входа в правое предсердие или в верхнем отделе предсердия;
- первичная профилактика КАТ антикоагулянтами не рекомендуется;
- правосторонний доступ предпочтительнее левостороннего.

Рекомендации по антикоагулянтной профилактике КАТ у онкогематологических больных не разработаны. В настоящее время систематическая профилактика проводится менее чем у 10% пациентов с ЦВК [63], что связано с низким риском тромбоза и высоким риском кровотечения у больных с тромбоцитопенией. Данные об использовании малых доз варфарина (1 мг/сут) противоречивы: есть указания как на эффективность [64], так и на отсутствие эффекта [65] такой профилактики. Постоянная инфузия НФГ снижала частоту КАТ у онкогематологических больных до 1,5% в сравнении с 12,6% в контрольной группе без гепарина [66]. У пациентов с тоннельным ЦВК или портом промывание катетера урокиназой каждые две недели снижало число случаев обтурации катетера с 31% (при промывании гепарином) до 23% (при использовании урокиназы) [67].

В ретроспективном исследовании с участием 382 реципиентов стволовых гемопоэтических клеток использование надропарина в течение 6—10 дней после установки ЦВК не предупреждало КАТ. Вероятно, продолжительность введения НМГ была слишком мала [51].

Таким образом, из-за недостатка хорошо спланированных проспективных исследований оптимальная антитромботическая профилактика у онкогематологических больных остается предметом обсуждения. Рутинное назначение профилактических доз антикоагулянтов не рекомендуется.

Мы считаем, что профилактика КАТ должна проводиться при следующих факторах риска:

- КАТ или другие варианты венозных тромбозов в анамнезе;
- бедренный венозный доступ;
- синдром верхней полой вены;
- лабораторные маркеры выраженной гиперкоагуляции: укорочение хронометрических коагулологических тестов, гиперфибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, тромбоцитоз или повышение агрегации тромбоцитов;
- сочетание нескольких факторов риска.

Решение о проведении первичной профилактики должно приниматься лечащим врачом индивидуально. Для определения показаний к

профилактике КАТ критерии риска целесообразно разделить на четыре группы:

1. Анамнестические критерии и данные о состоянии пациента: тромботические заболевания и осложнения (тромбозы глубоких вен, мезентериальный тромбоз, ТЭЛА и др.), тромбофилии, недостаточность кровообращения или синдром верхней полой вены, наличие инфекций и др.
2. Экзогенные влияния: прием препаратов, повышающих риск тромбозов (гормональные контрацептивы, аспарагиназа и др.).
3. Лабораторные признаки гиперкоагуляции на момент выполнения КЦВ и в процессе использования катетера, в первую очередь — показатели системы гемостаза.
4. Факторы, связанные с ЦВК: вариант венозного доступа, травматичность пункции вены, число предыдущих катетеризаций, диаметр и материал ЦВК, программа использования катетера.

У стационарных больных, получающих длительные инфузии, целесообразно постоянное внутривенное введение НФГ (через отдельный канал ЦВК). Обычно профилактическая доза составляет от 500 до 700 ед в час (10 ед/кг в час); при тромбоцитопении она снижается. НМГ используют у большинства пациентов в виде подкожных инъекций, в том числе и в амбулаторных условиях. Доза составляет 50—100 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени риска КАТ.

Катетер-ассоциированная инфекция

Классификация

В настоящее время в мировой практике используется классификация катетер-ассоциированных инфекций (КАИ), разработанная Рекомендательным комитетом практического контроля госпитальных инфекций США.

- *Колонизация катетера.* Рост > 15 КОЕ при полуколичественном методе микробиологического исследования или $> 10^2$ КОЕ при количественном методе исследования дистального сегмента удаленного катетера в отсутствие сопутствующих клинических симптомов.
- *Инфекция места выхода катетера.* Эритема, болезненность, инфильтрат, нагноение в пределах 2 см вокруг наружного участка катетера. Выделение гноя и появление лихорадки нередко сочетаются с бактериемией.
- *Карманная инфекция.* Эритема и некроз кожи над резервуаром имплантируемого порта или гнойный экссудат в подкожном кармане, содержащем порт. Может сопровождаться бактериемией.
- *Тоннельная инфекция.* Эритема, болезненность и инфильтрация тканей, окружающих катетер, выходящая за пределы 2 см от места выхода катетера, распространяющаяся по ходу подкожного тоннеля. Может сопровождаться бактериемией.
- *Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК).* Выделение одного и того же микроорганизма (то есть одна и та же антибиотико-

грамма) при полуколичественном или количественном методе исследования сегмента удаленного катетера и периферической крови у пациента с сопутствующими симптомами инфекции кровотока в отсутствие другого источника инфекции. Косвенным доказательством КАИК в отсутствие лабораторного подтверждения может быть снижение температуры после удаления катетера.

- *Инфекция кровотока, связанная с инфузатом.* Редкий вариант инфекции, возникающий при внутривенном введении через катетер загрязненных инфузионных растворов или компонентов крови. Определяется как выделение одного и того же микроорганизма из инфузата и периферической крови в отсутствие другого источника инфекции. К осложнениям КАИК относятся эндокардит, остеомиелит, септический артрит, метастатические гнойные отсевы другой локализации.

С учетом разных сроков использования катетеров оценка и сравнение частоты различных вариантов катетер-ассоциированной инфекции проводятся не только по количеству случаев на 100 функционировавших ЦВК (в процентах), но и по числу случаев на 1000 катетеро-дней (сумма дней использования катетеров).

Эпидемиология и этиология

Катетеризация центральных вен связана с высоким риском инфекционных осложнений. Частота инфекций кровотока, связанных с ЦВК, составляет от 3 до 8% [68], а летальность при этих осложнениях достигает 12—25% [69]. Распространенность КАИК среди гематологических больных колеблется в пределах от 0,0 до 20,8% и зависит от особенностей пациентов, типа ЦВК, методов диагностики инфекции [32]. По другим данным, она составляет 5,2—7,5 эпизода на 1000 катетеро-дней [70, 71]. Риск инфекции особенно высок при нейтропении, после высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток, а также у пациентов с КАТ [35, 72].

Катетер-ассоциированные инфекции у гематологических больных обычно вызывают коагулазанегативные стафилококки (62,5%), *Staphylococcus aureus* (4,2%), грамотрицательные палочки, такие как *Enterobacteriaceae*, *E. coli* и *Pseudomonas spp.* (29%), или *Candida spp.* (4,2%) [50]. Частота выявления микроорганизмов варьирует в значительных пределах.

Патогенез

Инфицирование катетера может происходить тремя путями. Первый — миграция микроорганизма с кожи через отверстие в области выхода катетера по наружной его поверхности в направлении дистального сегмента. Этот механизм наиболее актуален в первые 10 дней после установки катетера. В более поздние сроки преобладающим становится путь через просвет катетера, при котором главными источниками контамина-

ции служат загрязненные канюля катетера, инфузионные системы и инфузируемые растворы. Третий путь — эндогенный, когда микроорганизмы, попадающие в кровоток из других источников, осаждаются на внутрисосудистом сегменте катетера. В этой ситуации катетер может стать вторичным источником бактериемии.

Патогенез КАИК представляет собой комплекс взаимодействий нескольких факторов. Катетер ведет себя как инородное тело, в ответ на внедрение которого организм хозяина продуцирует фибриновую пленку, покрывающую поверхность внутрисосудистого сегмента катетера. Эта пленка богата фибрином и фибронектином, к которым имеют сродство *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.*, которые продуцируют коагулазу, усиливающую тромбообразование на поверхности катетера. Коагулазанегативные стафилококки могут прикрепляться к фибронектину. Они продуцируют клейкое вещество, так называемый гликокаликс, который облегчает прикрепление и защищает их от воздействия комплемента, фагоцитов и антибиотиков. Этот факт может объяснить, почему именно коагулазанегативные стафилококки доминируют при КАИ. Другие микроорганизмы, в частности *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida spp.*, тоже могут продуцировать сходные вещества, особенно когда они растут на среде, богатой глюкозой. Прикрепившиеся микроорганизмы, размножаясь, формируют микроколонии, образуют внеклеточный полисахаридный матрикс, формирующий архитектурную структуру биопленки. Увеличение массы биопленки и ее фрагментация приводят к попаданию микроорганизмов в кровоток (планктонные формы), клинически проявляющемуся бактериемией и симптомокомплексом сепсиса.

Данные о влиянии нейтропении на частоту развития КАИ противоречивы. В ряде публикаций указывается на увеличение частоты бактериемии, в том числе и катетер-ассоциированной, в период агранулоцитоза [73]. По другим данным, частота КАИ в период агранулоцитоза ниже, чем в период выхода из него. Этот факт можно объяснить тем, что возникающая фебрильная нейтропения всегда сопровождается эмпирической антибиотикотерапией, частично подавляющей рост микроорганизмов как на поверхности ЦВК, так и в его просвете (во всяком случае, рост чувствительных штаммов). Период выхода из агранулоцитоза характеризуется, во-первых, восстановлением тромбоцитопозеза, а значит, и стимуляцией формирования фибриновой пленки — среды для фиксации и репликации микроорганизмов, и во-вторых, регрессом инфекционных очагов и фебрильной лихорадки с последующей отменой антибиотиков. Именно поэтому возникающая у пациентов с нейтропенией катетерная инфекция, как правило, связана с метициллинорезистентными штаммами стафилококков или грибковой микрофлорой.

Диагностика

Диагноз КАИК устанавливается на основании клинических и микробиологических тестов.

Клинические симптомы катетер-ассоциированной инфекции подразделяются на местные и общие. К местным относятся: болезненность, гиперемия, инфильтрация, некроз кожи, выделение гноя в зоне выхода катетера, подкожного тоннеля или имплантированного порта, болезненность и уплотнение по ходу вены (флебит). Общие проявления КАИК характеризуются симптомокомплексом сепсиса и классифицируются по степени тяжести. Клинические проявления КАИК зависят от степени колонизации катетера и характера микрофлоры; возможен весь спектр от субфебрильной лихорадки и легких ознобов после введения растворов через катетер (при колонизации коагулазанегативными стафилококками, *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus subtilis*) до тяжелого сепсиса и септического шока (при колонизации *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными бактериями). Грибковая КАИК отличается затяжным течением с высокой лихорадкой. Местная инфекция, особенно гнойная, часто сочетается с КАИК, но ее отсутствие не исключает инфицирование дистального внутрисосудистого участка катетера.

Для диагностики КАИК клинические данные недостаточно надежны из-за низкой специфичности наиболее чувствительных симптомов (таких, как лихорадка, озноб) или низкой чувствительности специфических симптомов (например, воспаление или нагноение в зоне катетера). Поэтому появление у больного симптомов системной инфекции при наличии сосудистого катетера в течение 72 часов и более и отсутствии других очагов инфекции должно расцениваться как вероятная КАИК. Выделение из крови, полученной при пункции периферической вены, коагулазанегативных стафилококков, *Staphylococcus aureus* или *Candida* spp. повышает вероятность диагноза КАИК. Для дальнейшей более точной диагностики необходимы количественные микробиологические исследования [74, 75].

При удалении катетера выполняют полуколичественное или количественное микробиологическое исследование дистального (внутрисосудистого) сегмента катетера. В асептических условиях, после последовательной обработки кожи в зоне катетера раствором антисептика и 70% раствором этилового спирта, катетер извлекают или заменяют по проводнику, стерильными ножницами срезают его дистальный конец длиной 5—6 см и помещают в стерильную чашку Петри. При полуколичественном анализе сегмент катетера прокатывают по поверхности кровяного агара. После инкубации в течение 18—24 часов подсчитывают количество колониеобразующих единиц (КОЕ). Рост > 15 КОЕ свидетельствует о колонизации катетера и высокой вероятности КАИК. Рост < 15 КОЕ расценивается как контаминация катетера с низкой вероятностью того, что он является источником системной инфекции (чувствительность метода около 60%). Этот метод позволяет выявить наружную колонизацию катетера и более информативен при продолжительности катетеризации до двух недель, когда вероятнее наружный путь инфицирования. При количественном анализе сегмент удаленного катетера обрабатывают различными способами (струйным промыванием просвета, взбалтыванием или ультразвуковым воздействием), позволяющими смыть

в жидкую питательную среду микроорганизмы не только с наружной поверхности, но и из просвета катетера. После разведения полученный смыв высевают на кровяной агар и инкубируют. Диагностически значимым считается рост $> 10^2$ КОЕ.

Параллельно проводят посев крови из периферической вены. Результаты бактериологического исследования трактуются следующим образом. При клинических симптомах системной инфекции, положительном посеве крови из периферической вены и колонизации катетера (> 15 КОЕ при полуколичественном и $> 10^2$ КОЕ при количественном методе) последний считается источником бактериемии. При положительном посеве крови из периферической вены и < 15 КОЕ при полуколичественном или $< 10^2$ КОЕ при количественном методе исследования катетера он контаминирован, скорее всего, из кровотока и не является источником бактериемии. При отрицательном посеве крови из периферической вены и микробиологически доказанной колонизации катетера (> 15 КОЕ при полуколичественном и $> 10^2$ КОЕ при количественном методе) бактериемия, источником которой служит катетер, носит интермиттирующий характер.

Для тех случаев, когда удаление катетера или смена его по проводнику невозможны или нежелательны, предложены количественные методы, не требующие удаления катетера. Одновременно берут равные объемы крови из ЦВК (если катетер многоканальный, из каждого канала) и периферической вены, высевают на расплавленный кровяной агар, инкубируют в течение 24—48 часов, после чего подсчитывают количество колоний. Если число колоний в посеве крови из катетера превышает число колоний в посеве периферической крови в пять и более раз, КАИК считается доказанной. Современные автоматические диагностические системы позволяют выполнять аналогичный количественный тест, сравнивая время положительного ответа в гемокультурах, одновременно полученных из ЦВК и периферической вены. Появление роста одного и того же микроорганизма в пробе из ЦВК раньше, чем в периферической крови, более чем на 120 минут свидетельствует о КАИК (чувствительность метода 91%, специфичность 94%).

При подозрении на инфекцию, связанную с катетером легочной артерии, выполняют бактериологическое исследование внутрисосудистого сегмента интродьюсера, так как он инфицируется значительно чаще, чем сегмент катетера, находящийся в легочной артерии.

Инфицированный периферический венозный катетер удаляют с проведением полуколичественного исследования и одновременно, до начала лечения антибиотиками, берут для посева кровь из интактной вены.

При местной инфекции из места выхода катетера берут экссудат для исследования мазка по Граму и посева.

Посев крови из катетера или посев сегмента удаленного катетера следует проводить только при подозрении на КАИК. При этом целесообразно выполнение количественных или полуколичественных исследований, в то время как качественные исследования не рекомендуются в связи с их малой информативностью. Для выявления бактериемии должен

быть проведен посев двух проб крови: одной из ЦВК, другой из периферической вены, полученной путем ее пункции. Если микроорганизм выделен только из крови, взятой из катетера, сложно установить, имеет ли место обсеменение катетера, колонизация катетера или бактериемия. Однако отрицательный результат посева крови из катетера с высокой степенью вероятности свидетельствует об отсутствии инфекции, связанной с катетером. Если исследование сегмента удаленного катетера или посев крови из катетера дали отрицательный результат, необходимо продолжить мероприятия по поиску источника инфекции.

У пациентов, имеющих другие очаги инфекции (пневмонию, стоматит, эзофагит, некротическую энтеропатию, гнойные раны и др.), КАИК имеет свои особенности. Системное лечение таких больных антибиотиками предупреждает КАИК и отодвигает сроки ее развития, однако способствует селекции устойчивых штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) и увеличивает вероятность грибковой инфекции. Фоновая инфекция маскирует клинические проявления КАИК, поэтому для своевременного выявления присоединившейся КАИК необходимы настороженность врача и микробиологическая диагностика. При каждом новом эпизоде нарастания лихорадки, лейкоцитоза и других признаков системного воспаления помимо оценки состояния основных очагов инфекции необходимо повторять синхронные количественные посевы крови из катетера и периферической вены.

Лихорадка и бактериемия, сохраняющиеся после удаления катетера несмотря на лечение антибиотиками, указывают на высокую вероятность развития осложнений. Сочетание симптомов системного воспаления и признаков венозной недостаточности или болей по ходу катетеризированной вены свидетельствует о развитии септического тромбоза, флебографией или компьютерной томографией с контрастированием сосудов. При выделении из крови *Staphylococcus aureus* или *Candida* spp. необходимо выполнить чреспищеводную или трансторакальную эхокардиографию для выявления вегетаций, типичных для септического эндокардита. Метастатические гнойные отсевы другой локализации (остеомиелит, септический артрит и т. п.) диагностируются на основании местных клинических симптомов и подтверждаются рентгенологическими методами.

Лечение

При выборе средств лечения КАИК необходимо учитывать ряд обстоятельств: тяжесть клинических проявлений инфекции (субфебрильная лихорадка, фебрильная лихорадка, тяжелый сепсис, септический шок), характер возбудителя, наличие местного воспаления в зоне ЦВК (инфильтрат, гной, боль и др.), потребность в ЦВК и возможность альтернативного венозного доступа, тип ЦВК (удаляемый не тоннельный, тоннельный, имплантированный порт). Лечение КАИК включает ряд мероприятий.

Удаление катетера. Место катетеризации должно быть тщательно осмотрено. Если обнаружены выделение гноя или другие признаки воспаления, катетер необходимо удалить. В отсутствие признаков местного воспаления и легкой или средней тяжести инфекции удаляемый (не тоннельный) катетер целесообразно заменить по металлическому проводнику. Эта методика уменьшает число осложнений, связанных с катетеризацией, и безопасна в условиях начатой терапии антибиотиками. Если доказана колонизация удаленного катетера или КАИК, то новый катетер, установленный путем замены по проводнику, должен быть удален. У больных с септическим шоком без другого источника инфекции катетер удаляют, а новый катетер устанавливают другим доступом. Тоннельный ЦВК или имплантированный порт удаляют в случае тоннельной или карманной инфекции. При неосложненной КАИК и отсутствии признаков местного воспаления можно предпринять попытку санации тоннельного ЦВК или имплантированного порта антибиотиками без удаления катетера. Если характер выделенного патогенного микроорганизма (резистентные штаммы бактерий или грибы) и тяжесть состояния больного (септический шок, полиорганная дисфункция) не позволяют провести санацию катетера системным и местным применением антибиотиков или инфекция персистирует несмотря на лечение, катетер необходимо удалить.

Эмпирическая антибиотикотерапия. При тяжелой инфекции (тяжелый сепсис, септический шок) или сниженном иммунитете (нейтропения, прием глюкокортикоидов, уремия, сахарный диабет и др.) незамедлительно начинают эмпирическую антибиотикотерапию, которую корректируют после получения данных микробиологических анализов [76]. Для эмпирического лечения используют препараты, активные в отношении *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*: ванкомицин либо (при противопоказаниях) линезолид или даптомицин. Больным с нейтропенией и другими факторами риска грамотрицательной инфекции должны быть добавлены антибиотики, активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов: цефоперазон/сульбактам, цефепим, карбапенемы или пиперациллин/тазобактам. При среднетяжелой или легкой инфекции у больных без нейтропении лечение антибиотиками должно быть предусмотрено, однако при исчезновении симптомов инфекции после удаления ЦВК и выделении коагулазанегативных стафилококков антибиотикотерапия необязательна.

Лечение осложнений. Патогенетическая связь коагуляционных и инфекционных процессов нередко приводит к тромбозу катетеризированной центральной вены. В этом случае лечение антибиотиками дополняется гепарином.

Хирургическое лечение. Лечение септического тромбоза включает обязательное удаление катетера, вскрытие и дренирование или иссечение инфицированной периферической вены. Хирургическая санация может быть показана при подкожной флегмоне, гнойном артрите, остеомиелите и септических отсевах другой локализации.

Антимикробная терапия

Выбор препарата и путь введения антибиотика определяются свойствами выделенного микроорганизма, тяжестью клинических проявлений инфекции, конструкцией ЦВК. Используют три пути введения антибиотиков:

- Системная терапия путем внутривенного введения используется на первом этапе и при тяжелом клиническом течении инфекции.
- Прием антибиотиков внутрь целесообразен при стабилизации состояния больного и необходимости продолжения системного лечения антибиотиками.
- Антимикробный «замок» (по аналогии с гепариновым «замком»): введение малых объемов растворов антибиотиков в высоких концентрациях в просвет ЦВК с последующей экспозицией в течение нескольких часов (например, 8—12 часов в ночное время, когда ЦВК не используется). Метод применяется самостоятельно или в сочетании с системной антибиотикотерапией в случаях внутрипросветного инфицирования ЦВК, удаление которого нежелательно (например, тоннельный ЦВК или имплантированный порт). В качестве «замка» могут быть использованы ванкомицин в целевой концентрации 5 мг/мл; гентамицин, 1 мг/мл; цiproфлоксацин, 0,2 мг/мл, цефтазидим, 0,5 мг/мл, цефазолин, 5 мг/мл, ампициллин, 10 мг/мл. Антибиотики растворяют в 2—5 мл физиологического раствора с добавлением 100—500 ед гепарина. Перспективным представляется антисептик тауролидин, который выпускается в виде готового препарата TauroLock™, в растворе с 4% цитратом натрия, гепарином, 100 или 500 ед/мл, или урокиназой, 25 000 МЕ/мл [77]. Перед последующим использованием катетера для введения растворов или промывания антимикробный «замок» удаляют.

При выявлении коагулазанегативных стафилококков, если выделенный штамм чувствителен к метициллину, назначают внутривенно оксациллин в дозе 2 г с интервалом 4 часа. Альтернативными препаратами служат цефалоспорины первого поколения (цефазолин, 2 г каждые 8 часов), ванкомицин, 1 г каждые 12 часов, и сульфаметоксазол/триметоприм, 3—5 мг/кг каждые 8 часов (при наличии к нему чувствительности). Ванкомицин имеет преимущества перед оксациллином и цефалоспоринами первого поколения, однако последнее предпочтительнее из-за возможности развития резистентности к ванкомицину. При выявлении метициллинорезистентных штаммов коагулазанегативных стафилококков препаратом выбора является ванкомицин в дозе 1 г каждые 12 часов внутривенно. Препаратом второго ряда служит линезолид, 600 мг каждые 12 часов внутривенно (для взрослых весом < 40 кг доза линезолида составляет 10 мг/кг). Продолжительность лечения обычно 7 дней. Если катетер не удален, системная терапия дополняется антимикробным «замком» в течение 10—14 дней.

При выявлении чувствительного к метициллину *Staphylococcus aureus* назначают внутривенно оксациллин в дозе 2 г с интервалом 4 часа. Альтернативными препаратами служат цефалоспорины первого поколе-

ния (цефазолин, 2 г каждые 8 часов). При выделении метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* препаратом выбора является ванкомицин в дозе 1 г каждые 12 часов внутривенно. Возможно снижение чувствительности *Staphylococcus aureus* к ванкомицину. В таком случае ванкомицин дополняется гентамицином или рифампицином. Препаратом второго ряда служит линезолид, 600 мг каждые 12 часов внутривенно, или сульфаметоксазол/триметоприм, 3—5 мг/кг каждые 8 часов (при наличии к нему чувствительности). При выделении штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к ванкомицину, препаратом выбора является линезолид, 600 мг каждые 12 часов внутривенно (для взрослых весом < 40 кг доза линезолида составляет 10 мг/кг), или даптомицин, 6 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно. Продолжительность лечения 14 дней. Если тоннельный ЦВК или порт не удалены, к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней. При эндокардите, персистирующей или повторной бактериемии ЦВК удаляется, системное лечение антибиотиками продолжается до 4—6 недель.

Для лечения КАИ, вызванной чувствительными к ампициллину энтерококками (*Enterococcus faecalis* или *Enterococcus faecium*), назначают ампициллин в дозе 2 г каждые 4—6 часов в виде монотерапии или в сочетании с гентамицином, 1 мг/кг каждые 8 часов. Ванкомицин в этой ситуации не назначается из-за возможного развития резистентности. При устойчивости энтерококков к ампициллину лечение проводится ванкомицином в виде монотерапии или в сочетании с гентамицином. Препаратом второго ряда служит линезолид. Продолжительность лечения 14 дней. Для сохранения ЦВК к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней.

Для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, используют антибиотики, активные в отношении рода микроорганизмов, к которому относится выделенный возбудитель. При выявлении *Escherichia coli* или *Klebsiella* spp. назначают цефалоспорины третьего поколения (цефоперазон/сульбактам, 2 г каждые 12 часов). При выявлении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, назначают колистин (полимиксин Е), по 2 млн ед каждые 8 часов внутривенно, или тигециклин, первая доза 100 мг, затем 50 мг каждые 12 часов внутривенно. При КАИ, вызванной *Enterobacter* spp. или *Serratia marcescens*, препаратами первого ряда служат карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов); препараты второго ряда — фторхинолоны (левофлоксацин). Для лечения инфекции, вызванной *Acinetobacter* spp., назначают ампициллин/сульбактам, 3 г каждые 6 часов, или карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов). При выявлении *Stenotrophomonas maltophilia* назначают сульфаметоксазол/триметоприм, 3—5 мг/кг каждые 8 часов; альтернативный препарат — тикарциллин/клавуланат. Для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, используют цефалоспорины третьего (цефтазидим, 2 г каждые 8 часов) или четвертого (цефепим, 2 г каждые 12 часов) поколения; карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов); антисинег-

нойные β -лактамы антибиотики (тикарциллин, 3 г каждые 4 часа) в сочетании с аминогликозидами (амикацин, 15 мг/кг каждые 24 часа). Лечение продолжается 10—14 дней. Для сохранения ЦВК к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней. Если ответа на лечение нет, ЦВК удаляют, а системное введение антибиотиков продолжают 10—14 дней.

Следует помнить, что рекомендуемые схемы антибиотикотерапии, показавшие высокую эффективность на большом статистическом материале в отношении определенного рода микроорганизмов, могут оказаться неэффективными в отношении конкретного выделенного штамма, так как чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам варьирует.

В лечении КАИ, вызванной грибковой микрофлорой (*Candida albicans* или *Candida spp.*), ведущая роль принадлежит амфотерицину В (внутривенно в дозе 0,7—1 мг/кг ежедневно). Альтернативные препараты: каспофунгин (70 мг в 1-е сутки, далее 50 мг/сут) и вориконазол (6 мг/кг каждые 12 часов в 1-е сутки, далее 3 мг/кг каждые 12 часов). Флуконазол в дозе 400—600 мг каждые 24 часа назначают только при доказанной чувствительности к нему выделенного штамма грибов. При грибковой инфекции ЦВК любой конструкции обязательно удаляют ввиду неэффективности санации. Лечение противогрибковыми препаратами продолжают в течение 14 дней после последнего положительного посева крови.

Лечение КАИ, вызванных редкими патогенными микроорганизмами, проводится в соответствии с их чувствительностью. При выделении *Corynebacterium spp.* или *Flavobacterium spp.* назначают ванкомицин, *Burkholderia ceracia* — сульфаметоксазол/триметоприм или карбапенемы, *Ochrobactrum anthropi* — сульфаметоксазол/триметоприм или фторхинолоны, *Trichosporon beigeli* — кетоконазол; *Malassezia furfur* — амфотерицин В. Во всех случаях ЦВК удаляют. При выявлении *Malassezia furfur* прекращают внутривенное введение жировых эмульсий.

При органной дисфункции (почечной или печеночной недостаточности) необходима соответствующая коррекция доз антибиотиков.

Осложненная КАИК требует продолжительной антибиотикотерапии: при эндокардите — до 4—6 недель, при остеомиелите — до 6—8 недель. При неэффективности лечения антибиотиками показано хирургическое вмешательство.

Профилактика

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций имеет огромное значение ввиду высокой эффективности. Система профилактических мер базируется на выявлении факторов риска и снижении их влияния путем использования различных методов [78].

Факторы риска развития ангиогенной инфекции можно разделить на три основные группы.

1. Факторы, связанные с пациентом:

- экстремальные возрастные группы (дети 1 года и младше, взрослые 60 лет и старше);
 - гранулоцитопения ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ с возрастанием риска при $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$);
 - снижение иммунитета, связанное с заболеванием или лечением;
 - поражения кожи (псориаз, ожоги и др.);
 - тяжесть состояния;
 - наличие инфекционных заболеваний или осложнений.
2. Факторы, связанные с сосудистыми катетерами:
 - материал и конструкция катетера;
 - вариант сосудистого доступа;
 - длительность катетеризации (> 72 часов).
 3. Факторы, связанные с установкой и использованием катетеров:
 - обеспечение асептики;
 - многообразии манипуляций.

Первая группа факторов практически не поддается коррекции, поэтому рекомендации по профилактике КАИ относятся к факторам второй и третьей групп.

Ведущую роль в профилактике играют профессиональная подготовка персонала и неукоснительное выполнение правил антисептики при установке и работе с сосудистыми катетерами. Для этого в каждом стационаре должны быть разработаны инструкции, позволяющие стандартизировать работу персонала и обеспечить материальную базу для работы. Необходимо проводить занятия с персоналом и контролировать знания и навыки по профилактике нозокомиальных инфекций. Создание специализированных групп, занимающихся только внутривенными назначениями, позволяет снизить частоту КАИ в 5—8 раз. Выполнение при установке ЦВК требований асептики, аналогичных таковым при хирургических вмешательствах (обработка кожи пациента в области пункции, широкое обкладывание операционного поля, обработка рук врача, использование стерильных перчаток, халата, маски и шапочки) снижает риск инфекции в 4—6 раз. Для обработки кожи пациента перед катетеризацией и в период ухода за катетером используется 2% водный или спиртовой раствор хлоргексидина (последний наиболее эффективен для профилактики КАИ). При непереносимости хлоргексидина рекомендуется 10% раствор Йодопилона или 70% раствор этанола.

Катетеризация подключичной вены сопряжена с меньшей частотой КАИК, чем катетеризация внутренней яремной или бедренной вен, что связано с меньшей плотностью микроорганизмов на поверхности кожи в области установки ЦВК.

Катетеры из полиуретана и тефлона инфицируются реже, чем полиэтиленовые и поливинилхлоридные. Использование катетеров с антимикробным покрытием (сульфадиазин серебра и хлоргексидин) снижает риск КАИК в течение 14 суток после катетеризации в группе пациентов повышенного риска КАИК. Тоннельные катетеры с дакроновой или серебряной муфтой, предотвращающей инфицирование наружной поверхности катетера, позволяют снизить частоту КАИК в первые 10—14 дней.

Системное или местное (антимикробный «замок» или мазь на область выхода катетера) профилактическое использование антибиотиков и антисептиков снижает частоту КАИ и увеличивает сроки их развития, однако повышает риск появления резистентных к антибиотикам бактерий и колонизации катетеров грибковой микрофлорой.

Не выявлено различий в частоте КАИК при использовании однопросветных и многопросветных (двух- или трехпросветных) ЦВК. Однако для катетеризации следует использовать катетер с минимальным числом просветов, обеспечивающим проведение лечебной программы.

Необходимо строго соблюдать сроки замены инфузионных систем, коннекторов, запорных кранов и других деталей, соединенных с катетерами. Обычно замена системы проводится через 72 часа. При инфузии жировых эмульсий срок службы системы должен быть сокращен до 12—24 часов. При трансфузиях компонентов крови система заменяется через 12 часов.

Плановая замена ЦВК по проводнику или со сменой доступа не снижает риск КАИК, поэтому не рекомендуется.

Замена катетера по проводнику в случае нарушения его функции (перегиб или поломка наружного участка) разрешается только в отсутствие признаков локальной КАИ. В остальных случаях необходимы удаление ЦВК и катетеризация другим доступом.

Эффективной мерой профилактики КАИ являются регулярный осмотр и оценка состояния катетера, своевременная обработка кожи и замена повязки в соответствии с инструкциями лечебного учреждения и по мере загрязнения. Первая перевязка выполняется через 24 часа после установки ЦВК. Интервалы между последующими плановыми перевязками определяются качеством перевязочного материала: обычные марлевые повязки должны заменяться ежедневно. Специальные самоклеющиеся повязки позволяют увеличить интервал до 3—7 суток. При загрязнении повязки, появлении у пациента жалоб или любых признаках неблагополучия выполняются внеплановые перевязки.

Чрезвычайно важен адекватный микробиологический контроль, текущий и этапный анализ инфекционных осложнений, связанных с ЦВК. Он позволяет установить источники инфицирования и характер нозокомальной микрофлоры в конкретном отделении, выявить и устранить погрешности в работе персонала, усовершенствовать меры профилактики.

Вопрос об удалении или сохранении ЦВК при выписке пациента из стационара на кратковременный перерыв в лечении должен решаться индивидуально. При этом учитываются тип используемого катетера, его состояние, возможность правильного ухода в домашних условиях, факторы риска поздних осложнений, сведения о предшествующих катетеризациях и т. п. ЦВК может быть сохранен при следующих условиях:

- высокое качество ЦВК (полиуретановый или силиконовый с надежной фиксацией);
- небольшой срок (до 1 месяца) перерыва в лечении;
- отсутствие высокого риска поздних осложнений;

- способность больного или родственников обеспечить адекватный уход и контроль;
- возможность срочной консультации специалиста и госпитализации при возникновении осложнений;
- ограниченные возможности повторных катетеризаций или высокий риск ранних осложнений.

Литература

1. Seldinger SI. Catheter replacement of a needle in percutaneous arteriography: new technique. *Acta Radiol* 1953; 39:368–376.
2. Рагимов АА, Байрамалибейли ИЭ. Сосудистые доступы для трансфузиологических процедур. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.
3. Сухоруков ВП, Бердикян АС, Эпштейн СЛ. Пункция и катетеризация вен. — СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001.
4. Роузен М, Латто ЯП, Шэнг Нг У. Чрескожная катетеризация центральных вен. — М.: Медицина, 1986.
5. Шулуто ЕМ, Буланова ЕЛ, Городецкий ВМ и др. Проблема сосудистого доступа в гематологической клинике. *Проблемы гематологии* 1995; № 2:21–28.
6. Azarow KS, Molloy M, Kavolius J et al. Perioperative complication of long-term central venous catheters in high-risk patients: predictor versus myths. *South Med J* 1992; 85:498–501.
7. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:261–278.
8. Ho CM, Lui PW. Bilateral hydrothorax caused by left external jugular venous catheter perforation. *J Clin Anesth* 1994; 6:243–246.
9. Leang LT. Intrapleural central venous catheter malposition. *Med J Malaysia* 1989; 44:147–150.
10. Simmons TC, Henderson DR. Bilateral pleural and pericardial effusions because of mediastinal placement of a central venous catheter. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:676–679.
11. Serman BW, McNamara MP Jr, Shen SJ. Inadvertent arterial administration of parenteral hyperalimentation solution resulting in generalized seizure activity. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:284–285.
12. Kessler R, Tavernier L, Yeung MY, Weitzenblum E. A brachiocephalic vein abnormality causing a “twisted” central venous catheter. *Eur J Radiol* 1995; 20:105–107.
13. Casado-Flores A, Valdivielso-Serna A, Pérez-Jurado L et al. Subclavian vein catheterization in critically ill children. *Intensive Care Med* 1991; 17:350–354.
14. Clark KR, Higgs MJ. Breast abscess following central venous catheterization. *Intensive Care Med* 1991; 17:123–124.
15. Цыганков ВН. Случай редкого осложнения катетеризации внутренней яремной вены — фибрилляция желудочков у больного с общим переохлаждением. *Вестник интенсивной терапии* 1998; № 3:61.
16. McGee WT, Ackerman BL, Rouben LR et al. Accurate placement of central venous catheters: a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1993; 21:1118–1123.

17. Sznajder JI, Zvebil FR, Bitterman H et al. Central vein catheterisation: failure and complication rates by tree percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 1986; 146:259–261.
18. Suddleson EA. Cardiac tamponada: a complication of central venous hyperalimentation. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:528–529.
19. Collier PE, Goodman GB. Cardiac tamponade caused by central venous catheter perforation of the heart: a preventable complication. *J Am Coll Surg* 1995; 181:459–463.
20. Page B, Dupuy C, Benalia H et al. Secondary hemomediastinum after positioning a hemodialysis catheter. *Nephrologie* 1994; 15:151–152.
21. Шулуток ЕМ, Городецкий ВМ, Готман ЛН, Буланов АЮ. Осложнения катетеризации центральных вен: пути снижения риска. *Вестник интенсивной терапии* 1999; № 2:38–44.
22. Gray P, Sullivan G, Ostryzniuk P et al. Value of postprocedural chest radiographs in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1992; 20:1513–1518.
23. Matsushima K, Frankel HL. Bedside ultrasound can safely eliminate the need for chest radiographs after central venous catheter placement: CVC sono in the surgical ICU (SICU). *J Surg Res* 2010; 163:155–161.
24. Cavanna L, Civardi G, Vallisa D et al. Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: a prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations. *World J Surg Oncol* 2010; 8:91.
25. Wilson RG, Gaer JA. Right atrial electrocardiography in placement of central venous catheters. *Lancet* 1988; 1:462–463.
26. Галстян ГМ, Будянский ВМ, Шулуток ЕМ и др. Случай тяжелого геморрагического осложнения при катетеризации центральной вены у больного острым промиелоцитарным лейкозом. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1997; № 4:32–34.
27. Simmons TC, Henderson DR. Bilateral pleural and pericardial effusions because of mediastinal placement of a central venous catheter. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:676–679.
28. Будянский ВМ, Шулуток ЕМ, Галстян ГМ. Острая дыхательная недостаточность как первый симптом миграции центрального венозного катетера в средостение. *Анестезиология и реаниматология* 1995; № 5:30–31.
29. Duffy LF, Kerzner B, Gebus V, Dice J. Treatment of central venous catheter occlusions with hydrochloric acid. *J Pediatr* 1989; 114:1002–1004.
30. Rubin RN. Local instillation of small doses of streptokinase for treatment of thrombotic occlusion of long-term access catheters. *J Clin Oncol* 1983; 1:572–573.
31. Van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RMY et al. Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. *Brit J Hematol* 2003; 123:507–512.
32. Boersma RS, Jie K-SG, Verbon A et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol* 2008; 19:433–442.
33. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J et al. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1991; 99:280–283.
34. Monreal M, Raventos A, Lerma R et al. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines – a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72:548–550.
35. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157:57–62.

36. Lordick F, Hentrich M, Decker T et al. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol* 2003; 120:1073–1078.
37. Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4575–4580.
38. Xiang DZ, Verbeken EK, Van Lommel AT et al. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28:260–271.
39. Lee AY, Levine MN, Butler G et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1404–1408.
40. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1495–1501.
41. Luciani A, Clement O, Halimi P et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220:655–660.
42. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998; 114:207–213.
43. Dix CH, Yeung DT, Rule ML, Ma DD. Essential, but at what risk?: A prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. *Intern Med J* 2011; doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02596.x.
44. Tesselaar ME, Ouwkerk J, Nooy MA et al. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40:2253–2259.
45. Boersma RS, Hamulyak K, Cate HT, Schouten HC. Congenital thrombophilia and central venous catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16:643–649.
46. Van Rooden CJ, Rosendaal FR, Meinders AE et al. The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter-related thrombosis. *Haematologica* 2004; 89:201–206.
47. Van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RMY et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2655–2660.
48. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2005; 129:811–817.
49. Stoffel N, Rysler C, Buser A et al. Leukocyte count and risk of thrombosis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation or intensive chemotherapy. *Thromb Haemost* 2010; 103:1228–1232.
50. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S et al. Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 2005; 23:7864–7870.
51. Lagro SW, Verdonck LF, Borel Rinkes IH, Dekker AW. No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC)-associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1103–1106.

52. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162:401–404.
53. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:401S–428S.
54. Karabay O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res* 2004; 32:429–435.
55. Frank DA, Meuse J, Hirsch D et al. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10:271–275.
56. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low molecular weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (the catheter study). *J Thromb Haemost* 2007; 5:1650–1653.
57. Drakos PE, Nagler A, Or R et al. Low molecular weight heparin for Hickman catheter–induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 1992; 70:1895–1898.
58. Ponec D, Irwin D, Haire WD et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial – the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:951–955.
59. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W et al. Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis. *Thromb Res* 2002; 108:279–285.
60. Schindler J, Bona RD, Chen HH et al. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5:25–29.
61. Volkow P, Cornejo-Juárez P, Arizpe-Bravo AB et al. Catheter-related septic thrombophlebitis of the great central veins successfully treated with low-dose streptokinase thrombolysis and antimicrobials. *Thromb J* 2005; 3:11.
62. Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G et al. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol* 2009; 20:1459–1471.
63. Van Rooden CJ, Monraats PS, Kettenis IM et al. Low physician compliance of prescribing anticoagulant prophylaxis in patients with solid tumor or hematological malignancies and central vein catheters. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1842–1843.
64. Magagnoli M, Masci G, Castagna L et al. Prophylaxis of central venous catheter related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol* 2006; 81:1–4.
65. Couban S, Goodyear M, Burnell M et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4063–4069.
66. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L et al. Prevention of central venous line related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; 92:654–661.

67. Dillon PW, Jones GR, Bagnall-Reeb HA et al. Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2718–2723.
68. Darouich R. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1567–1572.
69. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002; 51:1–29.
70. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1495–1501.
71. Worth LJ, Seymour JF, Slavin MA. Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of nontunneled devices. *Support Care Cancer* 2009; 17:811–818.
72. Nouwen JL, Wielenga JJ, van Overhagen H et al. Hickman catheter-related infections in neutropenic patients: insertion in the operating theater versus insertion in the radiology suite. *J Clin Oncol* 1999; 17:1304.
73. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engeihard D. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients: a 5-year prospective study. *Medicine* 1998; 77:83–101.
74. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142:451–466.
75. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:397–401.
76. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56–93.
77. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G et al. Taurolidine-citrate lick solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis* 2008; 8:102–110.
78. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. — Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011.

А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий

**Протокол инфузионной
терапии у пациентов
с гемобластозами**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

А. Ю. Буланов
тел. +7 (495) 612-1243
buldoc68@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Важным элементом комплекса сопроводительной терапии является инфузионная терапия. В ее ведении — широкий спектр задач, возникающих в процессе лечения острых лейкозов: коррекция разнообразных водно-электролитных нарушений, связанных с особенностями течения заболевания, лихорадкой, некротической энтеропатией, действием лекарственных средств; жидкостная нагрузка для ускорения выведения продуктов цитолиза; коррекция гиповолемии, сопутствующей тяжелому сепсису и ряду других осложнений; терапевтическая гемодилюция в комплексе лечения ишемических и тромботических осложнений и др.

Современные инфузионные растворы

Весь спектр современных инфузионных растворов составляют два основных типа: синтетические коллоидные растворы и кристаллоиды. Терминологическая подоплека такого разделения проста: кристаллоидные растворы при выпаривании образуют кристаллический порошок, коллоиды — гель. Тем не менее функциональные свойства указанных групп существенно различаются.

Группа *кристаллоидов* представлена растворами сахаров и солевыми растворами. И те, и другие подразделяются по осмолярности на гипо-, изо- и гиперосмолярные. В клинической практике шире всего востребованы изотонические солевые растворы. В свою очередь, основным критерием их подразделения является соответствие по электролитному составу плазме крови. Физиологический раствор и его аналоги (Дисоль, Трисоль, раствор Рингера) характеризуются значительно более высоким содержанием хлора. Инфузия значимого объема (например, 2000 мл в сутки пациенту массой 70 кг) может привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. Наиболее важные последствия этого — ангиоспазм на уровне почечных капилляров и нарушение фармакодинамики ряда лекарственных средств. Избежать указанных проблем позволяет использование сбалансированных полиэлектролитных растворов. Спектр их довольно широк, они различаются по содержанию и концентрации некоторых ионов и наличию или отсутствию глюкозы, что позволяет выбрать препарат для конкретной клинической ситуации (табл. 1). Принятое в настоящее время правило, диктующее преимущественный выбор этих растворов при необходимости инфузии большого объема кристаллоидов, носит название «концепция сбалансированной инфузионной терапии».

Следует иметь в виду, что кристаллоидные растворы (включая сбалансированные) вопреки традиционным представлениям не являются идеалом безопасности. Их избыточное введение или неоправданный (см. далее) преимущественный выбор чреват развитием отечного синдрома, к проявлениям которого кроме косметического эффекта относят-

Таблица 1. Состав сбалансированных полиэлектrolитных растворов

	Плазма крови	Йоно-стерил	Стерофундин изотонический	Стерофундин Г-5	Нормофундин	Плазма-Лит	Рингера-лактат
Na ⁺ , ммоль/л	136—143	137	140	140	100	140	130
K ⁺ , ммоль/л	3,5—5,5	4	4	4	18	5	5
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	2,38—2,63	1,65	2,5	2,5	2	—	1
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0,75—1,1	1,25	1	1	3	3	1

ся нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, повышение внутрибрюшного давления, нарушение функции мозга, миокарда, усиление послеоперационного болевого синдрома, нарушение местного гемостаза в тканях. Целым рядом исследований продемонстрировано развитие плазменной гиперкоагуляции при быстрой объемной инфузии кристаллоидов.

Синтетические коллоидные растворы представлены тремя основными группами препаратов: производные желатина, декстраны, гидроксипропилированные крахмалы (ГЭК; табл. 2). Из желатинов в настоящее время в клинической практике остался единственный представитель — сукцинированный, или модифицированный, жидкий желатин. Декстраны подразделяются по молекулярной массе на средне- и низкомолекулярные. Классификация ГЭК не так проста, что связано со сложностью их структуры. Ее характеризуют несколько величин, главным образом, это молекулярная масса и степень молекулярного замещения (отражает степень гидроксилрования крахмала). Молекулярная масса определяет основной и побочные эффекты препаратов, степень замещения — их фармакокинетику. По этим показателям ГЭК подразделяются на высоко- (с молекулярной массой более 450 кДа), средне- (130—260 кДа) и низкомолекулярные (70 кДа); высоко- (коэффициент замещения 0,6—0,7), средне- (0,5) и низkozамещенные (0,4). С практической точки зрения наиболее удобна классификация крахмалов по поколениям: на препараты I (высокомолекулярные высоkozамещенные — 450/0,7; Стабизол), II (среднемолекулярные средnezамещенные — 200/0,5; ХАЕС-стерил, Гемохес, Рефортан, Инфукол) и III поколений (среднемолекулярные низkozамещенные — 130/0,4; Волювен, Венофундин). В обиходе их еще именуют хета- (hetastarch), пента- (pentastarch) и тетракрахмалами (tetrastarch) соответственно, хотя на самом деле это отражает только степень замещения. Представители разных поколений различаются между собой выраженностью основного, волемиического действия, но главным образом — побочными эффектами (табл. 2). В последние годы ассортимент ГЭК расширился за счет препаратов IV поколения, появившихся путем перевода предыдущей генерации на рельсы сбалансированной инфузионной терапии, обсужденной для кристаллоидных растворов (то есть путем замены растворителя с физиологического раствора на сбалан-

Таблица 2. Основные свойства синтетических коллоидных растворов

	Основной (волемический) эффект		Побочные эффекты		
	Первичный	Длительность	Влияние на гемостаз	Нефротоксичность	Аллергические реакции
Желатины					
Сукцинилированный желатин	+ ¹	+ ¹	↑ ²	+/-	+++
Декстраны					
Низкомолекулярные (40 кДа)	+++	++	↓↓↓	+++	++
Среднемолекулярные (60—70 кДа)	++	++	↓	++	++
Гидроксиэтилированные крахмалы					
ГЭК 450/0,7 (I поколение)	++	+++ ³	↓↓	+++	+
ГЭК 200/0,5 (II поколение)	++	++	↓	++	+
ГЭК 130/0,4 (III, IV ⁴ поколения)	++	++		+/-	+

¹ По волемическому эффекту желатины близки к солевым растворам.

² Сукцинилированный желатин проявляет доказанные протромбогенные свойства.

³ ГЭК 450/0,7 по фармакокинетике близки к 5% альбумину.

⁴ Препараты ГЭК IV поколения получены путем замены растворителя в препаратах III поколения с физиологического раствора на сбалансированный солевой раствор.

сированный солевой). Следует признать, что существенных преимуществ это действие не дало.

Патофизиология инфузионной терапии

Патофизиологической основой выбора инфузионных растворов являются современные представления о водных секторах организма. Согласно им, вся жидкость в организме человека условно разделена на три сектора, или пространства: наибольшее по объему внутриклеточное пространство (60%), меньшие — интерстициальное (33%) и внутрисосудистое (7%). Внутриклеточный сектор и интерстиций разделены между собой клеточной мембраной, свободно проницаемой для воды. Кроме то-

го, через нее осуществляется энергозависимый транспорт электролитов. Интерстициальное и сосудистое русло разделены эндотелием сосудов, свободно проницаемым для воды, электролитов и в норме не проницаемым для крупных коллоидных молекул. Подобные свойства границ определяют особенности распределения введенных в организм инфузионных растворов. Так, растворы, содержащие свободную воду (а к ним относятся растворы сахаров, гипоосмолярные солевые растворы), распределяются по всем пространствам и, соответственно, в большей степени попадают в клетку (просто потому, что внутриклеточное пространство больше). Изоосмолярные солевые растворы свободно распределяются только во внеклеточном секторе между интерстицием и сосудистым руслом и в большей степени достаются первому. В отсутствие нарушений проницаемости сосудистой стенки введенные внутривенно коллоиды остаются в сосудах. Распределение растворов определяет и их рабочее место. Растворы — носители воды работают в основном в клетке, солевые растворы — в интерстиции, а зоной ответственности коллоидных растворов служит сосудистое русло.

Говоря об инфузионной терапии, следует четко различать два вида нарушений водного обмена: дегидратацию — дефицит внутриклеточного или интерстициального объема жидкости и гиповолемию — дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК). В первом случае выбор за кристаллоидными растворами, во втором основной инструмент терапии — коллоиды. Важная ремарка: синтетические коллоиды никогда не используются в изолированном виде. Их обязательными спутниками являются солевые растворы. Более того, в большинстве случаев при коррекции гиповолемии именно они являются стартовыми. Соотношение компонентов (коллоидов и кристаллоидов) зависит от типа коллоида и, главным образом, от клинической ситуации и поставленных задач.

Выбор инфузионных растворов

Алгоритм выбора инфузионных растворов при решении основных задач, стоящих перед инфузионной терапией в рамках программ сопроводительной терапии, можно представить следующим образом (табл. 3).

Выбор коллоидного компонента определяется, с одной стороны, выраженностью основного фармакологического эффекта — способности увеличивать ОЦК, с другой — выраженностью побочных эффектов (табл. 2).

Критериями волемического эффекта растворов являются так называемый объемный коэффициент, определяющий степень прироста ОЦК в ответ на инфузию, и продолжительность действия. Наибольшим волемическим эффектом из широко применяемых растворов обладают 10% растворы ГЭК 200/0,5 (объемный коэффициент 1,2—1,4); примерно равной эффективностью характеризуются 6% растворы пентакрахмалов, ГЭК III поколения и среднемoleкулярные декстраны (объемный коэффициент 1,0). Наименьшая объемная эффективность у желатинов (0,8).

Таблица 3. Алгоритм выбора инфузионных растворов

Показания	Препараты выбора
Разведение лекарственных средств	Физиологический раствор ¹
Инфузионная нагрузка	Сбалансированные полиэлектrolитные растворы
Терапевтическая гемодилюция в рамках лечения ишемических и/или тромботических нарушений	Сбалансированные полиэлектrolитные растворы + синтетические коллоиды
Коррекция дегидратации	Сбалансированные полиэлектrolитные растворы
Коррекция гиповолемии	Коллоиды + сбалансированные полиэлектrolитные растворы

¹ Или другие растворы, указанные в инструкции к лекарственному средству.

Из побочных эффектов синтетических коллоидов для пациентов гематологического стационара наиболее актуальны нефротоксичность и, главным образом, модифицирующее действие на систему гемостаза.

Недостаточность функции почек — нередкий синдром для интенсивной гематологии. Причинами служат специфическое поражение почек за счет бластной инфильтрации при острых лейкозах или секреции парапротеина при миеломной болезни, цитолитический синдром, септический синдром, применение в гематологической клинике нефротоксичных цитостатических, антибактериальных и противогрибковых препаратов. Действие коллоидов на функцию почек двояко. С одной стороны, устраняя гиповолемию, они улучшают перфузию органов, в том числе и почечный кровоток. С другой, с использованием коллоидов связывают такое тяжелое осложнение, как синдром острого гиперонкотического повреждения почек, клинически проявляющийся острой почечной недостаточностью. Нефротоксичность характерна для гиперонкотических растворов, к которым относятся препараты ГЭК I поколения, декстраны и 10% растворы пентакрахмалов. Промежуточное положение занимают 6% растворы ГЭК II поколения. Нефротоксичность тетракрахмалов и Гелофузина минимальна.

Абсолютно все инфузионные растворы обладают способностью изменять состояние системы гемостаза. Наиболее изученные механизмы — это гемодилюция, как представлено выше, на начальных этапах проявляющаяся гиперкоагуляцией; снижение функции тромбоцитов за счет так называемого «силиконизирующего» эффекта и непосредственной блокады тромбоцитарных рецепторов; специфическое взаимодействие с компонентами системы гемостаза (комплекс фактора свертывания VIII, система фибринолиза и фибронектин). Причем посредством последнего механизма реализуется ряд противоположных эффектов: антикоагулянтное, профибринолитическое действие, с одной стороны, и ускорение тромбообразования — с другой. Выраженность и направленность суммарных изменений гемостаза зависят от типа и молекулярных харак-

теристик препарата, дозы и длительности применения и исходного состояния гемостаза пациента. Наиболее грубые изменения гемостаза отмечаются при использовании декстранов и ГЭК I поколения, для которых характерны все описанные механизмы. Препараты ГЭК II поколения обладают значимым антиагрегантным действием, способностью к специфическому снижению активности компонентов фактора свертывания VIII, но не активны в отношении системы фибринолиза. Антиагрегантный эффект проявляется и при инфузии Волювена и Венофундина, но в значительно меньшей степени. Влияние на гемостаз препарата модифицированного желатина — Гелофузина, в отличие от декстранов и крахмалов, в ряде случаев сопровождается гиперкоагуляционным эффектом, причем описаны его клинические проявления в виде тромботических осложнений.

Изложенные данные позволяют предложить следующий алгоритм выбора синтетических коллоидных растворов (табл. 4).

Существенная часть пациентов гематологической клиники характеризуется нарушениями системы гемостаза той или иной степени выраженности со склонностью к геморрагиям. Для них закономерен дополнительный алгоритм выбора синтетических коллоидов (табл. 5), согласно которому препаратом выбора и при нарушении тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза являются крахмалы III поколения. При изолированной патологии тромбоцитарного гемостаза конкуренцию им может составить Гелофузин. Препаратами второго ряда во всех случаях, за исключением патологии фактора фон Виллебранда, являются пентакрахмалы.

Важно отметить, что в ряде случаев у больных с недостаточностью системы гемостаза синтетические коллоиды не применимы вовсе. Речь идет о пациентах с комбинированными нарушениями сосудисто-тром-

Таблица 4. Алгоритм выбора синтетических объемозамещающих коллоидных растворов

Группы пациентов, клинические ситуации	Препараты выбора	Препараты риска
Тяжелый гиповолемический шок, глубокая гипотензия (на начальных этапах терапии)	10% ГЭК 200/0,5, растворы для «малообъемного возмещения»	—
Необходимость минимизации влияния проводимой терапии на систему гемостаза: массивная кровопотеря, больные с высоким риском геморрагических осложнений	ГЭК 130/0,4 Модифицированный желатин	Декстраны ГЭК 450/0,7
Больные с нарушением функции почек	ГЭК 130/0,4 Модифицированный желатин	Декстраны ГЭК 450/0,7
Больные с высоким риском тромботических осложнений	ГЭК 200/0,5	Модифицированный желатин

Таблица 5. Алгоритм выбора синтетических коллоидных растворов у больных с патологией гемостаза

	Гемофилия	Болезнь фон Виллебранда	Тромбоцитопении
ГЭК 130/0,4	Применение рекомендовано		
Модифицированный желатин	Применение не рекомендовано		Применение рекомендовано
ГЭК 200/0,5	Применение возможно	Применение не рекомендовано	Применение возможно

боцитарного и коагуляционного гемостаза, с тромбоцитопенией, сопровождающейся клиникой спонтанного геморрагического синдрома, и пациентах с ингибиторами факторов свертывания. При необходимости функцию коллоидных объемозамещающих растворов у этих категорий больных будут выполнять растворы альбумина и СЗП.

Влияние синтетических коллоидов на систему гемостаза дозозависимо. Максимальной безопасной дозировкой для большинства растворов является 20 мл/кг массы в сутки. Использование ГЭК II поколения допускается в дозе до 33 мл/кг в сутки, III поколения — до 50 мл/кг в сутки. Безопасная доза для больных с нарушенным гемостазом существенно ниже — 15 мл/кг в сутки.

Минимизировать побочное действие при максимальном волеическом эффекте позволяет использование гиперонкотических гиперосмотических растворов, или так называемых растворов для «малообъемного возмещения». Суть их — в сочетании гиперосмолярных растворов хлорида натрия (7,5%) с гиперонкотическими коллоидами (с ГЭК — препарат ГиперХАЕС, с декстраном — Гемостабил). Хлорид натрия в этом случае обеспечивает высокий волеический эффект — 400% (!), а коллоиды удерживают его в сосудистом русле. Основные показания к применению этих препаратов — тяжелая гиповолемия, шок. Важное условие — отсутствие дегидратации, так как работают они главным образом за счет привлечения интерстициальной жидкости. Особенно эффективны при сочетании гиповолемии с отечным синдромом. Безопасным считается использование гиперонкотических гиперосмотических растворов 1 раз в сутки в дозе 3—5 мл/кг массы тела.

Алгоритм выбора темпа и объема инфузионной терапии

Существует ряд рекомендаций по определению объема инфузии, которые представлены в цифровом выражении, например: суточная физиологическая потребность в жидкости составляет 40 мл/кг массы тела, повышение температуры тела на каждый градус от нормальной требует увеличения объема вводимой жидкости на 500 мл и т. д. Однако в реальности подобные рекомендации носят весьма приблизительный характер.

Оптимальной на сегодняшний день признана стратегия так называемой целенаправленной инфузионной терапии. Спектр возможных целевых показателей довольно широк: ими могут быть и клинические признаки (гиповолемии и дегидратации, объемной перегрузки и отечного синдрома), и результаты рутинных методов контроля гемодинамики, и данные транспульмональной термодилуции и метаболического мониторинга. Выбор зависит от тяжести состояния и особенностей пациента, наличия доступного оборудования. В большинстве случаев достаточно клинической оценки, динамического наблюдения за ЧСС, неинвазивного контроля АД, ЦВД, контроля жидкостного баланса. Простейшими способами контроля функции органов являются почасовой диурез и уровень лактата в артериальной крови.

**К. В. Яцков, Е. М. Шулутко,
В. М. Городецкий**

**Рекомендации по
искусственному питанию
больных гемобластозами**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

К. В. Яцков
тел. +7 (495) 612-1243
icu74@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Нужно питаться так, чтобы пища была твоим лекарством, а твоё лекарство — твоей пищей.
Гиппократ

Введение

Контроль за состоянием питания и обеспечение оптимальной нутритивной поддержки являются неотъемлемой частью комплексной терапии онкогематологических пациентов. Энергетические потребности этих больных варьируют в широких пределах. Нутритивный статус оказывает влияние на качество жизни и выживаемость пациентов. Недостаточность питания и потеря массы тела вносят существенный вклад в летальность больных [1].

Важность лечебного питания в онкогематологии обусловлена:

- распространённостью недостаточности питания;
- ограничением естественного питания;
- негативным влиянием лечения (лучевая терапия, полихимиотерапия, хирургические вмешательства);
- нарушением метаболизма.

У онкогематологических пациентов недостаточность питания может возникать как до начала лечения — из-за опухолевого гиперкатаболизма или непроходимости ЖКТ (обтурация опухолью, сдавление конгломератом лимфоузлов), так и во время проведения химиотерапии и лучевой терапии — из-за токсического поражения ЖКТ и присоединившихся инфекционных осложнений. В более поздние сроки недостаточность питания может появиться после трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСКК) в связи с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

К группе риска по развитию недостаточности питания относятся пациенты с острыми лейкозами и лимфомами, а также реципиенты стволовых кроветворных клеток. Исходная потеря массы тела у пациентов с острыми лейкозами встречается в 4% случаев. У пациентов с лимфомами снижение массы тела более чем на 10% в течение 6 месяцев до начала химиотерапии выявляется в 10—15% случаев [2].

Недостаточность питания значительно снижает 5-летнюю выживаемость детей с острыми лимфобластными лейкозами, хотя практически не влияет на достижение ремиссии. При проведении полихимиотерапии относительный риск смерти в течение 5-летнего периода у детей с недостаточностью питания в 1,8 раза выше [3, 4].

Lenssen и соавт. наблюдали 192 детей и взрослых в течение года после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Повышенная чувствительность полости рта отмечалась у 23% пациентов, у 8% развился стоматит. Частота ксеростомии составила 18%, анорексии — 8%, желудочно-пищеводного рефлюкса — 7%, диареи — 7%, стеатореи — 5%, нарушений вкуса — 3%, снижения толерантности к физической нагрузке из-за одышки или контрактур суставов — 4%. Средняя потеря массы тела

в период от 3 до 12 месяцев после трансплантации составила 28%. У 63% больных развилась хроническая РТПХ, при этом у них значительно чаще возникали нутритивные нарушения [5].

Снижение массы тела на 10—15% коррелирует с 20% потерей белковой массы и клинически проявляется значительным нарушением физиологических функций [6]. Хорошо изучено негативное влияние недостаточности питания на Т-клеточную функцию, фагоциты и комплемент-ассоциированную защиту [7]. Влияние недостаточности питания на ЖКТ и иммунную систему при интенсивном лечении гематологических заболеваний проявляется в нарушении гастроинтестинального барьера, что приводит к бактериемии и сепсису [8].

При онкогематологических заболеваниях значимо повышается метаболизм. Например, у пациентов с лейкозами расход энергии возрастает на 35—50%, а синтез и распад белков увеличиваются вдвое [9].

Критической ситуацией для больных является ТСКК (особенно аллогенная), которая затрагивает метаболизм всех макро- и микронутриентов [10]. Эти изменения обусловлены как консолидирующей высокодозной химиотерапией и ее осложнениями, так и посттрансплантационными осложнениями: специфическими (РТПХ, веноокклюзивная болезнь) и неспецифическими (сепсис). Отрицательный азотистый баланс может быть обусловлен потерями из ЖКТ вследствие диареи и рвоты, катаболизмом скелетных мышц из-за основного заболевания, а также посттрансплантационными осложнениями — РТПХ и сепсисом. Углеводный метаболизм может меняться вследствие нарушенной толерантности к глюкозе из-за терапии глюкокортикоидами или циклоспорином либо из-за септических осложнений. Ненормальный метаболизм жиров часто встречается в начальном периоде после трансплантации, но может отмечаться и у пациентов, получающих терапию циклоспорином для лечения хронической РТПХ. Изменения витаминного статуса могут быть обусловлены как сниженным поступлением витаминов и мальабсорбцией, так и использованием циклофосфамида и лучевой терапии, которые увеличивают потребность в антиоксидантных витаминах (α -токоферол и β -каротин). Мальабсорбция и повышение потребностей вследствие восстановления костного мозга могут вызвать дефицит микроэлементов. Показано, например, что дефицит цинка коррелирует с летальностью после ТКМ [11].

Подбор оптимального метода нутритивной поддержки играет ключевую роль в коррекции недостаточности питания и профилактике связанных с ней осложнений. В последние годы показания к полному парентеральному питанию (ППП) значительно уменьшились в пользу энтерального питания (ЭП). Однако ППП по-прежнему широко используется при ТКМ, главным образом из-за гастроинтестинальных осложнений, которые препятствуют поступлению нутриентов и абсорбции. Тошнота, рвота и ороэзофагеальный мукозит делают установку назогастрального или назоэнтерального зонда плохо переносимой пациентами с ТКМ [11].

Важно отметить, что искусственное питание не должно назначаться рутинно всем пациентам, а должно подбираться строго индивидуально

только пациентам с уже имеющейся недостаточностью питания или тем больным, у которых прогнозируется нарушение приема пищи, увеличение потребности в энергии, белке и других нутриентах на протяжении более 7 дней [1]. Исходя из этого, оценка состояния питания, нутритивного статуса должна стать обязательным методом обследования любого больного с онкогематологической патологией.

Специалистом, проводящим искусственное питание, должны быть решены следующие задачи [12]:

1. Выявление риска нарушений питания у пациентов в процессе госпитализации и во время проведения терапии.
2. Диагностика недостаточности питания пациента.
3. Расчет реальных потребностей в энергии и белке, азотистого баланса, количества жидкости, электролитов, микроэлементов, витаминов и других компонентов искусственного питания.
4. Составление программы искусственного питания для каждого конкретного пациента: выбор препаратов, доз, путей введения.
5. Проведение искусственного питания.
6. Оценка эффективности, побочных эффектов и осложнений, коррекция программы питания на основе этого анализа.

Критерии отбора пациентов для проведения нутритивной поддержки

Первичная и дальнейшая систематическая оценка нутритивного статуса должна проводиться у всех больных с онкогематологическими заболеваниями. Раннее обнаружение неадекватности самостоятельного питания, быстрого снижения массы тела или неадекватных резервов путем сравнения с идеальной массой тела (ИдМТ) и референсными значениями индекса массы тела (ИМТ), соответствующими возрасту и полу, может предотвратить осложнения, вызванные недостаточностью питания. Нутритивный скрининг — инструмент для быстрого и простого выявления пациентов с риском развития недостаточности питания.

В качестве первичного скрининга удобно пользоваться схемой, показанной на рис. 1.



Рисунок 1. Схема первичной оценки состояния питания пациента.

Одним из главных вопросов всех скрининговых шкал является оценка снижения суточного потребления пищи пациентом. В таких случаях можно использовать метод «четверти тарелок» (рис. 2). После каждого приема пищи больной, его родственники или средний/младший медперсонал заполняют форму и отмечают, сколько съел пациент, заштриховывая части «тарелок». Незаштрихованной должна остаться область, соответствующая объему пищи, которую не съел больной.

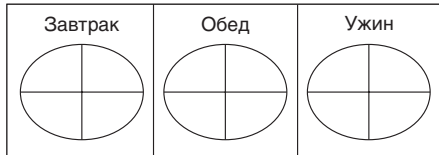


Рисунок 2. Метод «четверти тарелок».

Беря за основу среднюю калорийность диетического стола и то, что на завтрак и ужин больной должен получать по 30% суточного рациона, а на обед — 40%, можно вычислить приблизительное количество калорий, которое он получает в сутки, и предположить, что он недоедает.

Для нутритивного скрининга Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендует использовать систему «Оценка нутриционного риска» (Nutritional Risk Screening, NRS) [13] (табл. 1).

Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует использовать опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов» (Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA) [1]. Данная шкала более сложная, и ее использование занимает больше времени, однако в ней детально оцениваются все факторы, влияющие на метаболизм, и зависящие от питания изменения в организме.

В идеале у каждого врача-гематолога должны быть в свободном доступе листы данных опросников, чтобы вместе со сбором анамнеза и первичным осмотром сразу же определить нутритивный статус вновь поступившего пациента и решить вопрос о начале нутритивной поддержки.

Пример нутритивного скрининга

Пациент Н., 74 года. Основной диагноз: сублейкемический миелоз. Больному планируется абдоминальная спленэктомия. Рост 177 см, масса тела 60 кг, ИМТ 19,2 кг/м². За последний месяц потерял 3 кг. Потребление пищи по сравнению с обычным снизилось до 75% в течение последней недели — съедает 3/4 предложенной пищи (нет аппетита). Мышечный тонус снижен, жировая масса тела снижена. Отеков нет. Температура тела субфебрильная в течение последнего месяца. Ежедневная актив-

Таблица 1. «Оценка нутриционного риска» (Nutritional Risk Screening, NRS)

Первичный скрининг I		Да	Нет
1.	Индекс массы тела (ИМТ) < 20,5 кг/м ² ?		
2.	Была ли у пациента потеря массы тела за последние 3 месяца?		
3.	Снизилось ли потребление пищи пациентом на прошлой неделе?		
4.	Пациент серьезно болен? (Например, пациент, находящийся в отделении интенсивной терапии.)		
<p>Да: Если на какой-либо вопрос ответ «да», то проводится заключительный скрининг. Нет: Если на все вопросы ответ «нет», пациент проходит процедуру повторного скрининга с интервалом в неделю. <i>Если серьезная операция уже намечена, то во избежание осложнений необходимо составить план профилактической нутритивной поддержки.</i></p>			
Заключительный скрининг II			
Нарушения нутритивного статуса		Тяжесть заболевания (≈ повышению потребностей)	
0 баллов	Нормальный нутритивный статус	0 баллов	Нормальные потребности
1 балл легкое	Потеря массы тела более чем на 5% за последние 3 месяца или снижение потребления пищи до 50—75% от обычного в течение последней недели	1 балл легкое	Перелом бедра; пациенты с хроническими заболеваниями (особенно с обострениями и осложнениями): циррозом печени, ХОБЛ, программным гемодиализом, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями
2 балла умеренное	Потеря массы тела более чем на 5% за последние 2 месяца или ИМТ 18,5—20,5 + нарушение конституции или снижение потребления пищи до 25—60% от обычного в течение последней недели	2 балла умеренное	Большая абдоминальная операция, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая пневмония, онкогематологические заболевания
3 балла тяжелое	Потеря массы тела более чем на 5% за последний месяц (более 15% за последние 3 месяца) или ИМТ менее 18,5 + нарушение конституции или снижение потребления пищи до 0—25% от обычного в течение последней недели	3 балла тяжелое	ЧМТ, ТКМ, пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (APACHE > 10)
Количество баллов:		Количество баллов:	
Возраст: при возрасте 70 лет и старше добавьте 1 балл к общему результату			
Общее количество баллов:			
Трактовка результатов скрининга			
Количество баллов ≥ 3	Пациент находится в группе риска по недостаточности питания; необходимо составить план нутритивной поддержки		
Количество баллов < 3	Необходимо еженедельное проведение повторных скринингов. Если пациенту, к примеру, планируется большая операция, нужно составить план профилактической нутритивной поддержки для предупреждения осложнений		

ность снижена, большую часть времени проводит сидя или лежа в кровати. Противопоказаний для проведения искусственного питания нет.

Метод «четверти тарелок» (рис. 3)

Пациенту назначен стандартный стол № 1. Средняя калорийность — 2285 ккал/сут, то есть калорийность завтрака и ужина по 685,5 ккал, калорийность обеда 914 ккал.

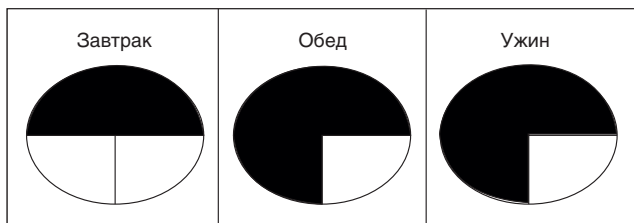


Рисунок 3.

Таким образом, пациент получает 50% от калорийности завтрака — 342,75 ккал, 75% от обеда — 685,5 ккал и 75% от ужина — 514,125 ккал. Суммарно за сутки пациент получает ≈ 1542 ккал, что составляет 67,5% от суточной калорийности данного диетического стола.

Вывод: пациент недоедает около 30% от обычного суточного объема пищи.

Оценка по шкале NRS

Первичный скрининг: на все четыре вопроса можно ответить «да». Необходим вторичный скрининг. Поскольку пациенту планируется большое оперативное вмешательство, необходимо в любом случае составить план профилактической нутритивной поддержки для предупреждения осложнений.

Вторичный скрининг. Нарушение нутритивного статуса — 1 балл (снижение потребления пищи по сравнению с обычным до 75% в течение последней недели). Тяжесть заболевания — 2 балла (онкогематологическое заболевание). Возраст более 70 лет — + 1 балл.

Сумма баллов: 4.

Интерпретация результатов: пациент находится в группе риска по развитию недостаточности питания, необходимо составить план нутритивной поддержки.

Вывод

Пациент нуждается в составлении плана нутритивной поддержки, в том числе и для профилактики послеоперационных осложнений.

После проведения нутритивного скрининга мы можем легко определить наличие у пациента показаний к проведению искусственного питания.

Абсолютные показания к проведению искусственного питания [12]

- Быстрая и прогрессирующая потеря массы тела вследствие имеющегося заболевания, составляющая 10% и более за 1 месяц или 20% и более за 3 месяца.
- Наличие у пациента:
 - ИМТ < 19 кг/м²;
 - гипопроteinемии < 60 г/л или гипоальбуминемии < 30 г/л.
- Угроза развития прогрессирующей недостаточности питания: отсутствие возможности адекватного естественного питания («не может», «не хочет», «не должен»).
- Возросшие потребности в нутриентах вследствие гиперметаболизма и/или гиперкатаболизма.

Оценка нутритивного статуса и диагностика недостаточности питания

Перед тем как начать проведение искусственного питания, нужно определить вид и степень недостаточности питания для ее правильной коррекции.

Для этого используются соматометрические и клинико-лабораторные параметры. Они делятся на обязательные (первого уровня) и дополнительные (второго уровня). Обязательные необходимы для оценки нутритивного статуса пациента и могут использоваться врачом любой специальности для общего определения трофологического статуса. Дополнительные нужны для более детального анализа состояния пациента, обычно используются специалистами по искусственному питанию и позволяют определить отдельные конституциональные параметры: жировую массу тела, мышечную массу тела и их соотношение.

Соматометрические параметры

К обязательным соматометрическим параметрам относятся: масса тела, рост, ИМТ, окружность плеча на уровне средней трети, отклонение фактической массы тела от рекомендуемой. К дополнительным соматометрическим параметрам относятся: толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча, безжировая масса тела, содержание общего жира.

Индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле, определяется как отношение массы тела к росту, возведенному в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / [\text{Рост (м)}]^2.$$

Его значения представлены в табл. 2.

Идеальная масса тела (ИдМТ). Расчет идеальной массы тела можно проводить по формуле Лоренца:

Таблица 2. Референсные значения ИМТ

Характеристика питательного статуса	Значение ИМТ с учетом возраста, кг/м ²	
	18–25 лет	26 лет и старше
Ожирение IV степени	40,0 и выше	41,0 и выше
Ожирение III степени	35,0–39,9	36,0–40,9
Ожирение II степени	30,0–34,9	31,0–35,9
Ожирение I степени	27,5–29,9	28,0–30,9
Повышенное питание	23,0–27,4	26,0–27,9
Нормальный статус	19,5–22,9	20,0–25,9
Пониженное питание	18,5–19,4	19,0–19,9
Гипотрофия I степени	17,0–18,4	17,5–18,9
Гипотрофия II степени	15,0–16,9	15,5–17,4
Гипотрофия III степени	Ниже 15,0	Ниже 15,5

ИдМТ для мужчин = Рост – 100 – (Рост – 152) × 0,2.

ИдМТ для женщин = Рост – 100 – (Рост – 152) × 0,4.

ИдМТ измеряется в килограммах, рост — в сантиметрах.

Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от идеальной массы рассчитывают по формуле:

Снижение массы от идеальной (%) = $100 \times (1 - \text{ФМТ}/\text{ИдМТ})$.

Окружность плеча на уровне средней трети (ОП). Измеряется в сантиметрах, на уровне средней трети плеча (посередине между кончиком акромиального отростка лопатки и локтевым отростком локтевой кости) нерабочей, ненапряженной руки.

Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ). Измеряется в миллиметрах, с помощью штангенциркуля, адипометра или калипера. Складку захватывают двумя пальцами, большим и указательным, на уровне средней точки между кончиком акромиального отростка лопатки и локтевым отростком локтевой кости. Складку кожи и подкожно-жировой клетчатки оттягивают примерно на 1 см, накладывают калипер (штангенциркуль) дистальнее большого и указательного пальцев, посередине между верхушкой и основанием складки. Измерение проводят три раза, результаты не должны различаться более чем на 1 мм.

Окружность мышц плеча (ОМП) рассчитывается по формуле:

ОМП (см) = ОП (см) – 0,314 × ТКЖСТ (мм).

Клинико-лабораторные параметры

Обязательные параметры: общий белок крови, альбумин крови, глюкоза крови, абсолютное число лимфоцитов, общий холестерин крови, калий крови, натрий крови, креатинин суточной мочи, мочевины суточной мочи. Дополнительные параметры: трансферрин крови, лактат крови, триглицериды крови, магний крови, кальций крови, фосфор крови, железо крови, креатинино-ростовой индекс. Некоторые лабораторные показатели у онкогематологических больных не используются (абсолютное число лимфоцитов) или теряют информативность при возникновении органической дисфункции (почечной, печеночной и т. п.).

Креатинино-ростовой индекс (КРИ) косвенно характеризует соматический пул белка. Он рассчитывается по формуле:

$$\text{КРИ} = \text{ФЭК/ИЭК} \times 100,$$

где ФЭК — фактическая экскреция креатинина (мг/сут); ИЭК — идеальная экскреция креатинина (мг/кг).

ФЭК рассчитывается по формуле:

$$\text{ФЭК} = \text{Креатинин суточной мочи (ммоль/л)} \times 113,119 \times \text{Суточный диурез (л)}.$$

Для расчета ИЭК используют ИдМТ. Для мужчин ИЭК составляет 23 мг/кг, для женщин — 18 мг/кг.

Безжировая масса тела рассчитывается по формуле:

$$\text{Безжировая масса тела (кг)} = \text{КМ} \times \text{СД} \times 113 \times 0,029 + 7,39,$$

где КМ — креатинин суточной мочи (ммоль/л); СД — суточный диурез (л).

Содержание общего жира рассчитывается по формуле:

$$\text{Жировая масса тела (кг)} = \text{ФМТ} - \text{БМТ},$$

где ФМТ — фактическая масса тела (кг); БМТ — безжировая масса тела (кг).

Диагностические критерии клинических видов недостаточности питания

Недостаточность питания — состояние питания, при котором недостаток или дисбаланс энергии, белка и других нутриентов вызывает измеримое отрицательное воздействие на состав сред организма, его функционирование и клинический исход. Различают три вида недостаточности

сти питания: маразм, квашиоркор, маразматический квашиоркор (табл. 3) [14].

Таблица 3. Диагностические критерии клинических видов недостаточности питания

Критерий	Показатели	Маразм (кахексия)	Квашиоркор	Смешанный вид недостаточности питания (маразматический квашиоркор)
Масса тела	Вес больного, индекс массы тела	Понижена	Нормальная	Снижена
Запасы жира	Толщина кожного-жировой складки, окружность плеча	Истощены	Сохранены	Истощены
Соматический пул белка	Окружность мышц плеча, креатинино-ростовой индекс, 3-метилгистидин мочи	Истощен	Сохранен	Истощен
Висцеральный пул белка	Общий белок, альбумин, трансферрин, абсолютное число лимфоцитов	Сохранен	Истощен	Истощен

Расчет потребностей организма и составление плана нутритивной поддержки

Полная, грамотная и адекватная нутритивная поддержка должна содержать все жизненно необходимые питательные вещества — белки, жиры, углеводы, микро- и макроэлементы, витамины — для восстановления или поддержания нормального гомеостаза пациента. Энергетические характеристики основных питательных веществ приведены в табл. 4.

Таблица 4. Энергетические характеристики основных питательных веществ

Энергия, ккал/г			
	Тепло сгорания	Окисление у человека	Стандартные факторы конверсии ¹
Белки	5,4	4,12	4
Жиры	9,3	9,3	9
Углеводы	4,1	4,1	4
Этанол	7,1	7,1	7

¹ Факторы конверсии получают путем округления данных о теплоте сгорания и внесения в них поправки на эффективность всасывания.

² Окисление белков с поправкой на потерю аминокрупп, выделяющихся с мочой.

Индивидуальный расход энергии пациента зависит от основного обмена, температуры окружающей среды, термогенного эффекта пищи (составляет 5—10% от общего расхода энергии и связан с затратами на пищеварение и стимуляцию метаболизма) и физической активности. У больного человека на расход энергии влияют также патологический процесс и лекарственные препараты. Для подсчета энергетических потребностей в клинической практике можно использовать непрямую калориметрию или расчетные методы (по уравнению Харриса и Бенедикта с дальнейшим учетом факторов активности, повреждения и температуры).

Однако все эти способы оценки энергетических потребностей неудобны в клинической практике. Для проведения не прямой калориметрии необходимо наличие метаболога, а расчет по уравнению Харриса и Бенедикта и подсчет энергетических потребностей с учетом всех факторов занимают много времени. Поэтому, основываясь на данных многочисленных исследований [11, 15—19], специалисты по искусственному питанию предлагают рассчитывать энергетические потребности для онкогематологических больных, а также потребности во всех питательных веществах с использованием определенных средних значений (табл. 5) [11, 15, 19].

Таблица 5. Энергетические потребности онкогематологических больных

Поддерживающая доза	Энергопотребности: 25—30 ккал/сут. Белок: 1 г/кг/сут. Жиры: минимум 6—8% от общей калорийности, максимум 60%
При стрессе/реабилитации	Энергопотребности: 40—45 ккал/сут. Белок: 1,5—2,0 г/кг/сут. Жиры: минимум 6—8% от общей калорийности, максимум 60%
При ТКМ и ТСКК	Энергопотребности: 30—35 ккал/сут. Белок: 1,4—1,5 г/кг/сут. Жиры: 30—40% от общей калорийности

Для контроля катаболизма и расчета потребности в белке удобно использовать азотистый баланс (АБ) — наиболее точный критерий адекватности питания:

$АБ = \text{Введенный белок (г)} / 6,25 - \text{Азот суточной мочи (г)} - б$ (внепочечные потери, г).

Внепочечные потери белка — это дополнительные потери азота, не связанные с мочевиной мочи (4 г азота — потери с мочой и 2 г — потери с кожей и со стулом).

В суточном рационе белки должны составлять 15—20%, жиры — 30—35%, углеводы — 50—55% от суточной энергетической потребности.

Один грамм вводимого азота должен быть обеспечен в среднем 150 небелковыми килокалориями.

Помимо потребности в макронутриентах необходимо рассчитать суточную потребность в макроэлементах, микроэлементах, витаминах и воде. Для этого используются средние значения [15].

Ежедневная потребность в макроэлементах

Калий

Бывает в виде фосфата, ацетата, хлорида. Потребность повышается при использовании амфотерицина, тиазидных диуретиков, фоскарнета, анаболических стероидов, при потерях из ЖКТ. Потребность снижается при использовании спиронолактона, почечной дисфункции, синдроме распада опухоли.

Суточная потребность: 60—120 ммоль.

Натрий

Бывает в виде хлорида, ацетата, фосфата. Потребность повышается при потерях из ЖКТ, снижается — при отеке легких, застойной сердечной недостаточности, тромбозе печеночных вен.

Суточная потребность: 50—100 ммоль.

Кальций

Бывает в виде глюконата и хлорида. Потребность повышается при использовании фоскарнета, снижается при почечной дисфункции, синдроме распада опухоли.

Суточная потребность: 5—12,5 ммоль (10—25 мэкв).

Фосфор

Бывает в соединениях с калием и натрием. Потребность повышается при использовании диуретиков, циклофосамида, цисплатина, фоскарнета, при анаболизме; снижается — при почечной дисфункции.

Суточная потребность: 10—20 ммоль.

Магний

Бывает в виде сульфата. Потребность повышается при использовании амфотерицина, циклоспорина, такролимуса, цисплатина, фоскарнета, при потерях из ЖКТ, анаболизме; снижается — при почечной дисфункции, синдроме распада опухоли.

Суточная потребность: 8—16 ммоль (16—32 мэкв).

Ежедневная потребность в микроэлементах

Цинк

Бывает в виде хлорида или сульфата, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах. Потребность повышается при потерях из ЖКТ (5—10 мг/л кала) и заживлении ран.

Суточная потребность: 2,5—4,0 мг.

Медь

Бывает в виде сульфата, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах. Потребность повышается при потерях из ЖКТ, снижается — при холестазах.

Суточная потребность: 0,5—1,5 мг.

Марганец

Бывает в виде хлорида, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах. Потребность снижается при холестазах.

Суточная потребность: 150—800 мкг.

Хром

Бывает в виде хлорида, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах.

Суточная потребность: 10—15 мкг.

Селен

Бывает в виде селеновой кислоты, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах.

Суточная потребность: 40—80 мкг.

Молибден

Бывает в виде молибдата аммония, в виде одиночного препарата.

Суточная потребность: 20—120 мкг.

Железо

Противопоказано онкогематологическим больным.

Ежедневная потребность в витаминах

Витамины выпускаются в виде мультивитаминных комплексов для взрослых и детей, комплексов водо- и жирорастворимых витаминов и в виде отдельных препаратов: В₁₂, фолиевая кислота, В₁, пантеновая кислота, В₆, С, К. Суточные потребности в них представлены в табл. 6.

Пациентам с онкогематологическими заболеваниями рекомендуется не превышать суточную норму антиоксидантов в диете для предупреждения развития толерантности во время химиотерапии или лучевой терапии, так как свободные радикалы кислорода являются специфическими медиаторами цитотоксических препаратов: антрациклинов, блеомицина, дактиномицина, эпиподифиллотоксинов (ингибиторов топоизомеразы II, таких как этопозид и тенипозид), соединений платины, алкилирующих агентов и агентов с неустановленным молекулярным механизмом действия (например, пликамицин, тамоксифен). Эти препараты, а также некоторые растительные продукты питания (например, соя, содержащая изофлавоны, чеснок, имбирь) могут угнетать функцию тромбоцитов и их агрегацию. У пациентов, получающих витамины и микроэлементы в составе парентерального питания (ПП), к применению анти-

оксидантов надо подходить с осторожностью [15]. Суточная потребность в антиоксидантах представлена в табл. 7.

Таблица 6. Ежедневная потребность в витаминах

Витамин	Суточная потребность
А	3300 МЕ (990 РЭ)
D	200 МЕ (5 РЭ)
Е	10 МЕ (6,7 РЭ)
В ¹ (тиамин)	3,0 мг
В ² (рибофлавин)	3,6 мг
Ниацин	40 мг
Фолиевая кислота	400 мкг
В ⁶ (пиридоксин)	4 мг
Пантеноновая кислота	15 мг
Биотин (в настоящее время не встречается в мульти-витаминовых комплексах)	60 мкг
В ¹² (кобаламин)	5 мкг
С	100 мг
К	1—2 мг в сутки или 10 мг в неделю

РЭ — ретиноловый эквивалент.

Таблица 7. Суточная потребность в антиоксидантах

Антиоксидант	Возраст	Референтные значения для введения	Максимум
Витамин А, мкг ¹	14—18 лет, мужчины	900	2800
	14—18 лет, женщины	700	
	Старше 18 лет, мужчины	900	3000
	Старше 18 лет, женщины	700	
Витамин С, мг	14—18 лет, мужчины	75 ²	1800
	14—18 лет, женщины	65 ²	1800
	Старше 18 лет, мужчины	90 ²	2000
	Старше 18 лет, женщины	75 ²	2000
Витамин Е ³ , мг	14—18 лет	15	800
	Старше 18 лет	15	1000
Селен, мкг	Старше 14 лет	55	400

¹ 1 мкг соответствует ретиноловому эквиваленту; для получения МЕ нужно умножить количество миллиграммов на 3,33.

² Добавляют 35 мг, если пациент курильщик.

³ Если пациент получает антикоагулянтную терапию, первые две недели терапии витамином Е нужно контролировать ПТИ.

Потребность в воде составляет 35—40 мл/кг в сутки. Она также зависит от температуры тела, частоты дыхания пациента и температуры воздуха (табл. 8) [12].

Таблица 8. Суточная потребность в воде

Дополнительное количество воды, мл/сут	Температура тела, С	Температура воздуха, С	Частота дыхания, мин ⁻¹
Не нужно	38,3 и ниже	29,4 и ниже	35 и меньше
500	38,4—39,4	29,5—35,0	Больше 35
1000	39,5 и выше	35,1 и выше	—

Фармаконутрицевтики

Фармаконутрицевтиками называются питательные вещества, которые обладают специфическими фармакологическими свойствами: способствуют регенерации поврежденных клеток, улучшают метаболические процессы и состояние иммунной системы в критических состояниях и т. п. К ним относятся глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты, карнитин, токоферол. Наиболее изучены эффекты глутамина и ω -3-жирных кислот (табл. 9).

Таблица 9. Положительные эффекты фармаконутрицевтиков

Фармаконутрицевтик	Положительный эффект
Глутамин	Снижение потерь азота
	Предотвращение атрофии слизистых и снижение бактериальной транслокации
	Источник глутатиона
	Нормализация продукции секреторного IgA
	«Топливо» для лимфоцитов
	Обеспечение межорганного транспорта азота
	Регулятор аминокислотного баланса
Омега-3-жирные кислоты	Противовоспалительное действие
	Снижение летальности при сепсисе
	Снижение синтеза цитокинов ИЛ-1, ФНО α при сепсисе
	Улучшение азотистого баланса при сепсисе

Глутамин

Недавно был завершен систематический обзор, посвященный использованию глутамина при ТКМ. Было выделено 17 рандомизированных исследований, в 7 из которых глутамин применялся перорально и в 10 — внутривенно. В 5 исследованиях проводилась аутологичная трансплантация, в 4 — аллогенная и в 7 — оба типа трансплантации. Возраст

больных, дозы глутамина и основные заболевания были гетерогенными. Метаанализ показал снижение частоты мукозита и РТПХ при пероральном применении глутамина; при парентеральном введении этот эффект не отмечался. При внутривенном введении зарегистрировано снижение частоты инфекций, однако в двух небольших исследованиях при аутологичной ТКМ отмечено повышение частоты рецидивов [20, 21].

В рекомендациях ESPEN говорится о положительных эффектах глутамина у пациентов с ТСКК: уменьшении связанной с ППП атрофии слизистой ЖКТ, уменьшении повреждения печени при химиотерапии и лучевой терапии. Есть доказательства того, что глутамин может улучшить азотистый баланс, снизить риск инфекций, длительность госпитализации, финансовые затраты и выживаемость (класс доказательности В) [13].

Омега-3-жирные кислоты

Незаменимые жирные кислоты могут влиять на синтез биологических медиаторов иммунитета и воспаления, таких как простагландины и лейкотриены. Опыт европейских стран, где недавно начали применять внутривенные растворы липидов, содержащие ω -3-жирные кислоты из рыбьего жира, показал, что их биологические эффекты могут использоваться у пациентов с ТКМ. Введение жирных кислот уменьшает вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов, подавляет секрецию цитокинов, стимулирует активацию и дифференцировку лимфоцитов. Существует гипотеза, что введение ω -3-жирных кислот после ТКМ может играть роль в профилактике и лечении ТКМ-ассоциированных осложнений, таких как РТПХ и окклюзия вен печени. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие клинические исследования [11].

Классификация и принципы нутритивной поддержки

Искусственное питание — это процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи [14]. Его, в свою очередь, можно подразделить на следующие виды:

- Вспомогательное питание — дополнительный пероральный прием питательных смесей при сохраненном самостоятельном питании.
- Энтеральное питание — вид искусственного питания, при котором питательные вещества (смеси) вводятся через зонд в желудок или тонкую кишку (либо гастро- или еюностому) при невозможности адекватного питания через рот.
- Парентеральное питание — вид искусственного питания, при котором питательные ингредиенты вводятся, минуя пищеварительный тракт, обычно внутривенно (иногда — в диализный контур). По составу ПП может быть полным (обеспечиваются все потребности организма) или частичным (обеспечиваются потребности в отдельных нутриентах).
- Смешанное питание — сочетание энтерального и парентерального питания.

После определения метаболических потребностей пациента следую-

щим шагом врача должен стать выбор способа нутритивной поддержки. Для этого можно воспользоваться алгоритмом, представленным на рис. 4.

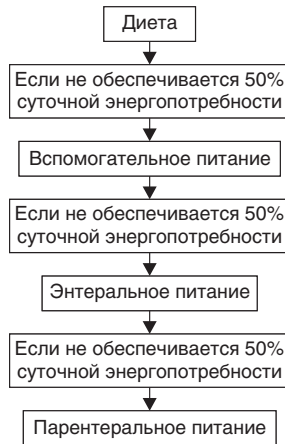


Рисунок 4. Алгоритм нутритивной поддержки при недостаточности питания.

Противопоказания для проведения искусственного питания

- Острейшая фаза повреждения («ebb phase») — непосредственно после хирургического вмешательства или травмы.
- Любой рефрактерный шок.
- Уровень сывороточного лактата более 3—4 ммоль/л.
- Гипоксия: PO_2 артериальной крови < 50 мм рт. ст.
- Ацидоз: $pH < 7,2$; PCO_2 артериальной крови > 80 мм рт. ст.
- Этические соображения.

Рекомендации по диете для онкогематологических больных

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями важное влияние на питание оказывает нарушение аппетита, вплоть до анорексии. Это состояние может быть обусловлено как продукцией опухолью биологически активных веществ и ответной системной реакцией организма, сопровождающейся выбросом цитокинов, так и влиянием терапии (химиотерапии, облучения), приводящей к мукозиту, изменению продукции и состава слюны. На аппетит также влияет изменение вкусовой рецепции, что чаще всего обусловлено ксеростомией, нарушением обоняния и тошнотой.

Для составления индивидуальных диетических рекомендаций и улучшения качества жизни пациентов необходимо тщательно изучать причины нарушения аппетита и изменений вкуса.

Из диеты должны быть исключены продукты с высоким риском контаминации микроорганизмами, которые у больных с иммунодефицитом могут вызывать инфекцию. Рекомендации, приведенные в табл. 10, относятся к следующим группам пациентов: онкологические пациенты с низким уровнем лейкоцитов (нейтрофилы < 1000 клеток в 1 мкл); реципиенты стволовых кроветворных клеток (СКК) в течение как минимум 3 месяцев после трансплантации (аутологичной, аллогенной, смешанной) и во время иммуносупрессивной терапии хронических осложнений (при всех типах трансплантации) [15].

Таблица 10. Пища, исключаемая из диеты больных с иммунодефицитом

Исключаемая пища
<ul style="list-style-type: none"> • Сырое и недоваренное мясо, рыба, моллюски, домашняя птица, яйца, колбаса, бекон • Готовое к употреблению мясо из гастронома; колбаса; предварительно приготовленная ветчина (подогретая паром) • Рыба, приготовленная методом холодного копчения, маринованная рыба • Непастеризованное и сырое молоко, йогурт, сыр и другие молочные продукты • Сыры (например, бри, камамбер, рокфор и т. п.), творог, брынза и т. п. • Немытые сырые овощи и фрукты, на которых есть видимые повреждения; все сырые корнеплоды и бобовые • Коммерческие непастеризованные фруктовые и овощные соки • Мед без термообработки • Сырые пивные дрожжи • Все испорченные и просроченные пищевые продукты

Рекомендации по вспомогательному питанию онкогематологических больных

Некоторые пациенты могут самостоятельно питаться, но из-за осложнений химиотерапии, таких как нетяжелый мукозит или стоматит, прием обычной пищи вызывает боль. Другие пациенты не полностью обеспечивают свою энергопотребность из-за плохих вкусовых качеств больничной пищи или быстрого насыщения. В отсутствие тяжелой недостаточности питания этим пациентам можно предложить пероральный прием питательных смесей — сипинг («sip feeding»). Существуют специализированные смеси (Нутридринк, Прошур, Импакт Орал, Фрезубин Энергия напитков и т. п.), но в их отсутствие можно использовать и обычные смеси для ЭП. Этот метод нутритивной поддержки временный; если возможности восстановить самостоятельное адекватное питание в течение недели нет, необходимо переходить к ЭП или ПП.

Пероральные питательные смеси принимают между приемами пищи, маленькими глотками, медленно, в течение получаса (для профилактики демпинг-синдрома), по 100—200 мл за одно кормление. Поскольку смеси для перорального питания имеют множество разных вкусов, пациент может выбрать тот, который ему больше нравится (например, смеси Нутридринк имеют пять вкусов: нейтральный, клубничный, ванильный,

апельсиновый, шоколадный). Кроме жидких смесей существуют также «пудинги» (Нутридринк крем), применяемые при заболеваниях, связанных с недостатком питания и дисфагией.

Смеси для вспомогательного питания различаются по содержанию нутриентов, что позволяет выбрать оптимальную смесь для конкретной клинической ситуации и конкретного дефицита питательных веществ. Смеси, рекомендованные для онкологических больных (Фортикер, Эншур 2, Суппортан Напиток), содержат большое количество белка. Есть специализированные смеси для больных с почечной недостаточностью (Нефродиал), в них снижено содержание белка и увеличено содержание углеводов, а также сбалансирован электролитный состав с учетом потребностей в микронутриентах у этой категории пациентов. Основные характеристики сипинговых смесей представлены в табл. 11.

Рекомендации по энтеральному питанию у онкогематологических больных

Энтеральное питание — вид нутритивной поддержки, при котором питательные вещества вводят в ЖКТ через зонд при невозможности самостоятельного питания. Это физиологичный способ искусственного питания для больных, у которых сохранена функция ЖКТ. Он поддерживает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкой кишки и участвует в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции. Такие непитательные эффекты не менее важны, чем трофическая функция энтераль-

Таблица 11. Основные характеристики сипинговых смесей

Название смеси	Белки, г/100 мл	Жиры, г/100 мл	Углеводы, г/100 мл	Калорийность, ккал/100 мл
Суппортан Напиток	5,9	7,2	10,4	130
Фрезубин Энергия напиток	5,6	5,8	18,8	1500
Глюцерна	4,6	3,4	11,1	89
Прошур	6,7	2,6	18,3	123
Эншур 2	8,4	9,0	20,2	195
Нутридринк крем	9,5	5,0	19,3	160
Фортикер	9,0	5,3	19,1	160
Кальшейк (+ 240 мл 3,5% молока)	3,9	9,9	20,2	191
Нутридринк	6,0	5,8	18,4	150
Импакт Орал	7,6	3,8	18,9	140
Нефродиал	6,6	9,1	20,6	197

ного питания, поэтому, в отсутствие противопоказаний, ЭП предпочтительнее, чем ПП [22]. Кроме того, оно существенно дешевле. Публикаций, посвященных энтеральному питанию у онкогематологических больных, мало, однако все перечисленные преимущества справедливы и для этой группы пациентов.

Показания к проведению ЭП идентичны показаниям для начала искусственного питания. Противопоказаниями для ЭП являются:

- Общие противопоказания к искусственному питанию.
- Кишечная непроходимость.
- Наружный свищ тонкой кишки с выделением жидкости > 500 мл/сут.
- Плохая переносимость энтерального питания.
- Этические соображения в случае неблагоприятного прогноза болезни.

ЭП можно подразделить по локализации введения смеси: в желудок и в тонкую кишку. Его также можно подразделить по способу введения: через назогастральный или назоюнональный зонд и через гастро- или еюностому. Способ доставки нутриентов в ЖКТ — через зонд или через стому — зависит от предполагаемой продолжительности ЭП.

Назоюнональный зонд наиболее часто устанавливают эндоскопически. Его проводят под контролем эндоскопа в зону кишечного пейсмейкера за связку Трейца. Для этого может использоваться силиконовая трубка диаметром 2,5—3 мм [23]. Длительное стояние назогастрального/назоюнонального зонда сопряжено с такими осложнениями, как частая тошнота и рвота, попадание назоэнтерального зонда в трахеобронхиальное дерево, аспирация, носовое кровотечение, ринит, пролежень носовой раковины, синусит, отит, ларингит, назофарингеальная перфорация. Кроме того, назогастральный/назоюнональный зонд неудобен пациентам [24].

Установка гастростомы или еюностомы связана с хирургическими осложнениями. Острые и тяжелые осложнения — перфорация, серьезное внутрибрюшное кровотечение или перитонит, требующие хирургического вмешательства, — возникают примерно в 0,5% случаев. К менее опасным осложнениям относятся локальная раневая инфекция, пневмоперитонеум и абдоминальные боли, утечка желудочного содержимого, миграция внутреннего крепления стомы в стенку желудка. В связи с этим гастро- и еюностомия должны выполняться только по строгим показаниям (предполагаемая продолжительность ЭП более 3 недель) в отсутствие противопоказаний (серьезные нарушения гемостаза: МНО > 1,5, ПТИ по Квику < 50%, АЧТВ > 50 с, тромбоциты < 50 000 в 1 мкл; сдавление органов брюшной полости; канцероматоз брюшины; тяжелый асцит; перитонит; нервная анорексия; тяжелый психоз; доказанная небольшая продолжительность жизни) [24].

В некоторых клинических ситуациях у онкогематологических больных (например, при прорастании опухоли в трахею с образованием трахеопищеводного свища, трахеомедиастинального свища или пищеводомедиастинального свища и при необходимости профилактики регургитации желудочного содержимого) возможна установка гастростомы с постоянной аспирацией желудочного содержимого и проведением через нее энтерального зонда за связку Трейца для кормления. Такая система устанавливается в несколько этапов:

- сначала классическим способом, под контролем эндоскопа, устанавливается гастростома;
- далее через гастростому проводится проводник и вытаскивается эндоскопом через рот;
- к проводнику подшивается зонд, который вводится через рот в ЖКТ и проводится за связку Трейца;
- второй конец проводника вытаскивается через стому, и к нему подсоединяется система для ЭП.

Сформулировав показания к ЭП и выбрав способ введения питательных смесей, необходимо определить состав питательных смесей и алгоритм их введения.

Необходимо строго соблюдать правила проведения ЭП:

- Сухие смеси разводят в питьевой воде, срок хранения при комнатной температуре 4 ч, в холодильнике 24 ч.
- Жидкие смеси в жестяных банках после вскрытия: срок хранения при комнатной температуре 4 ч, в холодильнике 24 ч.
- Готовое питание в герметичной упаковке: после соединения порта мешка с системой для введения смеси срок хранения 24—48 ч.
- Промывание зонда. При непрерывном введении зонд промывают каждые 4—8 ч, при дробном — после каждого введения. Промывание можно использовать и как способ введения лекарственных препаратов.

При наличии у пациента назогастрального зонда или гастростомы питательные вещества вводятся в желудок дробно капельно. Введение смеси длится 4—5 ч, в зависимости от суточного объема. Чем больше запланированный объем, тем чаще и короче должны быть введения. После введения смеси зонд промывают и закрывают до следующего кормления. Начальный объем составляет 50—100 мл, при каждом введении его увеличивают на 50 мл, вплоть до заданного объема. Во время введения и в течение 1 ч после него головной конец кровати должен быть приподнят на 45°. Перед каждым последующим введением определяют остаточный объем смеси в желудке: если он превышает половину объема предыдущего введения, введение откладывают на 1 ч и назначают прокинетики [23].

При наличии у пациента назоюнального зонда или еюностомы энтеральное питание можно проводить непрерывно (в течение 16—24 ч). В первые сутки через зонд вводят солевой раствор (физиологический раствор, раствор Рингера, Регидрон), по 100 мл в течение 4 ч, после каждого введения в течение 2 ч проверяют объем выделенного обратно содержимого. Если вводимый раствор усваивается, можно начинать питание: в первые сутки вводят половину расчетной дозы, затем, если нет осложнений (диареи, метаболических нарушений), начинают вводить полную расчетную дозу смеси.

Смеси для энтерального питания по составу делятся на стандартные, в том числе гиперкалорические, полуэлементные, иммуномодулирующие, специализированные и модули.

Стандартные смеси, как правило, содержат все необходимые макро- и микронутриенты и витамины в соответствии с суточными потребностями организма при различных патологических состояниях и

предназначаются для коррекции или предупреждения белково-энергетической недостаточности практически во всех ситуациях, когда естественное питание невозможно (например, Нутризон Стандарт, Нутрикомп Ликвид, МД мил Клинипит, Клинутрен Оптимум, Нутриэн Стандарт, Фрезубин Оригинал, Импакт Энтерал, Берламин Модуляр, Нутрикомп Стандарт Ликвид, Унипит, Релакт, Изосурс Стандарт).

К стандартным смесям для энтерального питания предъявляются следующие требования:

- Они не должны содержать лактозу.
- Достаточная калорическая плотность: не менее 1 ккал/1 мл.
- Соотношение килокалорий и азота: 130—180 ккал/1 г азота.
- Они должны быть адаптированными: в 1,5 л смеси должны содержаться все витамины и микроэлементы в количестве, соответствующем суточной потребности.
- Осмолярность: не выше 340 мОсм/л.
- Низкая вязкость для капельного введения.
- Ясное указание места производства смеси.
- Для смесей, содержащих соевый белок, должен быть указан генетический тип сои (генетическая модификация).

Существуют также *гиперкалорические стандартные* смеси для обеспечения энергопотребностей пациента с помощью меньшего объема введения (например, Нутризон Энергия, Фрезубин ВП Энергия, Суппортан, Нутриэн Форт, Фрезубин Энергия с пищевыми волокнами). Отдельные смеси содержат *пищевые волокна*, позволяющие улучшить моторику кишечника и предупредить развитие диареи (например, Фрезубин оригинал с пищевыми волокнами, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия с пищевыми волокнами, Нутрикомп Файбер Ликвид, Джевити 1,5 ккал/мл, Нутрикомп Энергия Файбер Ликвид).

Полиэлементные смеси — это сбалансированные смеси, содержащие белковые гидролизаты и легко усваиваемые макронутриенты, которые предназначены для кормления пациентов с нарушением функции ЖКТ (например, Пептамен, Нутризон Эдванст Пептисорб, Нутриэн Элементаль).

Иммуномодулирующие смеси предназначены для коррекции иммунного статуса у тяжелых пациентов с инфекционными осложнениями и содержат различные фармаконутриенты: глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты (например, Оксепа, Нутриэн Иммуно, Нутрикомп Иммунный Ликвид).

Специализированные смеси предназначены для пациентов с определенными группами заболеваний, например сахарным диабетом (Нутризон Эдванст Диазон, Нутрикомп АДН Диабет, Нутриэн Диабет, Клинутрен Диабет, Нутрикомп Диабет Ликвид, Глюцерна Селект), почечной недостаточностью (Нутрикомп АДН Ренал, Нутриэн Нефро), поражением печени (Нутриэн Гепа, Нутрикомп Гепа Ликвид), поражением дыхательных путей (Нутриэн Пульмо, Нутриэн Фтизио, Оксепа), патологией костной системы (Нутриэн Остео), поражением ЖКТ (Осмолайт, Модулен IVD).

Модули — это отдельные нутриенты, которые могут использоваться в качестве дополнения к питательным смесям (например, Интестамин, Ликвиджен, Протеиновый модуль, Карнитин Модуль).

Европейское общество клинического питания и метаболизма рекомендует использовать у онкологических пациентов стандартные смеси [25].

Важно знать, что ЭП может приводить к следующим осложнениям.

- *Механические* осложнения обусловлены смещением зонда и включают перфорацию кишки, утечку питательной смеси в брюшную полость, кишечную непроходимость.
- *Метаболические* осложнения включают обезвоживание, гипергликемию, гипернатриемию, азотемию; возможна гиперосмолярная кома.
- *Регургитация содержимого желудка в дыхательные пути* может привести к гибели больного. Профилактика осложнения: во время кормления изголовье кровати должно быть поднято на 45°; необходимо постоянное наблюдение за остаточным объемом желудка каждые 4 ч.
- *Диарея*. При появлении диареи необходимо отменить антихолинэстеразные препараты (прозерин), снизить объем ЭП на 50%, снизить осмолярность готовой смеси до ≤ 300 мОсм/л, включить в состав питания смеси, обогащенные пищевыми волокнами, добавить ферментные препараты. Если через 24—48 ч будет эффект, можно продолжать ЭП смесями с пищевыми волокнами, постепенно увеличивая объем смеси до расчетного, и вводить ферментные препараты еще в течение 5—7 дней. Если через 24—48 ч эффекта не будет, необходимо выполнить исследование кала на дисбактериоз и токсин *Clostridium difficile* и начать деконтаминацию кишечника [23].

Рекомендации по парентеральному питанию у онкогематологических больных

Под парентеральным питанием понимают введение питательных веществ внутривенным путем, то есть в обход пищеварения и всасывания в ЖКТ. Так как питательные вещества попадают непосредственно в кровь, для ПП можно использовать только основные элементы питания.

Показания к парентеральному питанию [12]

- Нарушенная функция ЖКТ
 - Неадекватное ЭП в течение 10 дней (в том числе высокий катаболизм).
 - Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сутки).
 - Кишечная непроходимость механического генеза.
 - Радиационный энтерит.
 - Тяжелое воспаление слизистых ЖКТ: при химиотерапии, РТПХ, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и др.
 - Синдром «короткой кишки».
 - Тяжелый панкреатит.
 - Наружный свищ тонкой кишки с выделением жидкости > 500 мл/сутки.

- Невозможность корректировать нутритивную недостаточность только энтеральной поддержкой.
- Тяжелая или прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность, определяющая тяжесть состояния больного.
- Непереносимость ЭП.
- Предоперационный период — подготовка к операции при тяжелой недостаточности питания.

Противопоказания к парентеральному питанию

- Все противопоказания к искусственному питанию.
- Адекватно функционирующий кишечник (возобновление полного ЭП менее чем через 5 дней).
- Достаточное восполнение белково-энергетических потребностей при ЭП.
- Риск осложнений превышает пользу проведения парентерального питания.
- Терминальное состояние пациента.
- Отсутствие адекватного сосудистого доступа.

Классификация парентерального питания

Парентеральное питание различается по доступу, полноценности, концепции и месту проведения.

По доступу различают три вида ПП: через периферический венозный катетер (для этого должны использоваться растворы с осмолярностью не более 900 мОсмоль/л); через центральный венозный катетер (можно вводить также растворы с осмолярностью более 900 мОсмоль/л) и интрадиализно (питательные вещества вводятся непосредственно в диализный контур).

По полноценности различают полное парентеральное питание (обеспечивает все потребности организма), неполное (обеспечивает потребности только в жизненно важных нутриентах) и частичное (обеспечивает потребности в отдельных нутриентах).

По концепции различают «флаконную методику», когда основные макронутриенты вводятся раздельно, и методику «три в одном», когда все макронутриенты собраны в единой системе. «Три в одном» имеет ряд преимуществ перед «флаконной методикой»: сокращение затрат времени медперсонала, снижение затрат на внутривенные системы, шприцы, коннекторы и инфузоматы, простота использования, лучшее усвоение нутриентов и их ассимиляция, снижение частоты метаболических осложнений (гипогликемии и электролитных нарушений), снижение частоты катетерного сепсиса, снижение бактериальной и грибковой контаминации растворов, экономия средств в процессе эксплуатации.

По месту проведения ПП делится на ПП в стационаре и ПП на дому.

Существуют три методики проведения ПП.

1. *Круглосуточное введение сред* (лучшая переносимость и лучший метаболизм питательных веществ).

2. *Продленная инфузия в течение 18—20 ч* (в интервалах следует вводить внутривенно 5% глюкозу, чтобы не развилась гипогликемия).
3. *Циклический режим*: инфузия в течение 8—12 ч (удобно при домашнем ПП).

При проведении ПП нужно следить за соблюдением максимальной скорости инфузии и суточной дозы нутриентов. Максимальная скорость введения аминокислот — 0,1 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза — 2 г/кг/сут. Максимальная скорость введения глюкозы — 0,5 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза — 6 г/кг/сут. Максимальная скорость введения жировых эмульсий — 0,15 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза — 2 г/кг/сут [12].

Особенности парентерального питания у онкогематологических больных

В последние годы показания к ППП значительно уменьшились в пользу ЭП. Однако ППП по-прежнему широко используется при ТКМ, главным образом из-за гастроинтестинальных осложнений, связанных с ТКМ. Гастроинтестинальная токсичность, присущая высокодозной химиотерапии, препятствует оптимальному поступлению нутриентов и абсорбции. Тошнота, рвота и орозофагеальный мукозит могут сделать установку назогастрального зонда плохо переносимой. Более того, практически у всех пациентов, подвергающихся ТКМ, установлен ЦВК, через который можно безопасно проводить ППП, особенно, если установлен двухпросветный катетер. Наконец, ППП позволяет лучше контролировать поступление жидкости, электролитов и макронутриентов при острой РТПХ или окклюзии печеночных вен. Например, начало печеночной энцефалопатии как осложнение окклюзии печеночных вен может указывать на необходимость ограничить поступление жидкости с ППП и перейти к ПП, обогащенному аминокислотами с разветвленной цепью. Это подчеркивает необходимость индивидуального подбора нутритивной поддержки для больных с ТКМ, состав которой может значительно меняться в течение посттрансплантационного периода [11].

Рутинное использование ПП во время химиотерапии, лучевой терапии и комбинированной терапии не рекомендуется. Однако, если у пациента есть недостаточность питания или он не сможет самостоятельно есть более недели, а ЭП невозможно, ПП рекомендуется. Если у пациентов развивается гастроинтестинальная токсичность после химиотерапии или лучевой терапии, краткосрочное ПП эффективнее, чем ЭП, способствует восстановлению функции ЖКТ и предупреждает нутритивные нарушения [26].

ППП можно начинать у реципиентов аллогенных СКК во время миелотоксического кондиционирования, если самостоятельное питание у них не обеспечивает основной обмен в течение 3—4 дней. Если нутритивный статус больного до трансплантации снижен, ППП нужно начинать как можно раньше. У пациентов, которые имеют высокий риск РТПХ, раннее ППП предупреждает потерю массы тела до развития ост-

рой или хронической РТПХ, когда метаболические потребности неизбежно возрастают и их становится трудно компенсировать. У больных с аутологичной трансплантацией решение о начале ПП может быть принято несколько позднее [15]. После приживления трансплантированных СКК и исчезновения признаков токсичности ПП прекращают [1].

В определенных клинических ситуациях у онкогематологических пациентов показано применение фармаконутрицевтиков — глутамина и ω -3-жирных кислот.

Применение глутамина у онкогематологических больных

Показания

- Высокий риск развития мукозита или его наличие при высокодозной химиотерапии и ТКМ.
- Профилактика инфекционных и других осложнений у пациентов, подвергающихся ТКМ.
- Гиперкатаболизм (тяжелая пневмония, сепсис, РТПХ).

Противопоказания

- Общие противопоказания к ПП.
- Повышенная чувствительность к одному из ингредиентов препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 25 мл/мин) в отсутствие возможности провести экстракорпоральную детоксикацию.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

Применение ω -3-жирных кислот у онкогематологических больных

Показания

- ПП у пациентов с сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелой пневмонией.

Противопоказания

- Общие противопоказания для проведения ПП.
- Тяжелые геморрагические нарушения (препараты ω -3-жирных кислот угнетают агрегацию тромбоцитов, могут потенцировать действие антикоагулянтов).
- Острые жизнеугрожающие состояния, такие как коллапс и шок, острая стадия инфаркта миокарда, инсульт, тромбоэмболия, кома неясного генеза.
- Аллергические реакции на рыбный или яичный белок.
- Детский возраст.

Решение об окончании ППП принимают с учетом суммы факторов, включающих в себя нутритивный статус, выраженность гастроинтестинальной токсичности, способность самостоятельно питаться, возможность увеличивать объем потребляемой пищи, физиологическое и психологическое влияние ППП.

Компоненты и препараты для ПП

Растворы глюкозы

В настоящее время в РФ существуют 10 и 20% растворы глюкозы для внутривенного капельного введения, использующиеся для ПП. Для введения в периферическую вену подходят 10% растворы, в центральную — 20%.

Жировые эмульсии

Представлены в табл. 12.

Таблица 12. Основные характеристики жировых эмульсий, зарегистрированных в России

Название препарата	Жиры, г/мл	Энергия, ккал/мл
Липовенос 10%	0,1	1,08
Липовенос 20%	0,2	2
Липофундин 10% МСТ/ЛСТ	0,1	1,058
Липофундин 20% МСТ/ЛСТ	0,2	1,908
Интралипид 10%	0,1	1,05
Интралипид 20%	0,2	2,1
СМОФлипид 20%	0,2	2
Липоплюс 20%	0,2	1,91

Растворы аминокислот

Представлены в табл. 13.

Таблица 13. Основные характеристики препаратов аминокислот, зарегистрированных в России

Название препарата	Азот, г/мл	Белок, г/мл	Энергия, ккал/мл	Осмолярность, мОсм/л
Аминостерил КЕ 10%	0,016	0,1	0,4	1050
Аминовен 5%	0,0081	0,05	0,2025	495
Аминовен 10%	0,0162	0,1	0,405	495
Аминовен 15%	0,0257	0,16	0,6425	1505
Инфезол 100	0,0156	0,097	0,39	1145
Нефротект	0,0163	0,1	0,4075	935
Аминоплазмаль Е 5%	0,008	0,05	0,2	1030
Аминоплазмаль Е 10%	0,016	0,1	0,4	1030
Аминоплазмаль Е 15%	0,0257	0,16	0,6425	1030
Аминостерил Н-Гепа	0,0129	0,08	0,3225	770

Таблица 13 (окончание). Основные характеристики препаратов аминокислот, зарегистрированных в России

Название препарата	Азот, г/мл	Белок, г/мл	Энергия, ккал/мл	Осмолярность, мОсм/л
Аминоплазмаль Гепа 10%	0,0153	0,097	0,3825	875
Аминосол 600	0,00846	0,05	0,6	1250
Аминосол 800	0,0169	0,1	0,8	1250
Аминосол КЕ	0,0082	0,05	0,8	1250
Полиамин	0,0113	0,07	0,52	770
Хаймикс	0,0113	0,07	0,52	1000
Инфезол 40	0,0063	0,04	0,365	801,8

Препараты «Три в одном»

Представлены в табл. 14.

Таблица 14. Основные характеристики препаратов «Три в одном», зарегистрированных в России

Название препарата	Азот, г/мл	Белок, г/мл	Энергия, ккал/мл	Углеводы, г/мл	Жиры, г/мл
Кабивен центральный	0,0054	0,034	0,9	0,1	0,04
Кабивен периферический	0,0037	0,023	0,7	0,074	0,035
Оликлиномель № 7 –1000 Е	0,0066	0,04	1,2	0,16	0,04
Оликлиномель № 4 –550 Е	0,0036	0,023	0,607	0,08	0,02
Нутрифлекс Пери 40/80	0,0057	0,034	0,48	0,08	0
Нутрифлекс Плюс 48/150	0,0068	0,04	0,79	0,15	0
Нутрифлекс специальный 70/240	0,01	0,06	1,24	0,24	0
Нутрифлекс липид 40/80	0,0046	0,029	0,764	0,064	0,04
Нутрифлекс липид 48/150	0,0054	0,034	1,012	0,12	0,04
Нутрифлекс липид 70/180	0,008	0,05	1,18	0,144	0,04

Источники витаминов и микроэлементов

Существуют разные виды витаминных комплексов для парентерального введения. Церневит содержит суточную дозу как жирорастворимых, так и водорастворимых витаминов, кроме витамина К. Виталипид

содержит суточную дозу только жирорастворимых витаминов. Солувит содержит суточную дозу только водорастворимых витаминов.

Существует также препарат, содержащий суточную дозу всех необходимых микроэлементов, — Аддамель.

Все перечисленные препараты добавляются к соответствующим (жировым или водным) растворам для ПП.

Фармаконутрицевтики

В РФ зарегистрирован только один препарат глутамина для парентерального введения — Дипептивен. Это концентрированный раствор, который добавляется к растворам аминокислот или в системы «Три в одном» либо вводится параллельно с этими препаратами. Осмолярность Дипептивена — 921 мОсмоль/л, однако выбор центральной или периферической вены для введения препарата зависит от конечной осмолярности при совместном введении с другими растворами. Согласно инструкции, Дипептивен вводится из расчета 1,5—2 мл/кг массы тела (0,3—0,4 г/кг массы тела), максимальная суточная доза составляет 2 мл/кг массы тела (0,4 г/кг массы тела). Однако в рекомендациях ESPEN оптимальной дозой парентерального глутамина предлагается считать 0,6 г/кг/сут (3 мл/кг массы тела).

Существует единственный препарат для парентерального введения, содержащий ω -3-жирные кислоты, — Омегавен. Омегавен вводится из расчета 1—2 мл/кг массы тела, максимальная суточная доза — 2 мл/кг массы тела. Его можно вводить как вместе с растворами для ПП (например, добавлять к системам «Три в одном»), так и отдельно: капельно, в виде продленной или суточной инфузии.

Особенности ПП при печеночной недостаточности [12]

При хронической патологии печени часто выявляется смешанная форма недостаточности питания. Ее тяжесть связана с клиническим вариантом и со стадией болезни, но не зависит от этиологии повреждения печени. ПП применяется только у тех пациентов, которым не может проводиться вспомогательное питание и ЭП. Состав и соотношение компонентов ПП зависят от степени печеночной дисфункции. Рекомендации согласительной группы ESPEN по искусственному питанию у больных с печеночной недостаточностью представлены в табл. 15.

Печень является органом, предназначенным исключительно для обмена веществ. Снижение функции печени и/или коллатеральное кровообращение (портокавальные анастомозы) ведут к тому, что вещества, которые в физиологических условиях метаболизируются печенью и обезвреживаются, попадают в системный круг кровообращения неизменными. Эти более или менее токсичные соединения могут содержать продукты обмена (аммиак) и вещества микробного происхождения.

В результате скопления и взаимодействия этих токсичных метаболитов происходит нарушение функции центральной нервной системы

(ЦНС), которое называется печеночной энцефалопатией и может закончиться печеночной комой.

Существует ряд активно обсуждаемых теорий и гипотез о патогенезе печеночной энцефалопатии, из которых ни одна не дает исчерпывающего объяснения клинической симптоматики. Из этих разнообразных гипотез стоит выделить гипотезу «ложных нейротрансмиттеров» (false neurotransmitter; Фишер) и «аммиачную» гипотезу (Хольм) [27].

- Гипотеза «ложных нейротрансмиттеров» исходит из того, что в плазме нарушается равновесие между аминокислотами с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин и валин) (ВСАА↓), с одной стороны, и ароматическими аминокислотами (тирозин, фенилаланин, триптофан (AAA↑), с другой. Это приводит к увеличенному поступлению AAA в мозг, так как в гематоэнцефалическом барьере ВСАА и AAA конкурируют за одну и ту же транспортную систему. Избыток в мозге этих ароматических аминокислот в качестве предшественников различных нейротрансмиттеров приводит к синтезу так называемых «ложных нейротрансмиттеров», например октопамина и β-фенилэтанолamina, которые провоцируют наступление печеночной комы. Из этой гипотезы вытекает терапевтическая установка, в соответствии с которой сначала необходимо устранить дисбаланс аминокислот, чтобы предотвратить наступление печеночной энцефалопатии, а затем начать лечение. Нормализация баланса аминокислот в плазме достигается с помощью аминокислотных растворов, содержащих повышенный процент ВСАА и минимальное количество ароматических аминокислот.
- Следующим важным вкладом в понимание патогенеза печеночной энцефалопатии стала «аммиачная» гипотеза. Она исходит из того, что аммиак — это, собственно, сильный токсин. Действие аммиака происходит на трех разных уровнях:
 - уменьшение постсинаптического торможения;
 - индукция дефицита глутамата и аспартата в мозге;
 - церебральный дефицит АТФ (дефицит энергии).

Таблица 15. Рекомендации согласительной группы ESPEN, 1997

	Небелковые калории, ккал/кг/сут ¹	Белок или аминокислоты, г/кг/сут ¹
Компенсированный цирроз	25—35	1,0—1,2
Компенсированный цирроз с недостаточностью питания	35—40	1,5
Энцефалопатия I—II степени	25—35	0,5
Энцефалопатия III—IV степени	25—35	0,2—1,2 Растворы, обогащенные разветвленными аминокислотами

¹ Для расчета используется идеальная масса тела.

В соответствии с этой гипотезой при терапии и профилактике печеночной энцефалопатии необходимо добиться снижения уровня аммиака в плазме. Важный вклад в понимание печеночной энцефалопатии внесло предложение объединить обе гипотезы. Позитивный эффект ВСАА можно описать в целом как два независимых друг от друга синергических действия:

1. Благодаря высокой концентрации ВСАА в специализированных растворах аминокислот при одновременно низком содержании в них ароматических аминокислот достигается выравнивание баланса аминокислот в сыворотке. Следствием этого является поступление в мозг множества аминокислот с разветвленной цепью и одновременное уменьшение поступления ароматических аминокислот. Таким образом, создается предпосылка для нормализации баланса нейротрансмиттеров в мозге.
2. Так как функция печени снижена, нарушается превращение аммиака в мочевины. Уровень аммиака в плазме возрастает в результате повышенного катаболизма белков и аминокислот, характерного для печеночной недостаточности. Образующийся при этом аммиак усиливает уже существующую гипераммониемию. Считается, что ВСАА играют регуляторную роль в белковом обмене. Лейцин стимулирует синтез белков и тормозит их распад. Следствием замедленного распада белков является уменьшение катаболизма аминокислот и сниженное образование аммиака.

Специально приспособленные к метаболическим особенностям больной печени растворы аминокислот Аминостерил Гепа и Аминоплазмаль Гепа (ВСАА, ААА, метионин) позволяют обеспечить таких пациентов достаточным количеством аминокислот в рамках полного парентерального питания, несмотря на типичную для них непереносимость белка. Обычный раствор аминокислот в составе ПП усиливает дисбаланс аминокислот в плазме и гипераммониемию, увеличивая риск развития гепатической комы у пациентов с печеночной энцефалопатией.

Аминокислотные растворы при печеночной недостаточности

Аминостерил Гепа 8%, Аминоплазмаль Гепа 10% (табл. 16) показаны пациентам с нарушениями функции печени при наличии энцефалопатии или без нее. При развитии печеночной энцефалопатии применяются аминокислотные препараты с повышенным содержанием (до 40—45%) разветвленных аминокислот (изолейцина, лейцина, валина) и аргинина и пониженным содержанием ароматических кислот (фенилаланина, триптофана, тирозина) и метионина.

Особенности ПП при почечной недостаточности [12]

Хроническая почечная недостаточность приводит к тяжелым метаболическим нарушениям: периферической инсулинорезистентности, нарушению липолиза, метаболическому ацидозу, гиперпаратиреозу, уремической остеопатии, нарушению активации витамина D₃, повышению

Таблица 16. Основные характеристики препаратов аминокислот, применяемых при печеночной недостаточности, которые зарегистрированы в России

	Аминостерил Гепа 8%	Аминоплазмаль Гепа 10%
Незаменимые аминокислоты	59%	49%
Разветвленные аминокислоты	41,2%	33%
Аргинин	13,4 %	8,8%
Ароматические аминокислоты + метионин	3,4%	5%
Общее содержание азота, г/л	12,9	15,3
Осмолярность, мОсм/л	770	875
Углеводы и электролиты	Отсутствуют	Отсутствуют
Форма выпуска	500 мл	500 мл

катаболического ответа на интеркуррентную болезнь, снижению воспалительной реакции. Целью проведения искусственного питания является коррекция недостаточности питания и метаболических расстройств. В основном применяют вспомогательное питание в виде сипинга (пероральный прием) энтеральной смеси и коррекцию диеты. ПП показано при тяжелой недостаточности питания, когда не удается компенсировать нарушения с помощью вспомогательного питания. Суточные потребности в нутриентах у стабильных пациентов с ХПН представлены в табл. 17.

Таблица 17. Суточные потребности в нутриентах у стабильных пациентов с ХПН

		Консервативная терапия	Гемодиализ	Перитонеальный диализ
Энергия, ккал/кг		> 35	> 35	> 35 ¹
Белок, г/кг		0,6–1,0	1,1–1,4	1,2–1,5
Фосфор	мг	600–1000	800–1000	800–1000
	ммоль	19–31	25–32	25–32
Калий	мг	1500–2000 ²	2000–2500	2000–2500
	ммоль	38–20	40–63	40–63
Натрий	мг	1,8–2,5 ²	1,8–2,5	1,8–2,5
	ммоль	77–106	77–106	77–106
Жидкость, мл		Без ограничений	1000 + УФ + СД	1000 + СД

СД – суточный диурез; УФ – ультрафильтрат.

¹ Включая энергию (глюкозу) из диализата.

² Индивидуальные потребности могут различаться.

Острая почечная недостаточность полиэтиологична, поэтому потребность в нутриентах в большей степени определяется заболеванием, степенью катаболизма и вариантом заместительной почечной терапии, чем самой почечной недостаточностью. Потери питательных веществ в процессе заместительной почечной терапии представлены в табл. 18.

Таблица 18. Потери питательных веществ в процессе заместительной почечной терапии

Вещество	Гемодиализ	Гемофильтрация	Перитонеальный диализ
Аминокислоты	2 г/час	0,1—0,2 г/л	0,2—0,3 г/л
Белки/пептиды	0,2 г/л ¹	0,6—1,0 г/л	0,8—2,0 г/л ²
Глюкоза ³	8 г/час	1,0 г/л	1,0 г/л
Витамины	+++	+	+
Микроэлементы	—	+	+
Гормоны	—	+	+

¹ Потери белка, обусловленные осаждением компонентов крови на фильтре, составляют 10—20 г.

² Потери белка возрастают при перитоните.

³ При использовании диализата и перфузионного раствора, не содержащих глюкозу. При наличии в диализате глюкозы можно рассчитать ее потери по формуле:

Адсорбируемая глюкоза (г) = $(11,3 \times \text{Концентрация глюкозы в диализате} - 10,9) \times \text{Замещенный объем}$.

Аминокислотные растворы при почечной недостаточности

Аминостерил Нефро, Нефротект (табл. 19) показаны пациентам с острой почечной недостаточностью без заместительной терапии гемодиализом и больным с хронической почечной недостаточностью. Эти препараты содержат преимущественно незаменимые аминокислоты.

Таблица 19. Основные характеристики препаратов аминокислот, применяемых при почечной недостаточности, которые зарегистрированы в России

	Аминостерил Нефро	Нефротект
Общее содержание азота, г/л	8,8	16,3
Осмолярность, мОсм/л	534	960
Углеводы и электролиты	Отсутствуют	Отсутствуют
Форма выпуска	250 мл	250, 500 мл

Осложнения ПП и их профилактика [12]

1. Осложнения, связанные с установкой и использованием ЦВК.
2. Метаболические осложнения.

Острые метаболические осложнения

Гипергликемия встречается часто. В первые дни уровень глюкозы плазмы определяют 4 раза в сутки, при необходимости назначают инсулин в виде постоянной внутривенной инфузии с начальной скоростью 1—2 ед/ч. Контроль гликемии проводят каждые 2 ч до достижения желаемых значений — уровень глюкозы не должен превышать 10,5 ммоль/л.

- Гипогликемия развивается при резком прерывании ПП. Профилактика гипогликемии — постепенное прекращение ПП.
- Водно-электролитные нарушения. Предупреждаются адекватным контролем и своевременной коррекцией нарушений.
- Гипертриглицеридемия. При повышении уровня триглицеридов крови > 4 ммоль/л останавливают введение жировой эмульсии на 4 ч и пересматривают показатели крови. Если сохраняется гипертриглицеридемия, то пересматривают дозу жировой эмульсии.
- Повышение уровня азота мочевины крови — признак уменьшения ОЦК, повышения тканевого катаболизма или избыточного введения аминокислот. Если первые две причины исключены, то уменьшают введение аминокислот.
- Судороги обычно развиваются при циклическом ПП. Это происходит вследствие электролитных нарушений. Корректируют содержание магния, кальция, хлорида, натрия и фосфата в ПП.
- Повышение активности аминотрансфераз. В течение первых двух недель после начала ПП может повыситься активность АСТ и АЛТ. Обычно активность ферментов нормализуется без прекращения ПП. Повышение может быть связано с перекармливанием, избыточным введением глюкозы, жиров, недостатком холина, лекарственными препаратами и предшествующим заболеванием печени.

Хронические метаболические осложнения

Печеночный стеатоз является частым осложнением ППП. Он связан с гипералиментацией (избыточным введением глюкозы). Проявляется увеличением печени, диффузным изменением печени на УЗИ. Лечится снижением энергообеспечения или переходом на циклическое ПП.

- Холестаз — самое серьезное осложнение ПП. Проявляется желтухой, повышением активности γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке. Возможно прогрессирование с развитием цирроза печени и печеночной недостаточности.
- Желчнокаменная болезнь и калькулезный холецистит обычно развиваются у 40% больных при ППП продолжительностью свыше 4 недель. Отсутствие поступления в ЖКТ пищи приводит к снижению секреции холецистокинина, что влечет за собой гипотонию желчного пузыря. Профилактика: раннее энтеральное питание, назначение таурина, уродезоксихолевой кислоты, витамина Е и внутривенное введение синтетического холецистокинина в дозе 0,02 мкг/кг.
- Замедленное опорожнение желудка — частое осложнение ПП. Этот эффект может сохраняться спустя некоторое время после отмены ПП.

- Атрофия кишечника непосредственно связана с проведением ППП. Развивается в результате отсутствия поступления пищи через рот. Уменьшается высота кишечных ворсинок и повышается проницаемость кишечника.
- Остеопатии связаны с потерей костного кальция и характеризуются повышением активности щелочной фосфатазы, гиперкальциурией, болью в костях и переломами. Профилактика: повышение приема фосфата и магния, физические нагрузки, коррекция (увеличение или снижение) дозы витамина D, адекватный прием кальция.

Особенности искусственного питания при РТПХ

Специфической проблемой реципиентов аллогенных СКК является индуцированная Т-лимфоцитами донора РТПХ. Острая РТПХ развивается в первые несколько месяцев после трансплантации, поражая кожу, печень и ЖКТ. Хроническая форма развивается и длится от нескольких месяцев до нескольких лет после трансплантации и вовлекает одну или несколько систем органов (кожу, печень, слизистую рта, глаза, скелетно-мышечную систему, легкие, пищевод, влагалище). В лечении и профилактике среднетяжелой и тяжелой РТПХ используются различные комбинации препаратов, которые приводят к длительной и глубокой иммуносупрессии. Несмотря на прогресс в терапии, РТПХ остается серьезной проблемой из-за участвовавшего использования неродственных и частично гистосовместимых доноров. У пациентов повышаются нутритивные потребности и изменяется метаболизм жиров, белков и углеводов. Они могут испытывать трудности при пероральном приеме пищи, требовать частой смены диетических режимов, перорального вспомогательного или искусственного питания для профилактики нутритивной недостаточности. Даже при умеренном дефиците питания отмечается значительное повышение летальности после ТСКК [1].

Лекарственная терапия РТПХ оказывает значительное влияние на нутритивный статус, требуя дополнительной его коррекции (табл. 20) [15].

Клинические проявления хронической РТПХ, в частности анорексия, мукозит, ксеростомия, дисфагия, стриктура пищевода, холестаз, диарея или стеаторея, диспноэ и снижение толерантности к физической нагрузке, ограничение подвижности и общие потери энергии, ухудшают нутритивный статус. Потеря массы тела может быть очень большой и достигать 19% от исходной массы тела у пациентов с ограниченной хронической РТПХ и 33% от исходной массы у пациентов с распространенной РТПХ [5]. Jacobsohn и соавт. наблюдали группу из 93 пациентов через два с половиной года после трансплантации; 29% больных имели умеренную недостаточность питания (ИМТ от 18,5 до 21,9) и 14% — тяжелую недостаточность питания (ИМТ менее 18,5). Пациенты с активной хронической РТПХ имели значительно более низкие показатели ИМТ, чем пациенты с неактивной РТПХ [28].

Таблица 20. Влияние лекарственной терапии РТПХ на нутритивный статус

Иммуносупрессивный агент	Нутритивный эффект	Рекомендации по коррекции
Глюкокортикоиды	Потеря мышечной массы	Раннее начало ЛФК, увеличение количества белка (в два раза больше, чем нормальная потребность)
	Накопление натрия и жидкости	Диета с ограничением соли для профилактики отеков
	Гиперфагия и увеличение массы тела	Регулярная физическая нагрузка, консультация диетолога
	Гипергликемия	Инсулинотерапия, контроль уровня глюкозы крови, консультация диетолога для профилактики гипералиментации и чрезмерного потребления углеводов. Пероральное потребление должно контролироваться и быть осторожным
	Гиперлипидемия	Использование малого количества жиров у пациентов с панкреатитом в анамнезе или с высоким риском его развития; после окончания лекарственной терапии контроль уровня липидов крови каждый месяц до его возвращения к норме
Циклоспорин, такролимус	Повреждение почек	Поддержание водного баланса и мониторинг перорально и внутривенно введенной жидкости; постоянный контроль креатинина крови
	Накопление магния	Пересмотр баланса поступающего в/в и перорально магния, ограничение перорального потребления при диарее; постоянный мониторинг сывороточного уровня магния
	Гипергликемия	См. Глюкокортикоиды
	Гиперлипидемия	См. Глюкокортикоиды
	Гипонатриемия	Ограничение поступления обычной воды, поощрение употребления минеральной воды
Микофенолата мофетил	Диарея, рвота	Определение причины диареи; проведение противорвотной терапии и поддержание адекватного водного баланса
Сиролимус	Гиперлипидемия	Мониторинг сывороточного уровня липидов; проведение ППП с обеспечением только незаменимыми жирными кислотами; ограничение потребления жиров при очень высоком уровне липидов в плазме

Поражение кишечника проявляется диареей, тошнотой и рвотой и часто требует ЭП или ПП. Транслокация бактерий, медикаменты, хроническая РТПХ с поражением печени или поджелудочной железы могут способствовать развитию диареи и стеатореи. При хронической РТПХ с поражением печени вклад дефицита поступления энергии и мальабсорбции в потерю массы тела должен быть прекращен. У одних пациентов отсутствует аппетит, а другие, несмотря на нормальное потребление пищи, теряют слишком много нутриентов со стулом. Пациентам, которые не могут набрать массу тела, показано кормление через гастростому, которое приводит к медленному разрешению болезни [15].

Таким образом, нутритивная поддержка необходима подвергающимся ТСКК пациентам, у которых развилась среднетяжелая или тяжелая РТПХ вместе с низким пероральным потреблением пищи и/или со значимой мальабсорбцией.

Особенности искусственного питания при мукозите

Мукозит — одна из причин для назначения искусственного питания при ТКМ. В пределах 7—10 дней после химио- или химиорадииотерапии у пациентов почти всегда развиваются орозофагеальный мукозит и гастроинтестинальная токсичность. Эти осложнения приводят к снижению перорального потребления пищи, тошноте, рвоте, диарее, снижению абсорбции нутриентов и потере нутриентов, особенно аминокислот, из кишечника в результате трансмембранного транспорта. Хотя и продолжительность, и тяжесть гастроинтестинальной токсичности у разных пациентов значительно варьируют, они все равно влияют на пероральное потребление пищи и абсорбцию в течение 2—3 недель после ТКМ [11].

Комплексная терапия мукозита должна включать в себя следующие компоненты.

- Обезболивание.
- Местное лечение (обработка полости рта).
- Системные антибиотики и противогрибковые препараты.
- Фармаконутрицевтики (глутамин).
- Нутритивная поддержка.

В зависимости от степени тяжести мукозита будет различаться и нутритивная поддержка: при легкой степени — специальная диета, при ее неэффективности — вспомогательное питание; при более тяжелой степени — смешанное питание; при тяжелом мукозите — ППП.

Рекомендации по диете при мукозите [29]

- Употребление пищи маленькими порциями.
- Предпочтительное использование жидкой пищи.
- Исключение горячей пищи.
- Обезболивание перед приемом пищи.
- Хорошая обработка полости рта после приема пищи.

Доказана эффективность местного применения глутамина при мукозите. Полоскание рта и последующий прием внутрь глутамина уменьшают степень и обширность повреждения полости рта [30].

Мониторинг нутритивного статуса во время проведения искусственного питания

Задачи мониторинга при искусственном питании

1. Выявление и предотвращение осложнений, связанных с проведением искусственного питания.
2. Оценка эффективности искусственного питания.

Основными критериями оценки нутритивного статуса во время проведения искусственного питания служат данные опроса больного, данные физикального обследования, определяемая ежедневно масса тела (утром, натощак). Кроме физикальных данных необходимо оценивать клинико-лабораторные параметры.

Параметры, необходимые для оценки проведения искусственного питания, представлены в табл. 21.

Таблица 21. Параметры оценки искусственного питания

Параметр	Комментарии
Суточный баланс жидкости	Определяют ежедневно
Физикальное обследование	Проводят ежедневно
Динамика массы тела	Еженедельно. Прибавка массы тела не должна превышать 1—2 кг в неделю. Если регистрируется большая прибавка, она связана с задержкой жидкости
Азотистый баланс	Проводят исследования каждые 4 дня. При преобладании катаболических процессов азотистый баланс отрицательный, при преобладании анаболических — положительный. $N_{\text{баланс}} = N_{\text{поступление}} - N_{\text{потери}}$ $N_{\text{поступление}} = \text{Белок (г)}/6,25$. $N_{\text{потери}} = \text{Азот мочевины мочи (г)} + 6$
Трофологический статус	Оценку параметров проводят еженедельно

Параметры и частота необходимого лабораторного мониторинга при искусственном питании представлены в табл. 22.

Заключение

Нутритивная поддержка входит в комплекс терапевтических мероприятий у онкогематологических больных. Своевременное определение

Таблица 22. Параметры лабораторного мониторинга при искусственном питании

Частота	Нестабильный пациент	Стабильный пациент	Длительное питание
Два раза в день и более	Глюкоза крови, K^+ , PO_4^{3-} , лактат		
Один раз в день	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , триглицериды, креатинин, азот мочевины крови, гемограмма, коагулограмма, моча ¹	Глюкоза крови, K^+ , PO_4^{3-} , лактат	
Дважды в неделю	Ферменты печени, аммиак, билирубин, липаза, амилаза, общий белок, альбумин, трансферрин	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , триглицериды, креатинин, азот мочевины крови, гемограмма, коагулограмма, моча ¹	Глюкоза крови, K^+ , PO_4^{3-} , лактат
Еженедельно		Ферменты печени, аммиак, билирубин, липаза, амилаза, общий белок, альбумин, трансферрин	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , триглицериды, креатинин, азот мочевины крови, гемограмма, коагулограмма, моча ¹
Ежемесячно			Ферменты печени, аммиак, билирубин, липаза, амилаза, общий белок, альбумин, трансферрин, микроэлементы ² , витамины ²

¹ Глюкоза, белок, ацетон, азот мочевины мочи, креатинин, относительная плотность, Na^+ , K^+ , Cl^- .

² Необязательно.

недостаточности питания, грамотный выбор метода нутритивной поддержки позволят врачу достичь лучших результатов в лечении, снизить риск осложнений или уменьшить их тяжесть.

Литература

1. August DA, Huhmann MB and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33:472–500.
2. DeWys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss before chemotherapy in cancer patients. Am J Med 1980; 69:491–497.
3. Lobato-Mendizabal E, Lopez-Martinez B, Ruiz-Arguelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. Rev Invest Clin 2003; 55:31–35.

4. Marin-Lopez A, Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the response to treatment and survival of patients with acute lymphoblastic leukemia at the usual risk. *Gac Med Mex* 1991; 127:125–131; discussion 131–132.
5. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1990; 90:835–842.
6. Hill GL. Body composition research: Implications for the practices of clinical nutrition. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1992; 16:197–218.
7. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:4648–4748.
8. Tancrede CH, Andreumont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematologic malignancies. *J Infect Dis* 1985; 152:99–103.
9. Humberstone DA, Shaw JHF. Metabolism in hematologic malignancies. *Cancer* 1988; 62:1619–1624.
10. Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:469–473.
11. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183–190.
12. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 августа 2006 г. № 4630-ПХ. — М., 2006.
13. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22:415–421.
14. Луфт ВМ, Костюченко АЛ. Клиническое питание в интенсивной медицине. Практическое руководство. — СПб.: Региональная Северо-Западная Ассоциация парентерального и энтерального питания, 2002.
15. Lenssen P, Aker SN. Nutritional support of patients with hematologic malignancies. In: *Hematology: Basis Principles and Practice*. Eds. Hoffman R et al. — Philadelphia: Elsevier, 2005, pp. 1591–1609.
16. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R et al. Energy requirements of parenterally fed bone marrow transplant recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9:139–143.
17. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47:3309–3316.
18. Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL et al. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:95–100.
19. Skop A, Kolarzyk E, Skotnicki AB. Importance of parenteral nutrition in patients undergoing hemopoietic stem cell transplantation procedures in the autologous system. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29:241–247.
20. Sykorova A, Horacek J, Zak P et al. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies – three years' follow-up. *Neoplasma* 2005; 52:476–482.
21. Pytlik R, Benes P, Patorkova M et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:953–961.
22. Марино ПЛ. Интенсивная терапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

23. Лейдерман ИН, Николаенко АВ, Сивков ОГ. Нутритивная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы. Учебно-методическое пособие для врачей, клинических ординаторов, интернов. — М., 2010.
24. Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al. ESPEN Guidelines on Artificial Enteral Nutrition: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr* 2005; 24:848–861.
25. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25:245–259.
26. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28:445–454.
27. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. ГН Хлябича. — Фрезениус АГ-ФРГ, 1992.
28. Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J et al. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:231–236.
29. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21:281–287.
30. Cockerham MB, Weinberger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000; 34:300–303.

А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий

**Функциональный
контроль гемостаза
в гематологической
клинике**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

А. Ю. Буланов
тел. +7 (495) 612-1243
buldoc68@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Важным аспектом лечения пациентов с гемобластозами является ведение системы гемостаза. Под системой гемостаза подразумевается биологическая система, отвечающая за поддержание крови в жидком состоянии в пределах сосудистого русла. Выполнение указанной задачи достигается взаимодействием пяти основных компонентов системы гемостаза: коагуляционного каскада (системы свертывания крови), тромбоцитов, сосудистой стенки, с одной стороны, противосвертывающих механизмов и системы фибринолиза — с другой. Из определения ясно, что целевым результатом этого взаимодействия является достижение баланса на определенном уровне, зависящем от клинической ситуации.

Состояние системы гемостаза в процессе лечения у конкретного пациента формируется под влиянием большого количества факторов, порой весьма динамичных. К ним относятся поражение костного мозга с развитием тромбоцитопении, прямой эффект химиотерапии и действие освобожденных при цитолизе биологически активных веществ, поражение печени, присоединение септических осложнений и т. д. Все это нередко ложится на исходный патологический и/или лекарственный фон. Результат взаимодействия далеко не всегда прогнозируем и потому требует лабораторного контроля. Оптимальным методом такого контроля, оценивающим в первую очередь баланс системы гемостаза, на сегодняшний день является тромбоэластография (ТЭГ).

Методика

Суть ТЭГ состоит в оценке состояния системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств сгустка. После компьютерной обработки процесс тромбообразования и фибринолиза принимает вид характерной кривой (рис. 1). Для ее описания предложено порядка 20 показателей, основные из которых — интервалы g и k , угол α , МА (максимальная амплитуда ТЭГ), LY30. Первые три показателя характеризуют главным образом состояние системы свертывания. Максимальная амплитуда характеризует свойства сформировавшегося тромба, а LY30 отражает процесс его лизиса.

В настоящее время в мире существуют две основные модификации тромбоэластографии: это классическая ТЭГ и тромбоэластометрия (РОТЭМ). Методики имеют определенные технологические различия, но объединены общим принципиальным устройством. Присутствует аналогия и в основных показателях ТЭГ и РОТЭМ.

Тромбоэластография дает интегральную оценку состояния системы гемостаза. Принципиальное отличие ТЭГ от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что из известных компонентов системы гемостаза ТЭГ одновременно оценивает четыре основных (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивает их во взаимодействии. За пределами нашего внимания остается только сосудистая стенка. Другими словами, ТЭГ позволяет, не вдава-

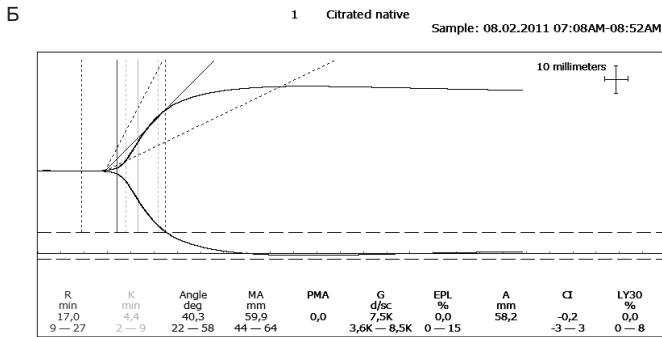
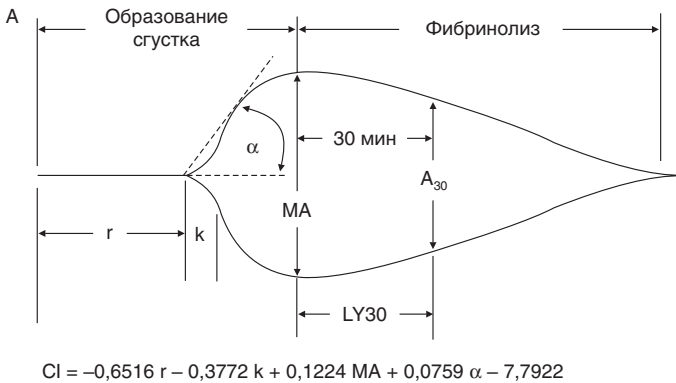


Рисунок 1. Тромбоэластограмма — графическое представление процесса тромбообразования и фибринолиза. **А.** Принципиальная схема тромбоэластограммы. A_{30} — амплитуда ТЭГ на 30-й минуте. Остальные объяснения в тексте. **Б.** Пример нормальной тромбоэластограммы.

ясь в тонкие подробности, оценить состояние гемостаза в целом, наличие и степень компенсации расстройств в этой системе, общую динамику при критических состояниях и ответ на лечебные мероприятия.

ТЭГ имеет ряд существенных преимуществ перед стандартными гемостазиологическими тестами. К ним относится: работа с цельной кровью, быстрота выполнения (для ускорения теста возможна активация процесса свертывания каолином либо комплексом каолина и тканевого фактора), оценка гемостаза при реальной температуре пациента, возможность выявления гиперфибринолиза.

Показания к ТЭГ

Основные показания для выполнения ТЭГ в процессе ведения пациентов с гемобластозами определяются необходимостью глобальной

оценки состояния системы гемостаза и динамики изменений под влиянием патологических или лечебных воздействий. Конкретные ситуации можно определить следующим образом:

- скрининг системы гемостаза перед оперативными вмешательствами и другими инвазивными процедурами;
- определение тактики ведения гемостаза при разнонаправленных его нарушениях;
- проведение антитромботической терапии в «узком терапевтическом коридоре» (использование гепаринов в условиях тромбоцитопении);
- оценка состояния системы гемостаза при резистентных к терапии кровотечениях, при геморрагическом синдроме многофакторного генеза;
- определение показаний к трансфузиям и оценка их эффективности при осложненном трансфузионном анамнезе и др.

Технология ТЭГ

Контроль гемостаза в процессе лечения гемобластозов, как правило, не требует получения результатов в кратчайшие сроки (в течение 5—7 мин), что актуально для ряда ситуаций при тяжелой травме, острой массивной кровопотере. Исходя из этого, оптимально исследование нативных (без стимуляции) проб из стабилизированной цитратом крови. Время от забора крови до постановки теста не должно превышать 60 мин. В отдельных случаях возможно увеличение периода ожидания до 2 ч, но результаты тогда следует трактовать с определенными оговорками.

Для наибольшей достоверности оценки терапевтических воздействий на гемостаз целесообразно соблюдать указанные в табл. 1 временные промежутки от введения препаратов до взятия проб крови.

Таблица 1. Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения средства
СЗП, криопреципитат	10—30 мин ¹
Концентрат тромбоцитов	10—30 мин ¹
Активированный фактор свертывания VII	15 мин
Концентраты фактора VIII, фактора IX	30 мин
Концентрат факторов протромбинового комплекса	60 мин
Нефракционированный гепарин ²	10 мин
Низкомолекулярный гепарин ³	3 ч

¹ Зависит от темпа трансфузии.

² При болюсном в/в введении.

³ При подкожном введении.

Для оценки эффекта гепаринов необходимо выполнение теста с гепариназой, технология которого подразумевает параллельную постановку нативной пробы и пробы с гепариназой.

Трактовка тромбоэластограмм

Ключом к расшифровке результатов ТЭГ является клеточная модель свертывания крови (рис. 2). Так, отмечено четкое соответствие основных

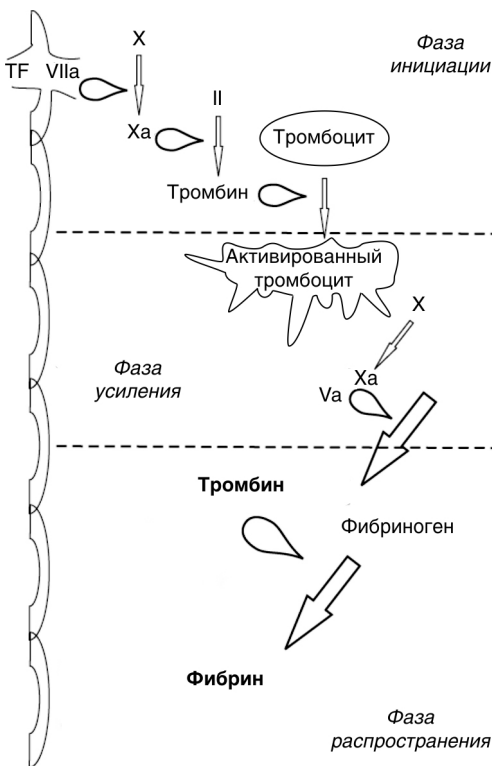


Рисунок 2. Клеточная модель (cell-base) свертывания крови. TF — тканевой фактор; II, X — факторы свертывания крови; Va, Xa, VIIa — активированные факторы свертывания. Обычные стрелки обозначают превращения, каплевидные — стимулирующее влияние. Согласно современным представлениям о гемостазе, в биохимическом процессе свертывания крови существенная роль отводится и клеткам, в первую очередь тромбоцитам, что отражено в так называемой клеточной модели свертывания крови. В этой модели процесс свертывания делится на три фазы. Как известно, в кровотоке постоянно циркулирует небольшое количество активированного фактора VII, но это не сопровождается активацией коагуляционного каскада. Для запуска процесса свертывания необходим контакт фактора VIIa с тканевым

фактором, что происходит при разрушении эндотелия сосудов. Комплекс TF—VIIa активирует фактор X, который в свою очередь в комплексе с активированным фактором V стимулирует появление небольшого количества тромбина. Эти процессы составляют фазу инициации. Задачей тромбина в этой фазе является активация тромбоцитов, и только на это в данный момент хватает его концентрации. Работа фактора X на поверхности активированных тромбоцитов отличается существенно большей производительностью (фаза усиления). Результатом служит генерация огромного количества тромбина («тромбиновый взрыв»), которого уже становится достаточно для выполнения основной функции — стимуляции главного этапа тромбообразования, то есть перехода фибриногена в фибрин (фаза пролонгации).

показателей фазам тромбообразования, описанным в клеточной модели. Интервал γ отражает инициацию тромбообразования (initiation), k — фазу усиления (amplification), а угол α — фазу распространения (propagation). Соответственно, удлинение k помимо нарушения функции коагуляционного каскада будет свидетельствовать о тяжести тромбоцитопении (в сочетании со снижением MA), а изменения угла α — об изменении функции фибриногена (также в сочетании с изменениями MA). Упомянутая максимальная амплитуда в основном зависит от функции тромбоцитов (на 80%), в меньшей степени от фибриногена. При необходимости можно выделить вклад каждого из компонентов в MA. Для этого существует относящийся к специальным методикам ТЭГ тест на активный фибриноген (functional fibrinogen). Вклад фибриногена, выявленный этим тестом, в высокой степени коррелирует с концентрацией фибриногена, определенной по Клаусу. Показатель 30-минутного лизиса характеризует активность фибринолиза. Коагуляционный индекс (CI) является расчетным показателем, производным от γ , k , α и MA. Он характеризует направленность изменений гемостаза и степень их компенсации. Диагностическое значение CI при значениях, близких к норме, невелико, в связи с чем показатель не является определяющим.

Типичные примеры нарушений гемостаза по данным ТЭГ приведены на рис. 3.

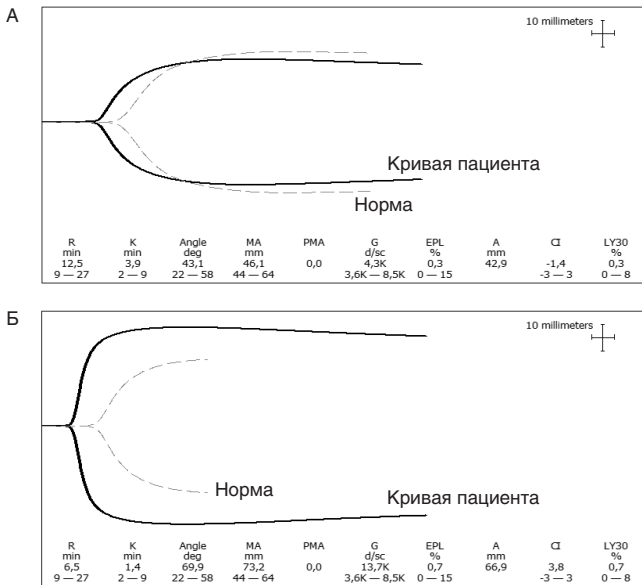


Рисунок 3. А. Нормальная ТЭГ. Б. Повышенное тромбообразование за счет и коагуляционного каскада (укорочены γ , k , угол α), и тромбоцитов (увеличена MA).

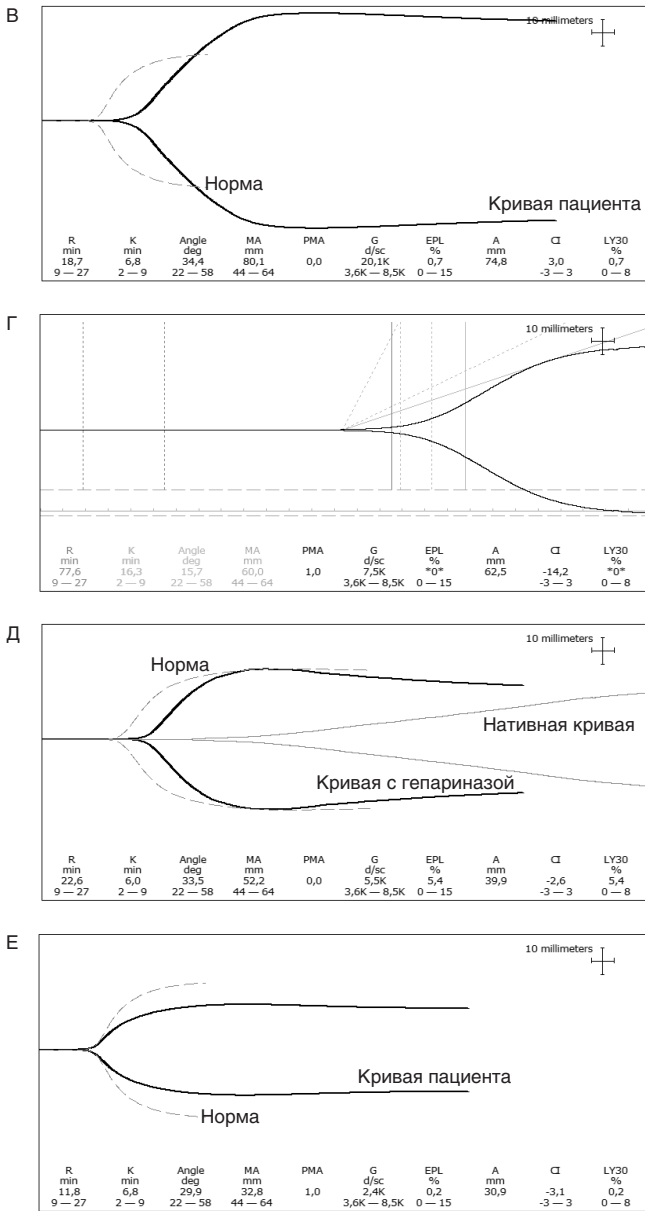


Рисунок 3 (продолжение). **В.** Повышенное тромбообразование за счет функции тромбоцитов (изолированное увеличение МА). **Г.** Гипокоагуляция, главным образом за счет г. **Д.** Гипокоагуляция за счет всех показателей. Полное устранение в тесте с гепаринойзой (эффективная терапия гепарином). **Е.** Умеренная тромбоцитопения (только снижение МА).

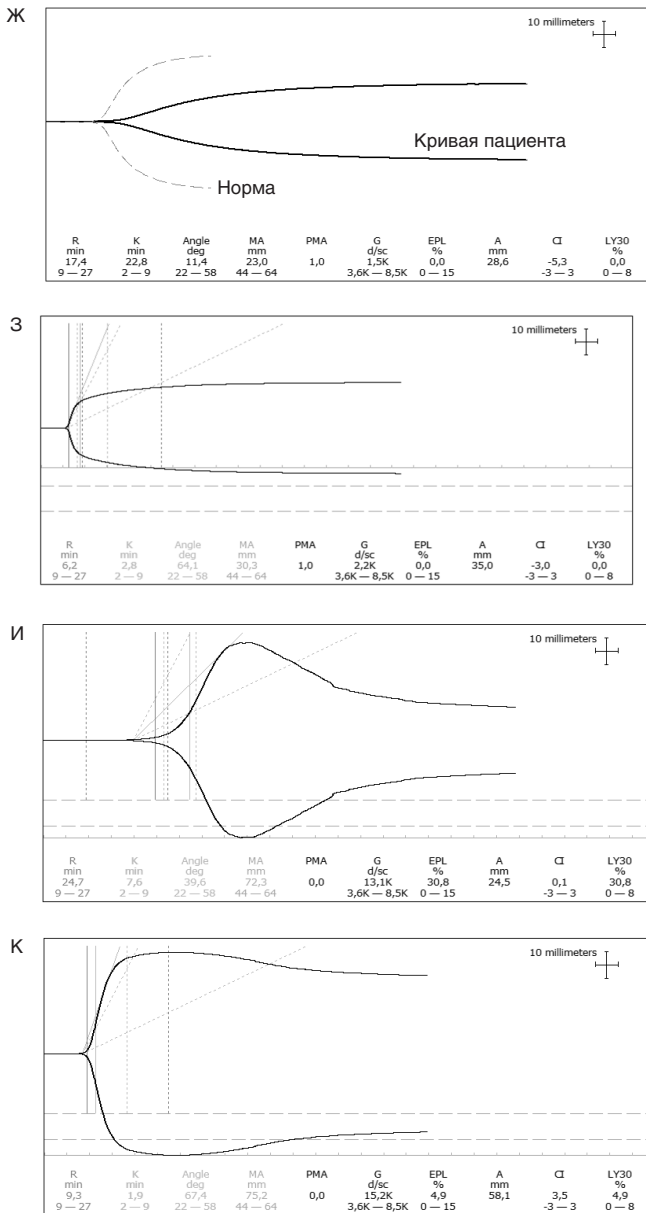


Рисунок 3 (окончание). Ж. Тяжелая тромбоцитопения (снижение МА в сочетании с удлинением к). З. Тромбоцитопения с компенсаторной гиперкоагуляцией (снижение МА в сочетании с укорочением г и к, увеличением угла α). И. Первичный гиперфибринолиз. К. Вторичный гиперфибринолиз на фоне гиперкоагуляции.

**Г. М. Галстян, Г. А. Клясова,
В. М. Городецкий**

**Острая дыхательная
недостаточность у больных
в гематологической клинике**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координаторы

Г. М. Галстян
тел. +7 (495) 612-4859
ggalst@rambler.ru

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Структура поражений легких у больных в гематологической клинике

Легочная патология и возникающая вследствие нее острая дыхательная недостаточность (ОДН) являются частыми осложнениями у больных в гематологической клинике. ОДН может возникнуть на любых этапах заболеваний системы крови: в дебюте, при проведении индукционной химиотерапии, на стадии миелотоксического агранулоцитоза и восстановления костномозгового кроветворения, во время ремиссии или поддерживающего лечения, при возникновении рецидива и т. д. ОДН является причиной перевода в реанимационное отделение каждого четвертого пациента с заболеванием системы крови [1].

Обструктивная ОДН

Обструктивная ОДН выявляется у 5—7% больных гемобластозами. Она может быть вызвана окклюзией просвета трахеи увеличенными подслизистыми лимфатическими узлами при лимфогранулематозе, обструкцией бронхов опухолевыми массами при лимфосаркоме, сдавлением бронхов перибронхиальными лимфатическими узлами или сужением просвета бронхов за счет эндобронхиальной инфильтрации опухолевыми клетками при хроническом лимфолейкозе или лимфосаркоме. При лимфогранулематозе до начала лечения в отсутствие ОДН функциональные легочные тесты почти в половине случаев обнаруживают нарушение проходимости дыхательных путей, которое проявляется во время вдоха. При этом во время компьютерной томографии умеренная или тяжелая деформация трахеи выявляется лишь у трети больных. Даже при отсутствии сужения просвета дыхательных путей опухолевыми массами окружающие трахею лимфатические узлы делают ее стенки более ригидными, что не позволяет ей расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха и замедляет тем самым скорость потока воздуха [2]. Другими причинами обструктивной ОДН у больных с гемобластозами являются воспалительный процесс мягких тканей лица и шеи (нома), обструкция трахеи и главных бронхов аспергиллезной мицетомой, закупорка гортани при кандидозном поражении надгортанника, гематома в полости ротоглотки или гортани [2].

Паренхиматозная ОДН

Паренхиматозные поражения легких являются основной причиной ОДН. Эта форма дыхательной недостаточности выявляется у 93—95% больных с гемобластозами. Причинами поражения легких при заболеваниях системы крови могут быть поражения легких как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Инфекционные поражения легких

Пневмонии различной этиологии — наиболее частые причины ОДН. В половине случаев они вызываются **бактериями** (рис. 1), при этом грамотрицательная и грамположительная флора выявляется с одинаковой частотой. Основными грамотрицательными возбудителями бактериальных пневмоний являются представители семейств Pseudomonadaceae (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.), Acinetobacter (*Acinetobacter baumannii*) и Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*), а также *Legionella pneumophila*. Среди грамположительных бактерий следует назвать *Staphylococcus aureus*.

Частота выявления микроорганизмов в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), возрастает с увеличением продолжительности пребывания больного в ОРИТ (рис. 2). Так, бактерии в лаважной жидкости выявляли у двух третей больных, находившихся в ОРИТ более 2 нед. Если при поступлении в ОРИТ *Acinetobacter baumannii* выявляли при исследовании лаважной жидкости всего в 15% случаев, то уже к концу первой недели пребывания в ОРИТ частота выявления *Acinetobacter baumannii* возросла до 50%, а у тех, кто находился в ОРИТ более 2 нед, — до 61%. Одновременно отмечен почти двукратный рост частоты выявления синегнойной палочки (с 10 до 18%). Спустя 2 нед основными возбудителями бактериальных пневмоний в ОРИТ были *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерии семейства Enterobacteriaceae. Внедрение в последние годы в клиническую практику обследования на легионеллез позволило установить, что его частота среди больных опухолевыми заболеваниями системы крови и ОДН достигает 11%.

Грибковая пневмония выявляется у 23% больных с гемобластозами и ОДН (рис. 1). Возбудителями грибковых пневмоний в гематологическом стационаре чаще являются плесневые грибы, в частности аспергиллы. Инвазивный аспергиллез легких в отделении гематологической реанимации диагностируют примерно у четверти больных с пневмониями (23,6%).



Рисунок 1. Этиология поражений легких при паренхиматозной ОДН.

Вирусы являются вторыми по частоте после бактерий возбудителями, вызывающими ОДН при заболеваниях системы крови (рис. 1). Наряду с цитомегаловирусом (ЦМВ) причиной поражения легких и развития ОДН у больных с гемобластозами может быть вирус Эпштейна—Барр. Последний, инфицируя человеческие фибробласты, стимулирует в них продукцию цитокинов, в частности основного фактора роста фибробластов и ИЛ-1 β , что приводит к пролиферации фибробластов и развитию интерстициальной пневмонии [3].

Цитомегаловирусные пневмонии у больных с гемобластозами после высокодозной химиотерапии встречаются в 4—52% случаев [4]. Среди больных, перенесших трансплантацию стволовых кровяных клеток, цитомегаловирусная пневмония выявляется у 2—36% человек [4]. К факторам риска цитомегаловирусной пневмонии после трансплантации относят трансплантацию аллогенных стволовых гемопоэтических клеток, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и наличие антител к вирусу в сыворотке перед трансплантацией. При ОДН у больных гемобластозами цитомегаловирусная пневмония диагностируется в 29% случаев.

Пневмоцистная пневмония является причиной ОДН у больных с заболеваниями системы крови в четверти случаев (рис. 1). Вариант основного заболевания рассматривается как фактор риска, поскольку определяет глубину и характер иммуносупрессии. Основной иммунный дефект, способствующий пневмоцистной инфекции, — это уменьшение числа CD4-клеток (Т-хелперов). Поражение Т-клеточного звена иммунитета свойственно лимфопролиферативным заболеваниям, и при них пневмоцистная пневмония встречается наиболее часто, но она возможна и при острых миелоидных и острых лимфобластных лейкозах, а также при множественной миеломе. До начала иммуносупрессивной терапии пневмоцистная инфекция у онкологических больных встречается редко. Обычно она возникает через месяц после начала лечения. Риск развития пневмоцистоза особенно высок в течение первых 5—6 мес после трансплантации костного мозга, а также у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» [5].

Неинфекционные поражения легких

Опухолевые поражения легких встречаются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно. По данным гистологических исследований, частота лейкоэмических поражений легких колеблется от 8 до 77%. Выделяют паренхиматозные поражения, к которым относят лейкозную инфильтрацию интерстиция, и непаренхиматозные поражения, то есть инфильтрацию бронхов, сосудов и плевры, внутрисосудистые скопления лейкозных клеток (лейкостазы). Развитие ОДН до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластных клеток в крови косвенно свидетельствует о диффузной лейкозной инфильтрации легких. На аутопсии при остром миелобластном лейкозе, когда число лейкоцитов больше $100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, лейкостазы в легких выявляются в 35% случаев. При миеломной болезни в легких нередко выявляются плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, скопле-

ние парапротеина, отложение амилоида в альвеолах и межальвеолярных перегородках, кальцификация легких, выпот в плевральных полостях. При поражении легких лимфосаркомой в легочной ткани может быть найдена клональная В-клеточная пролиферация.

Массивный клеточный цитоллиз является причиной ОДН у больных с гемобластозами в 4,4% случаев. Цитолитический синдром развивается вследствие быстрого массивного распада опухолевых клеток под действием химиотерапии. При описании этого синдрома большинство авторов уделяют основное внимание острой почечной недостаточности, гиперкалиемии и гиперурикемии. Меньше известно о поражении легких. Вследствие распада опухолевых клеток выделяется большое количество биологически активных веществ, повышающих проницаемость мембран капилляров в легочной ткани.

Ретиноидный синдром возникает при лечении третиноином (полностью транс-ретиноевая кислота, ATRA) острого промиелоцитарного лейкоза. Ретиноидный синдром регистрируется у 6% больных с гемобластозами и ОДН. Частота этого синдрома среди больных, получающих ATRA, колеблется от 13 до 68%. Он возникает спустя 2—47 дней после начала терапии ATRA. При гистологическом исследовании легких у больных, умерших от ретиноидного синдрома, выявляют внутриальвеолярные миелоидные инфильтраты, отек, экссудацию фибрина, легочный капиллярит, диффузные альвеолярные кровоизлияния [6].

В структуре причин ОДН **неинфекционные поражения легких у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** составляют 2%. К ним относят интерстициальный легочный фиброз, облитерирующий бронхолит, легочную форму веноокклюзионной болезни, альвеолярные кровоизлияния, синдром повышенной проницаемости капилляров. У больных, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, факторами риска поражений легких являются: 1) аллогенная трансплантация, при которой легочные осложнения возникают в 24% случаев; 2) реакция «трансплантат против хозяина»; 3) назначение циклоспорина и метотрексата для профилактики «вторичной болезни», при которой ОДН возникает чаще, чем у больных, у которых с этой целью удаляли из трансплантата Т-лимфоциты; 4) сниженный до трансплантации форсированный экспираторный поток за 1-ю секунду более чем на 80%.

Можно выделить пять отличительных черт паренхиматозной ОДН при заболеваниях системы крови.

1. **Полиэтиологичность.** Причинами ОДН могут быть поражения легких как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Более чем у половины больных поражения легких, приводящие к ОДН, обусловлены сразу несколькими причинами. Выделение той или иной этиологии легочной патологии нередко носит условный характер.
2. **Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.** В основе легочной патологии лежат различные патологические процессы, зачастую замаскированные внешне сходными проявлениями. С другой стороны, поражения легких, вызванные одной и той же причиной, у

больных с различной степенью и формой иммуносупрессии могут протекать по-разному.

3. **Тяжесть состояния.** Легочная патология при заболеваниях системы крови протекает тяжело. Средняя сумма баллов по шкале APACHE II у этой категории больных при ОДН равна 23, а на основании отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/F_iO_2) большинству из этих больных можно поставить диагноз острого респираторного дистресс-синдрома.
4. **Частое сочетание легочной патологии с поражениями других органов и систем.** Острая почечная недостаточность выявляется при ОДН у 42,5% больных, печеночная дисфункция — у 35%, левожелудочковая недостаточность — у 25%, нарушения сознания — у 25% [2].
5. **Скоротечность.** От первых симптомов поражения легких до возникновения ОДН, требующей искусственной вентиляции легких, проходит от нескольких часов до нескольких дней. При неблагоприятном исходе больные погибают в течение первой недели. Быстрота развития легочной патологии делает необходимым обследование больных в сжатые сроки, чтобы успеть начать эффективную этиотропную терапию.

Обследование больных с поражениями легких (рис. 2)

I. Анамнез

Жалобы больного, часто даже при выраженном поражении легких, скудные. Нередко одними из первых симптомов являются высокая лихорадка и одышка. Кашель может быть с мокротой, но чаще он сухой. При вовлечении в процесс плевры могут беспокоить боли при дыхании.

Сбор анамнеза. Легочная патология, возникшая в дебюте или при рецидиве гемобластоза, когда обнаруживаются гиперлейкоцитоз и большое число бластных клеток в периферической крови, может быть следствием поражения легких опухолевыми клетками. У больных, длительно получавших иммуносупрессивную терапию препаратами, подавляющими Т-клеточный иммунитет (циклоsporин, глюкокортикоиды, флударабин и т. д.), велик риск цитомегаловирусной и/или пневмоцистной пневмонии. При поражении легких в период миелотоксического агранулоцитоза велика вероятность бактериальной и/или грибковой пневмонии. Если изменения в легких возникают или прогрессируют несмотря на лечение антибиотиками, то следует исключить инвазию легочной ткани грибами.

Вариант заболевания системы крови позволяет отнести больного с ОДН к группе риска по тем или иным факторам. Бактериальная пневмония встречается одинаково часто среди больных с различными нозологическими формами, однако чаще всего она служит причиной ОДН у больных с острыми лейкозами. У больных с хроническим лимфолейко-

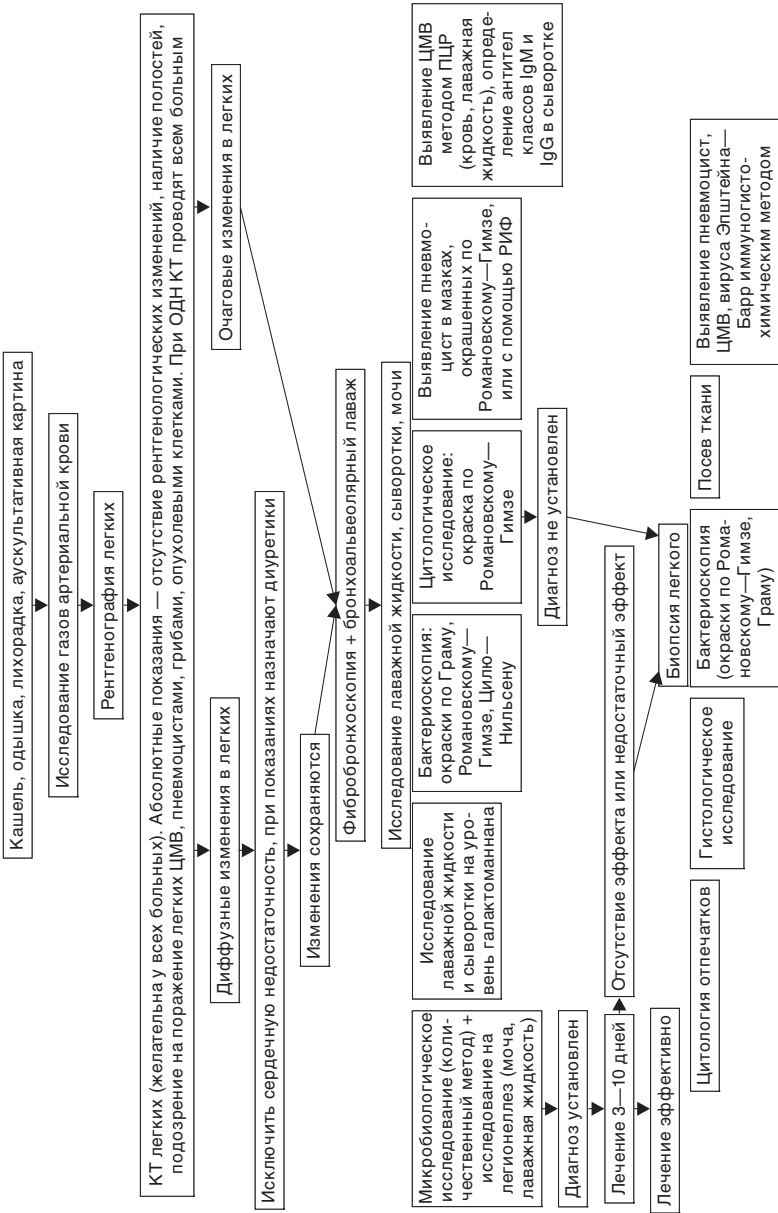


Рисунок 2. Протокол обследования больных с ОДН. КТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РИФ — реакция иммунофлюоресценции; ЦМВ — цитомегаловирус.

зом пневмоцистная пневмония встречается чаще, чем у больных с острым лейкозом, а среди больных с лимфомами преобладает вирусная пневмония, которая у них выявляется чаще, чем поражение легких опухолевыми клетками.

Возникновение легочной патологии нередко связано с предшествующим лечением.

Срок от окончания химиотерапии до развития ОДН при бактериальных пневмониях значительно меньше, чем при пневмоцистных и вирусных пневмониях.

Наличие миелотоксического агранулоцитоза является решающим фактором, влияющим на возникновение легочной патологии. У больных с агранулоцитозом бактериальные и грибковые пневмонии встречаются значительно чаще, чем вирусные и пневмоцистные пневмонии или опухолевое поражение легких.

II. Исследование газов артериальной крови

Исследование газов артериальной крови является обязательным методом обследования больного с подозрением на ОДН.

III. Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания

Исследование легочной вентиляции и резервов дыхания позволяет оценить функциональную способность легких. Большое значение исследование функции внешнего дыхания имеет в диагностике облитерирующего бронхолита, при котором на ранних стадиях выявляется уменьшение форсированного экспираторного потока, а позже — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких.

IV. Рентгенологическое исследование легких

Рентгенологическое исследование легких выполняется всем больным, как правило, в условиях палаты интенсивной терапии на портативных рентгеновских установках. Небольшая мощность излучения портативного аппарата приводит к тому, что для снимка требуется большее время экспозиции, а больные с ОДН не могут надолго задержать дыхание, поэтому высок риск артефактов, связанных с дыханием. Короткое фокусное расстояние может приводить к эффекту увеличения теней на снимках, в частности сердечной тени. При использовании портативной рентгеновской установки для повторных снимков обычно не удается воспроизвести одни и те же условия съемки, поэтому эти рентгенограммы трудно сопоставлять между собой. Несмотря на недостатки, с помощью этих снимков можно исключить экстрапульмональные причины ОДН (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс и т. д.) и провести первичную оценку состояния легочной ткани. Следует иметь в виду,

что у больных с агранулоцитозом пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани. У 18% больных с лейкопенией в первые дни развития пневмонии не обнаруживаются рентгенологические изменения в легких. Сложности в диагностике легочного поражения возникают не только при агранулоцитозе, но и при гиперлейкоцитозе. У части больных с гемобластозами, протекающими с гиперлейкоцитозом и лейкостазами, даже при развитии ОДН на рентгенограмме легких не находят изменений. Скучные рентгеногафические изменения выявляются и при грибковых, вирусных и пневмоцистных пневмониях. При сравнении рентгенологического заключения с данными аутопсии при лейкоемических повреждениях легких полное совпадение диагнозов обнаружено лишь в 3% случаев, частичное — в 60%, расхождение — в 38% случаев.

Большую помощь в расшифровке характера легочного поражения может оказать компьютерная томография, при которой чаще, чем при рентгенографии, обнаруживаются усиление и деформация легочного рисунка, выпот в плевральной полости, отек легочной ткани, перивазальные и перибронхиальные инфильтраты, утолщение и инфильтрация плевры, буллезные изменения легких (рис. 3). Желательно проводить компьютерную томографию всем больным с поражениями легких, но



Рисунок 3. Изменения, выявляемые при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) у больных с ОДН. * $P < 0,05$.

обязательно показано ее выполнение при несоответствии между клиническими проявлениями и рентгенологическими изменениями в легких, при подозрении на полостные образования, при сохраняющемся легочном поражении несмотря на проводимую терапию.

При подозрении на тромбоэмболию легочной артерии проводится компьютерная томография с в/в контрастным усилением, позволяющая выявить тромб в ветвях легочной артерии.

V. Исследование мокроты

Исследование мокроты с целью верификации этиологии легочного поражения имеет низкую диагностическую ценность из-за возможной контаминации материала микрофлорой полости рта и вследствие особенностей воспалительного процесса в условиях нейтропении.

Другой метод диагностики легочной инфекции — это исследование трахеального аспирата. Метод был предложен более 30 лет назад, однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые с помощью трахеальной аспирации результаты часто не отражают истинной причины поражения легких. С помощью исследования трахеального аспирата нельзя выявить многие внутриклеточные микроорганизмы, такие как пневмоцисты, легионеллы.

VI. Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем

Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем является следующим этапом диагностики легочной патологии (рис. 2). Сроки проведения исследования зависят от клинической ситуации.

При очаговых поражениях легких, если антибиотики не назначались и легочный процесс не имеет скоротечного характера, может быть принята попытка лечения антибиотиками по результатам микробиологического исследования либо попытка эмпирической антибактериальной терапии в течение 2—7 дней (при прогрессировании заболевания эти сроки можно сократить). При ОДН бронхоальвеолярный лаваж проводят сразу же, не теряя времени на эмпирическую антибактериальную терапию.

Процедура бронхоальвеолярного лаважя выполняется под контролем ЭКГ-мониторинга и пульс-оксиметрии. Обязательным условием во время бронхоскопии и проведения лаважя является S_aO_2 не ниже 90%. Бронхоскопия выполняется в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром, в которой вырезано боковое отверстие для бронхоскопа). Если не удается обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопия выполняется в условиях неинвазивной вентиляции легких. Для анестезии верхних дыхательных путей применяют аэрозоль 10% раствора лидокаина. При трансназальном введении бронхоскопа анестезию слизистой носа проводят аппликационно, установив в носовой ход турунду, смоченную растворами лидокаина и адреналина. У больных с тромбоци-

топений (число тромбоцитов $< 30 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$), выраженной коагулопатией и кровоточивостью бронхоскоп проводят трансорально, поскольку трансназальное введение может осложниться носовым кровотечением.

Для локальной анестезии голосовых связок используют 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи и шпор бронхов — 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не должна превышать 600 мг. Если состояние больного тяжелое и у него выражена ОДН, на время проведения бронхоскопии и лаважа он может быть переведен на ИВЛ. У больных на ИВЛ процедура выполняется под общей анестезией через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа.

При проведении бронхоскопа избегают отсасывания во избежание контаминации канала бронхоскопа. После осмотра трахеобронхиального дерева выполняют бронхоальвеолярный лаваж. Место проведения лаважа определяют по данным рентгенографии и компьютерной томографии: либо в области наибольшего поражения, либо, при диффузном поражении легких, — в средней доле правого легкого или в язычковом сегменте левого легкого.

К бронхоскопу через трехходовой краник присоединяется стерильный пластикатный мешок (как правило, мешки, используемые для забора крови, но без консерванта гемаконы). Лаваж выполняется путем введения подогретого до 37°C физиологического раствора одноразовыми шприцами — 8 порций по 20 мл. Отсасывание должно быть мягким (под давлением меньше 50–80 мм рт. ст.), чтобы избежать коллапса альвеол и нарушения отсасывания жидкости. Первую порцию лаважной жидкости отделяют от остальных, поскольку она представляет собой преимущественно бронхиальный смыв и не отражает состав альвеолярной клеточной популяции. Остальную жидкость собирают в мешок. При процедуре возвращали 40–60% объема введенной жидкости. После окончания процедуры лаважная жидкость перемешивается и направляется на исследование.

Хотя фибробронхоскопия и лаваж считаются безопасными процедурами, их проведение у больных с геморрагическим синдромом и артериальной гипоксемией требует специальной подготовки. При глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов $< 30 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$) перед процедурой производится переливание концентрата тромбоцитов ($400\text{--}500 \times 10^9$ клеток) с целью повышения числа тромбоцитов до $40\text{--}50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ или нормализации времени кровотечения. Если геморрагический синдром обусловлен нарушениями плазменного гемостаза, то подготовка к бронхоскопии осуществляется переливанием свежезамороженной плазмы (500–1000 мл), криопреципитата и факторов свертывания до достижения нормального АЧТВ и повышения уровней факторов свертывания.

Цитологическое исследование лаважа может помочь в диагностике опухолевых поражений легких у больных с миеломной болезнью, лимфосаркомой и острым миеломонобластным лейкозом. Это исследование помогает выявить также цитомегаловирусную и пневмоцистную пневмонии. Возбудители этих инфекций в ряде случаев могут быть выявлены при окраске по Романовскому—Гимзе.

Бактериологическое исследование лаважной жидкости (рис. 2)

А. Бактериоскопия

При микроскопии нативного материала для выявления бактерий и грибов проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе, для выявления грибов — окрашивание калькофлуором белым. Для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (микобактерий туберкулеза, нокардий) просматривают препараты, окрашенные по Цилю—Нильсену. Данные микроскопии должны быть получены в первые же сутки после выполнения лаважа.

Б. Посев на количественную культуру (рис. 2)

При микробиологическом исследовании с целью отличить колонизацию от инвазии микроорганизмами проводится количественный анализ лаважной жидкости. Клинически значимая инфекция возникает при наличии 10^4 КОЕ на 1 г ткани легкого или при наличии более 10^5 бактерий в 1 мл экссудата. Поскольку при лаваже происходит разведение секрета приблизительно в 100 раз, то рост 10^3 — 10^4 КОЕ/мл соответствует присутствию 10^5 — 10^6 бактерий в легочном секрете. Именно эта величина принята за диагностически значимую для бронхоальвеолярного лаважа. Однако у иммунокомпрометированных больных, большинство из которых к моменту выполнения БАЛ уже получают массивную антибактериальную терапию, даже 10^3 КОЕ/мл свидетельствует об этиологической роли инфекции в поражении легких.

Для выявления легионеллеза образец лаважной жидкости и моча больного направляются в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. В моче иммунохроматографическим методом с помощью тест-системы «Бинакс» выявляется растворимый липополисахаридный антиген *Legionella pneumophila* серогруппы 1.

В. Исследование на пневмоцистную инфекцию (рис. 2)

Наиболее доступным методом является выявление пневмоцист в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Эта окраска позволяет выявить пневмоцисты на всех стадиях их жизненного цикла: на стадии цист, прецист, трофозоитов, — а также окрашивает экссудативный материал в виде «ячеистой пены». Недостатком метода является интенсивная окраска не только микроорганизмов, но и всего мазка, на фоне которого можно не заметить *Pneumocystis carinii*.

Для выявления *Pneumocystis carinii* используется также импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. При этом в черный цвет окрашиваются полисахариды стенок цист. Цисты имеют различные очертания (в виде банана, футбольного мяча или серпа). Размеры цист колеблются от 5 до 7 мкм. Оба метода не выявляют

трофозоиты и требуют для своей постановки длительного времени. В настоящее время появились коммерческие наборы для модифицированной быстрой окраски серебром. Окраска толуидиновым синим напоминает окраску серебром, но требует значительно меньше времени. Окрашиваются только стенки цист в пурпурно-фиолетовый цвет. Окраски по Граму и реактивом Шиффа выявляют как стенки цист, так и трофозоиты. Экссудативный пенный материал, который образуют *Pneumocystis carinii*, выявляется при окраске гематоксилином и эозином и по Папаниколу. Однако все эти виды окраски низкоспецифичны и могут не выявить пневмоцисты при небольшом количестве микроорганизмов в материале. Иммунофлюоресцентные методы основаны на использовании мышиных антител к пневмоцистам. Антитела могут быть специфично направлены либо только против цист, либо против трофозоитов, цист и спорозоитов и т. д. Антитела могут быть моно- и поликлональными. Иммунофлюоресцентная окраска более чувствительна, чем окраска серебром или по Романовскому—Гимзе, что важно при малой контаминации материала пневмоцистами. В последние годы показано, что характерная для пневмоцист последовательность ДНК может быть выявлена в мокроте, лаважной жидкости и легочной ткани с помощью полимеразной цепной реакции.

Г. Исследование лаважной жидкости на наличие ЦМВ

Высококочувствительным методом является полимеразная цепная реакция, позволяющая обнаружить минимальные количества ДНК вируса. Интерпретация результатов исследования на цитомегаловирусную инфекцию представляет большие сложности, поскольку выявление ЦМВ в лаважной жидкости не всегда бывает признаком инфекции, но может быть и проявлением носительства ЦМВ. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии становится вероятным при обнаружении наряду с ДНК вируса в лаважной жидкости повышенного уровня антител к ЦМВ в сыворотке, в частности класса IgM, антигена вируса в лейкоцитах крови, а также при положительном тесте в культуре диплоидных фибробластов человека, свидетельствующем о репликации вируса. Однако в условиях глубокой иммуносупрессии серологический ответ на инфекцию может отсутствовать, цитомегаловирусная пневмония не обязательно сопровождается виремией, а для проведения теста в культуре фибробластов необходимо слишком длительный срок (не менее 3 нед).

При обнаружении вируса в лаважной жидкости врач должен решить вопрос: лечить или наблюдать больного? Некоторые авторы придерживаются следующей тактики: надо лечить все другие выявленные у больного поражения легких, и только в том случае, если это не поможет, начинать противовирусную терапию. Однако при ОДН у пациентов с заболеваниями системы крови подобная выжидательная тактика неоправданна, поскольку поражение легких протекает у них скоротечно и нет времени для поэтапного лечения выявленной патологии. В связи с этим у этой категории больных обнаружение ЦМВ в лаважной жидкости

должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и служить показанием для начала противовирусной терапии. У больных с поражением легких без ОДН (за исключением пациентов после трансплантации костного мозга, которые также относятся к группе высокого риска) может быть предпринята попытка лечения других причин легочной патологии и лишь при неэффективности последней — назначение противовирусной терапии. При таком подходе гипердиагностика цитомегаловирусной инфекции хоть и возможна, но оправдана терапевтической целесообразностью.

VII. Биопсия легкого

Если проведенное исследование не выявило причины легочного поражения, диагноз может быть поставлен с помощью биопсии легкого (рис. 2). Результаты, полученные при биопсии, можно разделить на специфические, по которым устанавливается причина поражения легких, и неспецифические — изменения, отражающие различные стадии острого повреждения легких, по которым нельзя установить этиологию легочного повреждения: воспалительные изменения, фиброз, гиалиноз, хроническая пневмония и т. д. Может быть выполнена трансbronхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого. Трансbronхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть выполнена трансbronхиальная биопсия, невелико из-за высокой частоты осложнений, возникающих при выполнении биопсии, наиболее серьезными из которых являются пневмоторакс и кровотечение. Поэтому трансbronхиальная биопсия противопоказана больным с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом, легочной гипертензией, уреимией, глубокой анемией и больным, находящимся на ИВЛ. Точность диагностики при трансbronхиальной биопсии составляет лишь 26%. Поэтому трансbronхиальная биопсия выполнима у ограниченного круга больных, ее отрицательный результат не позволяет полностью исключить причину поражения легких.

Открытую биопсию легкого называют золотым стандартом диагностики легочной патологии. В последние годы в качестве альтернативы открытой биопсии применяется торакоскопическая биопсия легкого. Эта процедура значительно менее травматична, чем открытая биопсия, и в то же время позволяет получить ткань легкого под визуальным контролем. Торакоскопическую биопсию невозможно выполнить при массивном спаечном процессе в плевральной полости, ее проведению мешает выраженная эмфизема. Для выполнения торакоскопической биопсии биоптируемые участки должны быть доступны.

Проведение биопсии легкого позволяет получить дополнительную информацию об этиологии легочной патологии в 73% случаев. Среди патологии, дополнительно выявляемой при биопсиях, — вирусные, пневмоцистные, грибковые пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, опухолевые поражения легких.

После биопсии легкого модификация терапии производится у 7—77% больных с гемобластозами, однако улучшение состояния в результате этого изменения лечения отмечалось лишь у 18—39% больных.

Таким образом, биопсия легкого может решить диагностические проблемы лишь при соблюдении ряда условий. Биопсия должна проводиться после выполнения всего комплекса менее инвазивных методов обследования, включая бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем, и попыток эмпирической терапии предполагаемой причины поражения легких. Эмпирическая терапия не может быть длительной, а биопсия легкого не должна рассматриваться как крайняя мера, выполняемая лишь при ухудшении состояния пациента. Ее необходимо проводить до развития ОДН. Исследование полученного гистологического материала должно включать в себя поиск всех вероятных возбудителей.

Интерпретация результатов

1. Бактериальная пневмония диагностируется при выявлении в количественном посеве лаважной жидкости роста микроорганизмов 10^3 КОЕ/мл или выше. Выявление 10^1 — 10^2 КОЕ/мл недостаточно для подтверждения бактериального характера легочного поражения, однако рост в любом количестве высокопатогенных грамположительных (*Staphylococcus aureus*) или грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) должен учитываться при назначении антибактериальных препаратов.

Исследование мочи иммунохроматографическим методом позволяет выявить растворимый антиген *Legionella pneumophila*, но только серогруппы 1. Ответ может быть получен уже в течение первых суток. Положительный результат является показанием к целенаправленной антибактериальной терапии легионеллеза (фторхинолоны III и IV поколений, или «респираторные» фторхинолоны, макролиды). В то же время отрицательный результат исследования мочи не исключает легионеллеза, поскольку заболевание может быть вызвано другими серотипами возбудителя. Окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз легионеллеза можно только с помощью бактериологического метода (выделения легионелл на селективном буферном угольно-дрожжевом агаре), при котором для получения результата требуется не менее 5—7 дней.

2. Аспергиллез подтверждается выявлением в лаважной жидкости мицелия грибов (при микроскопии) и повышенного уровня галактоманнана (выше 1). В то же время повышение уровня галактоманнана в лаважной жидкости, даже весьма значительное (в ряде случаев до 6—7), может быть ложным. Диагноз аспергиллеза становится более достоверным при соответствующей рентгенологической картине, одновременном выявлении повышенного (выше 0,5) уровня галактоманнана в крови, выявлении мицелия грибов при микроскопии лаважной жидкости и получении роста аспергилл при бактериологическом исследовании.

3. Туберкулез легких может быть диагностирован при выявлении микобактерий в лаважной жидкости при окраске ее по Цилю—Нильсену. При выявлении ДНК микобактерий методом полимеразной цепной реакции диагноз туберкулеза представляется более вероятным, если имеется соответствующая клиническая и рентгенологическая картина и отсутствует эффект от терапии антибиотиками широкого спектра действия.
4. Пневмоцистная пневмония диагностируется при выявлении в лаважной жидкости или биоптате легкого пневмоцист одним из следующих методов: реакция иммунофлюоресценции; окраска по Романовскому—Гимзе, толуидиновым синим, гематоксилином и эозином или по Папаниколау, импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Обнаружение или отсутствие антипневмоцистных антител в сыворотке не является критерием диагноза.
5. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии представляется достоверным в следующих случаях: а) при наличии клинической картины интерстициальной пневмонии, развившейся у больных, входящих в группу риска (пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга, длительно получавшие иммуносупрессивную терапию, больные с лимфопролиферативными заболеваниями и т. д.); б) при выявлении высокого титра антител к ЦМВ, относящихся к иммуноглобулинам класса М; в) при выявлении в лаважной жидкости или легочном биоптате ЦМВ; г) при положительном тесте в культуре диплоидных фибробластов человека. В сомнительных случаях, когда в биологическом материале обнаруживается только ДНК или антиген вируса, приняты решения о начале противовирусной терапии должно исходить из конкретной клинической ситуации. Выявление ЦМВ в лаважной жидкости, биоптате легкого у больных с ОДН, перенесших трансплантацию костного мозга, должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и являться показанием к началу противовирусной терапии. В остальных группах больных может быть предпринята попытка лечения других причин легочного поражения и лишь при неэффективности такого лечения может быть назначена противовирусная терапия.
6. Выявление опухолевых клеток в лаважной жидкости свидетельствует о поражении легких гемобластомом, при условии, что эти клетки отсутствуют в периферической крови. При одновременном выявлении опухолевых клеток в периферической крови диагноз носит вероятностный характер, поскольку возможно попадание их в лаважную жидкость из крови. Поражение легких гемобластомомом может быть подтверждено исследованием биоптата легкого.
7. При неинфекционных поражениях легких (интерстициальном легочном фиброзе, облитерирующем бронхиолите, легочных формах реакции «трансплантат против хозяина» и т. д.) для подтверждения диагноза требуются биопсия легкого и гистологическое исследование.

Лечение острых паренхиматозных повреждений легких

Лечение ОДН заключается в решении двух тесно взаимосвязанных задач: эрадикации повреждающего фактора и компенсации ОДН. Первая задача решается с помощью назначения этиотропной терапии, вторая — с помощью оксигенотерапии или респираторной поддержки.

Антибактериальная терапия пневмоний основывается на выявленной этиологии и чувствительности возбудителя к антибиотикам. При развитии **ретиноидного синдрома** назначают дексаметазон по схеме лечения ретиноидного синдрома. **Специфические опухолевые поражения легких у больных с гемобластозами** являются показанием к незамедлительному началу противоопухолевой терапии. При ОДН, вызванной **цитолитическим синдромом**, продолжают начатую ранее химиотерапию и одновременно принимают меры для профилактики других осложнений, вызываемых цитолизом (гиперурикемии, острой почечной недостаточности и т. д.): водная нагрузка, подщелачивание, назначение аллопуринола, проведение плазмафереза, цитафереза. Разрешение легочной патологии наблюдается, как правило, одновременно со снижением количества лейкоцитов крови и развитием миелотоксического агранулоцитоза. При интерстициальном легочном фиброзе и облитерирующем бронхиолите назначают глюкокортикоиды, усиливают иммуносупрессивную терапию, если данное осложнение возникло при обострении реакции «трансплантат против хозяина».

Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности

Стратегическим принципом терапии ОДН при заболеваниях системы крови является этапность лечения: оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Лечение ОДН целесообразно начинать с оксигенотерапии с помощью носовых катетеров либо маски. При неэффективности оксигенотерапии начинают респираторную поддержку с помощью респиратора для неинвазивной вентиляции легких и лишь в случае неэффективности последней осуществляют перевод больных на ИВЛ.

Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Неинвазивную вентиляцию легких необходимо рассматривать как первый этап респираторной поддержки при ОДН у больных с заболеваниями системы крови. Показанием к неинвазивной вентиляции является гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции дыхательной смеси с $F_{I}O_2$ более 50%. По сравнению с оксигенотерапией, проводимой с помощью маски Вентури, неинвазивная вентиляция — более эффективный метод респираторной поддержки. Этот метод обеспечивает рекрутирование невентилируемых альвеол и раздувание зон микроателектазов, в результате чего улучшаются вентиляционно-перфузи-

онные отношения, повышается легочный комплайнс, уменьшается работа дыхательных мышц.

При использовании у больных с гемобластозами и ОДН неинвазивной вентиляции легких удается избежать интубации трахеи в 41% случаев. Именно с использованием неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических больных, достигнутые в последние годы [7].

К побочным эффектам неинвазивной вентиляции легких относятся мацерация кожи, гематомы на переносице, а при тромбоцитопении — также носовые кровотечения и геморрагический стоматит. Основными причинами неэффективности неинвазивной вентиляции у этих больных являются нарастание тяжести ОДН и нарушения сознания различного генеза (вследствие энцефалита, нейролейкемии, кровоизлияния в мозг).

Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Выбор способа присоединения респиратора к дыхательным путям

ИВЛ была и остается основным методом лечения тяжелой ОДН при заболеваниях системы крови. Проведение ИВЛ позволяет не только компенсировать ОДН у большинства больных, но и выполнять ряд лечебных и диагностических процедур (проведение химиотерапии, бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем, биопсии легкого и т. д.).

Первым шагом при проведении ИВЛ является присоединение респиратора к дыхательным путям пациента, то есть обеспечение эндотрахеального доступа. Основные проблемы, возникающие при этом у пациентов с заболеваниями системы крови, связаны с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие геморрагического синдрома, воспалительных изменений и отека мягких тканей или сдавления дыхательных путей опухолевым конгломератом. В этой связи следует подчеркнуть важность выбора рациональной тактики при заведомо сложной интубации. При показаниях к экстренному переводу этих больных на ИВЛ выполняется оротрахеальная интубация. При невозможности по каким-либо причинам выполнить прямую ларингоскопию проводится интубация по фибробронхоскопу под местной анестезией при сохраненном сознании. При интубации этих больных в условиях общей анестезии с миорелаксацией велика опасность того, что не удастся добиться адекватной вентиляции с помощью маски и провести прямую ларингоскопию. При невозможности выполнить прямую ларингоскопию либо интубацию по фибробронхоскопу может быть произведена трахеостомия под местной анестезией.

После интубации трахеи лишь у 15% больных не обнаруживается повреждений в дыхательных путях. Геморрагический трахеобронхит, кровоизлияния в слизистую и мягкие ткани трахеи и бронхов являются наиболее частыми клиническими и морфологическими формами поражения трахеобронхиального дерева: кровоизлияния в слизистую трахеи

и бронхов встречаются у 67% больных. Тяжесть геморрагического трахеобронхита определяется не столько общим геморрагическим синдромом, сколько выраженностью местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. В этих условиях оптимальным способом присоединения респиратора к дыхательным путям больного является ранняя трахеостомия, выполняемая в течение первых трех суток после перевода больного на ИВЛ.

Трахеостомия — оптимальный метод обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ. По сравнению с трансларингальной интубацией она лучше переносится больными, позволяет уменьшить сопротивление дыхательных путей и объем мертвого пространства, облегчить туалет дыхательных путей, избежать травмы голосовых связок.

Обязательное условие респираторной терапии ОДН, особенно при наличии геморрагического синдрома, — ежедневные санационные бронхоскопии.

Прогноз при ОДН у больных с заболеваниями системы крови зависит от характера поражения легких и выраженности нарушения их функции. Общая выживаемость больных с ОДН в палате интенсивной терапии составляет 51%, но она существенно различается в зависимости от выраженности ОДН и вида респираторной поддержки. Выживаемость больных, которым проводилась только оксигенотерапия, была 82%. Относительно высокая выживаемость (41%) достигнута среди больных, которым проводилась эффективная респираторная поддержка с помощью неинвазивной вентиляции легких. В то же время, несмотря на применение современных респираторов, пока не удалось добиться увеличения выживаемости больных, которым проводилась искусственная вентиляция легких (в настоящее время этот показатель не превышает 15%) [8, 9].

Помимо тяжести поражения легких неблагоприятными прогностическими факторами при ОДН у больных с гемобластозами являются: а) длительно сохраняющаяся нейтропения; б) поражение нескольких органов и систем; в) резистентность опухолевого заболевания системы крови к химиотерапии; г) сочетание ОДН с септическим шоком, острой почечной недостаточностью [9]. Исход лечения ОДН во многом зависит от специфичности лечения. При эмпирической терапии он будет хуже, чем при этиотропной, а выживаемость больных даже при одинаковых режимах ИВЛ будет отличаться при различных поражениях легких — бактериальных, вирусных и т. д. У пациентов с заболеваниями системы крови смертность при ОДН установленной этиологии почти в два раза ниже, чем при ОДН невыясненной этиологии [10].

При интерстициальном легочном фиброзе и опухолевых поражениях легких прогноз неблагоприятный, но он значительно лучше при пневмониях, ретиноидном и цитолитическом синдромах. Улучшить результаты интенсивной терапии позволяют точная диагностика поражений легких, переход от эмпирической к этиотропной терапии, перевод больного в палату интенсивной терапии, мониторинг сердечной, почечной и дыхательной функций, их коррекция и протезирование.

Литература

1. Городецкий ВМ, Шулутко ЕМ, Галстян ГМ. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. Гематология и трансфузиология 2001; № 3:59–64.
2. Vander NJ, Sorhage F, Bach AM et al. Abnormal Flow Volume Loops in Patients with intrathoracic Hodgkin's disease. Chest 2000; 117:1256–1261.
3. Adachi H, Saito I, Horiuchi M et al. Infection of human lung fibroblasts with Epstein-Barr virus causes increased IL-1 beta and bFGF production. Exp Lung Res 2001; 27:157–171.
4. Tamm M, Traenkle P, Grilli B et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. Chest 2001; 119:838–843.
5. Lyytikainen O, Ruutu T, Volin L et al. Late onset of Pneumocystis carinii pneumonia following allogeneic Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1996; 17:1057–1059.
6. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. Blood 2000; 95:90–95.
7. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med 2001; 29:519–525.
8. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. Intensive Care Med 2002; 28:1294–1300.
9. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med 2003; 31: 104–112.
10. Gruson D, Hilbert G, Bebear C et al. Early infection complications after bone marrow transplantation requiring ICU admission. Hematol Cell Ther 1998; 40: 269–274.

Г. М. Галстян

**Протокол выполнения
плевральной пункции**

Руководитель протокола

Г. М. Галстян
тел. +7 (495) 612-4859
ggalst@rambler.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Определения

Плевральный выпот определяется как ненормальное скопление жидкости в плевральной полости. В норме плевральная полость содержит 15—20 мл серозной жидкости, которая «смазывает» париетальный и висцеральный листки плевры, обеспечивает скольжение плевральных листов при дыхании. Скопление более 25 мл этой жидкости в плевральной полости определяется как плевральный выпот. Фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости является функцией париетальной плевры. В нормальных физиологических условиях висцеральная плевра в фильтрации плевральной жидкости не участвует.

Плевральный выпот не является самостоятельным заболеванием. Плевральный выпот — это синдром, который может быть проявлением различных заболеваний. Плевральный выпот может быть транссудатом и экссудатом, односторонним и двусторонним. В случае односторонней локализации транссудата жидкость чаще накапливается в правой плевральной полости, что обусловлено ее анатомическими особенностями. Для транссудата (гидроторакса) более характерен двусторонний выпот. Плевральный выпот, ассоциированный с пневмонией, называется парапневмоническим. Парапневмонический выпот может быть простым и осложненным. Плевральный выпот со склонностью к адгезии и образованию спаек — осумкованный плевральный выпот. В зависимости от примеси эритроцитов в выпоте различают геморрагический выпот и гемоторакс (кровь в плевральной полости). Инфицированный плевральный выпот с гноем называется эмпиемой или пиотораксом.

Классификация плевральных выпотов (табл. 1)

Таблица 1. Классификация плевральных выпотов

По этиологии	По характеру выпота		По течению	По распространенности и локализации	
Инфекционные Неинфекционные	Транссудат Экссудат	Фибринозный Серозно-фибринозный Серозный Гнойный Гнилостный Геморрагический Эозинофильный Холестериновый Хилезный	Острый Подострый Хронический	Диффузный Осумкованный	Верхушечный Паракостальный Костадиафрагмальный Базальный Парамедиастинальный Междолевой

Причины плевральных выпотов

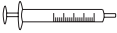
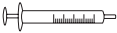
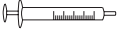
К развитию плевральных выпотов приводят самые разные причины. Однако в 90% случаев плевральный выпот обусловлен пятью основными причинами:

- Застойная сердечная недостаточность (36%).
- Пневмония (22%).
- Опухоль (14%).
- ТЭЛА (11%).
- Вирусная инфекция (7%).

Диагностика плеврального выпота

- Рентгенография: чувствительность 67%, специфичность 70%. При выпоте объемом около 1 л затемнение достигает IV ребра.
- Компьютерная томография позволяет выявить жидкость во всех случаях.
- УЗИ выявляет даже 5 мл выпота. Пункция под контролем УЗИ результативна в 97% случаев. Важна пункция под контролем УЗИ, а не разметка точки для пункции! УЗИ повысило точность пункции на 26% и в 10% предупреждает случайные пункции органов.

Таблица 2. Алгоритм исследования плеврального выпота

	Объем	Материал	Куда	Что смотреть
	5 мл	Выпот	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Подсчет лейкоцитов на счетчике pH Общий белок Холестерин Амилаза ЛДГ Триглицериды Лактат Глюкоза
	5 мл	Выпот	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Окраска по Граму Окраска по Цилю—Нильсену Посев
	5 мл	Выпот	Клиническая лаборатория цитологии ГНЦ	Концентрация белка Проба Ривальты Формула (содержание нейтрофилов, лимфоцитов, выявление бластных клеток)

Техника выполнения плевральной пункции

Плевральная пункция проводится после выполнения рентгенологического исследования и, желательнее, УЗИ с разметкой точки пункции.

Кожу в зоне прокола предварительно обрабатывают спиртом и йодом. Иглу проводят к плевре по верхнему краю нижележащего ребра во избежание повреждения нервно-сосудистого пучка, который расположен в бороздке, проходящей по нижнему краю ребра. Прокол париетальной плевры ощущается как провал в пустоту. Для того чтобы игла не прошла на большую глубину и случайно не поранила легкое, ее продвижение ограничивается накладыванием указательного пальца на определенном расстоянии от ее конца.

После получения выпота его набирают в шприцы и направляют на исследования. Регистрируют общий объем удаленного плеврального выпота. Через 2—4 ч выполняют контрольную рентгенограмму.

Нормальный состав плевральной жидкости

Удельный вес: 1008—1015.

Цвет: соломенно-желтый.

Прозрачность: полная.

Жидкость невязкая, без запаха.

Клеточный состав:

- общее количество эритроцитов 2000—5000 в 1 мм³ (3—5 в п/з);
- общее количество лейкоцитов 800—900 в 1 мм³ (8—10 в п/з);
- нейтрофилы до 10%;
- эозинофилы до 1%;
- базофилы до 1%;
- лимфоциты до 23%;
- мезотелий до 1%;
- плазматические клетки до 5%.

Белок: 5—25 г/л.

ЛДГ: до 200 ед/л.

Глюкоза: 2,1—2,2 ммоль/л (до 49 мг/%).

pH 7,2.

Интерпретация результатов

Уровень **глюкозы** < 3,3 ммоль/л наблюдается при плевральных экссудатах, эмпиеме, ревматических заболеваниях, СКВ, туберкулезе, злокачественных опухолях, разрывах пищевода.

Снижение **pH** плевральной жидкости < 7,2 при нормальном pH крови наблюдается при тех же заболеваниях, что и низкий уровень глюкозы в плевральной жидкости: pH < 7,2 свидетельствует о накоплении ионов водорода, поскольку нормальный уровень pH (около 7,6) связан с накоп-

лением бикарбонатов в плевральной полости. Основное значение изменения плеврального рН состоит в выявлении инфекционного воспаления плевры.

Амилаза плевральной жидкости считается повышенной, если она превышает верхний предел нормы для амилазы сыворотки или соотношение амилазы плевральной жидкости к амилазе сыворотки превышает 1,0. Причинами служат острый панкреатит, образование псевдокист в поджелудочной железе, разрывы пищевода, аденокарцинома плевры.

Лимфоцитоз в плевральном выпоте наблюдается при туберкулезе, злокачественных поражениях (лимфома), саркоидозе, ревматических заболеваниях, хилотораксе.

Эозинофильный плевральный выпот — это $\geq 10\%$ эозинофилов в плевральной жидкости. Эозинофилия плевральной жидкости мало используется в дифференциальной диагностике плевральных выпотов. Доброкачественная этиология включает парапневмонический выпот, туберкулез, лекарственный плеврит, асбестоз, инфаркт легкого и паразитарные заболевания. Часто причиной служат попадание воздуха или крови в плевральную полость, злокачественные заболевания.

Проба Ривальты используется для ориентировочного отличия экссудатов от трансудатов. Она основана на появлении помутнения при добавлении в раствор уксусной кислоты капли экссудата с относительно высокой концентрацией белка. В цилиндр емкостью 100 мл наливают дистиллированную воду и подкисляют ее 2—3 каплями ледяной уксусной кислоты. Затем в цилиндр добавляют по каплям исследуемую жидкость. Если при этом появляется своеобразное помутнение раствора в виде белого облачка, опускающегося на дно цилиндра, говорят о положительной пробе, характерной для экссудата. Если падающие капли быстро и бесследно растворяются, пробу расценивают как отрицательную (трансудат).

Критерии Ричарда Лайта: чувствительность определения экссудата 98,4%:

- 1) отношение содержания белка в плевральной жидкости к его содержанию в сыворотке превышает 0,5;
- 2) отношение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной жидкости к ее активности в сыворотке превышает 0,6;
- 3) активность ЛДГ в плевральной жидкости превышает $2/3$ ее максимальной нормальной активности в сыворотке.

Критерии Хеффнера: чувствительность такая же, как и у критериев Ричарда Лайта, однако при этом нет необходимости исследовать кровь больного — белок в плевральном выпоте > 29 г/л, ЛДГ в плевральном выпоте $> 0,45$ от нормы.

Алгоритм диагностики хилоторакса

Истинный хилезный выпот возникает в результате разрыва грудного протока или его ветвей. Хилоторакс следует отличать от псевдохилото-

ракса, или «холестеринового плеврита», который возникает в результате скопления кристаллов холестерина в длительно существующем плевральном выпоте. Основными причинами псевдохилоторакса являются туберкулез и ревматоидный артрит. Хилоторакс и псевдохилоторакс диагностируются по анализу липидов в плевральной жидкости (рис. 1, табл. 3).

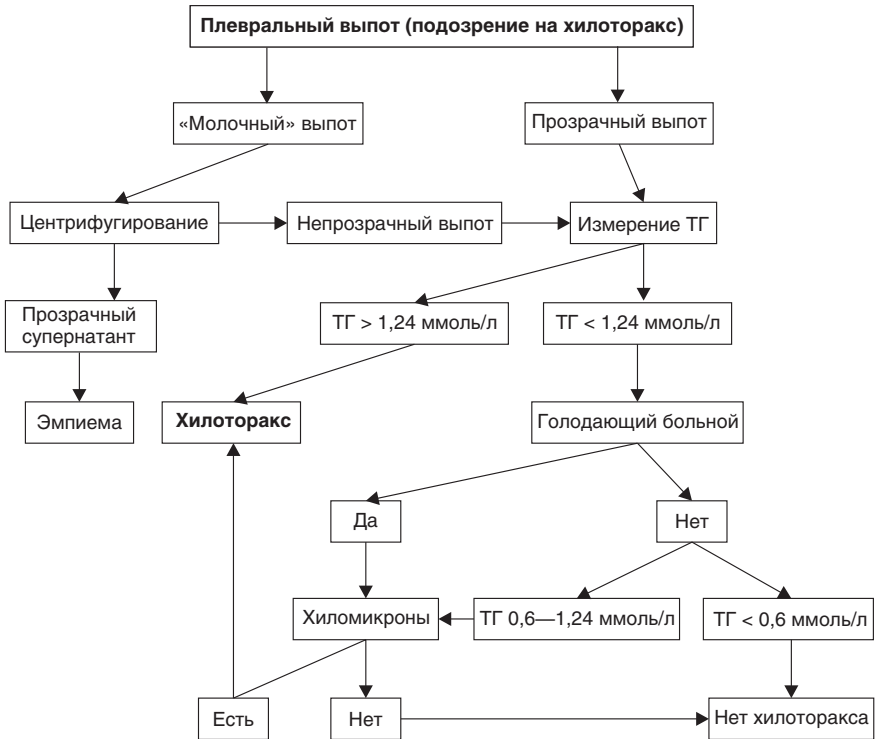


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хилоторакса. ТГ — триглицериды.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика хилоторакса и псевдохилоторакса

Показатель	Псевдохилоторакс	Хилоторакс
Триглицериды	< 0,56 ммоль/л (50 мг/дл)	> 1,24 ммоль/л (110 мг/дл)
Холестерин	> 5,18 ммоль/л (200 мг/дл)	< 5,18 ммоль/л (200 мг/дл)

Г. М. Галстян

**Протокол выполнения
люмбальной пункции**

Руководитель протокола

Г. М. Галстян
тел. +7 (495) 612-4859
ggalst@rambler.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Показания к ЛП

- Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).
- Подозрение на нейрорлейкемию.
- Внезапные нарушения сознания.
- Лечение нейрорлейкемии по протоколу.
- Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние. ЛП должна быть выполнена, даже если данные КТ отрицательные [1].

Противопоказания к ЛП

- Внутрочерепная гипертензия (опасность дислокации, или вклинения, мозга). Исключение составляют случаи, когда ЛП выполняется с целью уменьшения внутрочерепной гипертензии. Для исключения внутрочерепной гипертензии необходима КТ. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутрочерепной гипертензии, так как для его развития необходимо не менее 48 ч [1].
- Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения ЛП.
- Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (табл. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к ЛП при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками [2]

Препарат	Рекомендации
Варфарин	Прекращение приема препарата за 4–5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1,0–1,2). Для ускорения нормализации МНО можно добавлять переливания СЗП (10–15 мл/кг), фитоменадион (10–20 мг/сут), Протромплекс 600 (согласно расчету по формуле ¹ 1500–3000 МЕ)
Низкомолекулярные гепарины	При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до ЛП, при лечебных дозах — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 ед, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина
Нефракционированный гепарин внутривенно	Прекратить введение за 4 ч до ЛП, подтвердить нормальным АЧТВ. Возобновление гепаринотерапии — через 1 ч после ЛП
Дезагреганты	Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВС. Клопидогрель (Плавикс) и тиклопидин (Тиклид) должны быть отменены за 7 и 14 сут до ЛП соответственно
Тромболитики/фибринолитики	Нет данных о безопасном интервале. Нужно следить за уровнем фибриногена

¹ Доза (МЕ) = (ПК_{целевой} – ПК_{исходный}) × Масса тела (кг), где ПК — протромбин по Квику, %.

- Гемофилия А или В: для проведения ЛП достаточно повысить уровень дефицитного фактора $\geq 40\%$ [3].
- Тромбоцитопения: противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ [4].
- Болезнь фон Виллебранда: ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда $> 50\%$ [5].

ЛП не выполняется на дежурстве, в ночное время! Ее диагностическая ценность в условиях, когда нельзя полноценно исследовать СМЖ, мала.

ЛП проводят только после нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), особенно в диагностических случаях. КТ выполняется с целью выявить изменения в головном мозге, внутричерепную гипертензию (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации (вклинения) мозга во время ЛП.

Обработка кожи перед ЛП

Для обработки кожи можно использовать раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии.

Если используются растворы, содержащие йод, перед введением анестетиков необходимо дополнительно протереть поле стерильной салфеткой, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения ЛП

Пункция выполняется между позвонками L3 и L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей.

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, который содержит конский хвост, плавающий в СМЖ.

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% случаев помогает ультразвуковой контроль.

Местная анестезия

Применяется для анестезии кожи и нижележащих тканей. Можно использовать до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Поршень шприца постоянно подтягивают, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение ЛП

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой. Помощник должен удерживать больного в этом положении (рис. 1).

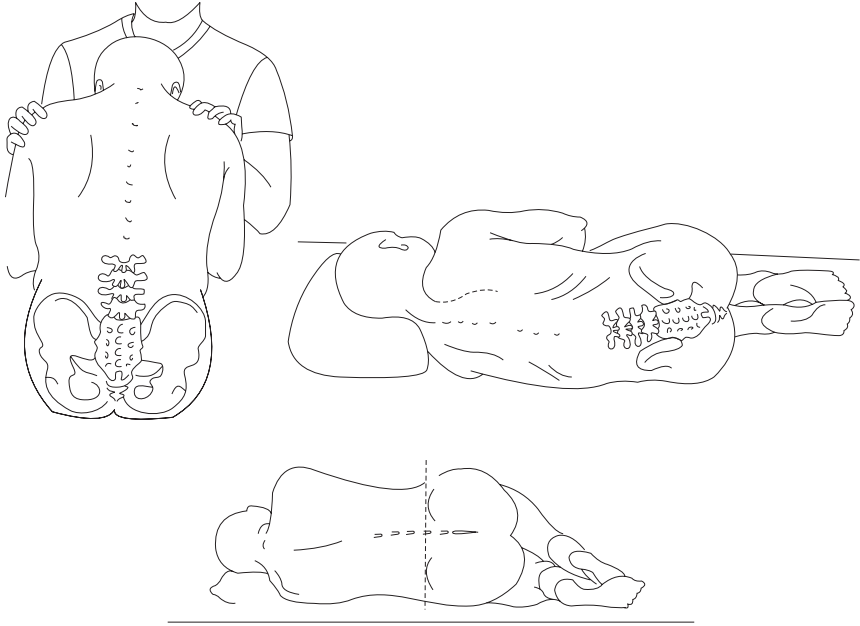


Рисунок 1. Укладка пациента для выполнения люмбальной пункции.

Поскольку сама игла для ЛП (Spinocan 22G) тонкая и при прохождении через кожу, межостистую связку и желтую связку может изгибаться, в качестве интродьюсера используют короткую иглу размером 18G с розовым павильоном. После обезболивания области пункции прокалывают кожу иглой 18G. Игла проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под углом не более 150° , в соответствии с наклоном остистых отростков, на глубину не более 2—3 см (кожа, межостистая связка). Затем в нее вставляют иглу для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном и продвигают ее в том же направлении. Сопротивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку (рис. 2). Мандрен сохраняют в стерильном виде!

Истечение СМЖ из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении СМЖ по тонкой

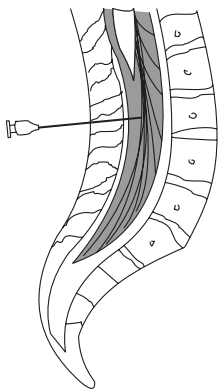


Рисунок 2. Положение иглы при люмбальной пункции.

игле 22G он может самостоятельно не поступать, в этих случаях верифицировать положение иглы и получить СМЖ можно с помощью осторожной активной аспирации небольшим шприцем (2 мл). С помощью аспирации набирают четыре шприца по 2 мл. Всего получают 8 мл СМЖ.

После завершения ЛП и получения материала для исследования **вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном.** Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после ЛП.

На обследование направляют кровь и СМЖ (табл. 2).

Лечение и профилактика нейролейкемии

Лечение и профилактика нейролейкемии заключаются в интратекальном введении метотрексата, цитарабина, глюкокортикостероидных гормонов [6].

Препараты вводят разными шприцами. Для разведения используют дистиллированную воду. Для интратекального введения годятся лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты, в частности бензиловый спирт.

Метотрексат вводится в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна составлять $1,5 \text{ мг/мл}$, то есть объем раствора должен быть 10 мл.

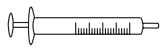

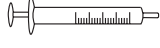
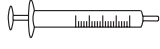
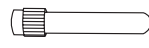

Доза цитарабина — 20 мг/м^2 , объем раствора должен быть 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг (3 мл) [5].

Нейротоксичность метотрексата проявляется одним из трех синдромов [6]:

- **Острый химический арахноидит:** сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в СМЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается 12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения дексаметазона. Выраженность указанных симптомов может быть уменьшена в буду-

Таблица 2. Направление биологического материала на исследования

	Объем	Материал	Куда	Что смотреть
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Подсчет лейкоцитов на счетчике Лактат Глюкоза
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Окраска по Граму Окраска по Цилю—Нильсену Посев Галактоманнан Глюкуронооксиломаннан
 Эппендорф 2 мл	2 мл	СМЖ	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	ПЦР ЦМВ ПЦР ВЭБ ПЦР ВПГ 1, 2, 6 (при положительной качественной — количественная ПЦР)
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Клиническая лаборатория цитологии ГНЦ	Концентрация белка Цитоз в камере Фукса—Розенталя Формула (содержание нейтрофилов, лимфоцитов, выявление бластных клеток)
 Шприц 2мл	2 мл	Артериальная кровь	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Глюкоза Лактат
 Пробирка сухая или с активатором свертывания	5 мл	Кровь	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Галактоманнан
 Пробирка сухая или с активатором свертывания	5 мл	Кровь	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	Антитела (IgM и IgG) к ВПГ 1, 2, 6, ЦМВ, ЭБВ
 Пробирка с ЭДТА	5 мл	Кровь	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	ПЦР ЦМВ ПЦР ВЭБ ПЦР ВПГ 1, 2, 6 (при положительной качественной — количественная ПЦР)

щем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.

- **Подострый химический арахноидит** наблюдается у 10% больных после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов, судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к смерти.
- **Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия** возникает спустя месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата. Системная адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении.
Острый арахноидит вызывает также цитарабин.

Интерпретация полученных данных

Цитоз и содержание белка в СМЖ

В камере Фукса—Розенталя, объем которой $3,2 \text{ мм}^3$ (то есть примерно 3 мкл), подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Чтобы привести результат к количеству клеток в 1 мкл, общее количество клеток делят на 3. Например, цитоз $156/3$ соответствует 52 клеткам в 1 мкл или 52×10^6 клеток в 1 л. Состав СМЖ в норме приведен в табл. 3.

При подсчете цитоза в СМЖ на автоматическом счетчике крови результат выдается в 1000 раз меньше, чем в 1 мкл, то есть цитоз $300/3$, который соответствует 100 клеткам в 1 мкл, будет определяться на счетчике как $0,1 \times 10^9$ клеток/л. Ниже этой величины счетчик лейкоциты не считает. Соответственно, цитоз $3000/3$ будет на счетчике определяться как $1,0 \times 10^9$ /л.

Изменения в СМЖ при менингитах и энцефалитах характеризуются воспалительной диссоциацией. При воспалении оболочек мозга 1 г белка соответствует 1000 клеткам в 1 мкл (то есть 1 г белка соответствует 1000×10^6 клеток/л). В случае преобладания содержания белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — о кле-

Таблица 3. Характеристика СМЖ в норме

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	$0-6 \times 10^6$ /л (клеточный состав — лимфоциты)
Белок	0,1—0,33 г/л
Глюкоза	2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови)
Лактат	< 2,8 ммоль/л

точно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных процессов над воспалительными (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга).

Бактериоскопию с окраской по Граму при исследовании СМЖ проводят обязательно, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удастся не всегда. Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования.

Для получения роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а лучше 40—50 мл.

Пороговое значение индекса оптической плотности для галактоманнана в СМЖ, подтверждающее диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5.

Диагноз вирусного менингита устанавливается при обнаружении ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК герпесвирусов (ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определить число копий — для контроля за терапией. В сомнительных случаях постановке диагноза вирусной инфекции может помочь определение методом ПЦР вирусов в крови и антител к вирусам.

Выявление глюкоуроноксилманнана подтверждает диагноз криптококкоза.

Концентрация лактата в СМЖ

- Диагностическая точность измерения лактата выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза) [7].
- Бактериальный менингит: лактат > 6 ммоль/л.
- Бактериальный менингит после начала лечения: лактат 4—6 ммоль/л.
- Асептический (вирусный) менингит: лактат < 2 ммоль/л.

Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятно, задействованы 1) анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода и 2) поступление лактата через ГЭБ из плазмы [7].

Другие возможные причины повышения лактата в СМЖ [7]:

- Инсульт (2—8 ммоль/л).
- Судороги (2—4 ммоль/л).
- Черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л).
- Гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Травматическая пункция

При травматической пункции в СМЖ возможна примесь крови. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем составляет 20%. Для ее выявления измеряют клеточный состав в трех порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в по-

следующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейролейкемией, а контаминацией СМЖ кровью.

В табл. 4 приведены изменения состава СМЖ при различных поражениях ЦНС.

Таблица 4. Изменения СМЖ при различных поражениях ЦНС

Поражение	Цитоз, $\times 10^6$ /л (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бактериальный менингит	1000—5000 (3000/3—15000/3) При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным	Нейтрофилы	1—2,5	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 6 После начала лечения: 2—4
Вирусный менингит	50—1000 (150/3—3000/3)	Лимфоциты	0,5—2	Норма или снижение	< 2,8
Криптококковый менингит	0—100 (0/3—300/3)	Лимфоциты	Норма или повышение	Норма или снижение	< 4
Туберкулезный менингит	> 25 (> 75/3)	Лимфоциты	1—10	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 3
Субарахноидальное кровоизлияние	Эритроциты	Эритроциты	0,6—1,5	Норма	< 2,8
Норма	< 6 (< 18/3)	Только лимфоциты	< 0,33	Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови $\geq 0,5$	< 2,8

Осложнения

- Головные боли.
- Боли в спине.
- Инфекция.
- Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
- Парез/паралич черепно-мозговых нервов.
- Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота ее достигает 32%.

Постпункционная головная боль у молодых людей встречается в 4 раза чаще, чем у пожилых в возрасте 60—69 лет; у молодых женщин — вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 ч после пункции, однако известны случаи ее возникновения и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли — 19 месяцев. Более раннее начало постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномоничный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном она значительно уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.
3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол вхождения иглы в дуральный мешок: при вхождении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

Лечение постпункционной боли

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).

3. Пломбировка эпидурального пространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что из места введения кровь распространяется на несколько сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 ч.
4. Альтернатива пломбировке кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если пациент — свидетель Иеговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

Литература

1. Fong B, VanBendegom JM. Lumbar puncture. Neurologic and neurosurgical procedures. In: Reichman EF, Simon RR, eds. *Emergency Medicine Procedures*. — New York: McGraw-Hill, 2004; p. 859—880.
2. Layton KF, Kallmes DF, Horlocker TT. Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:467—471.
3. *Essentials of emergency medicine*. Ed. Aghababian R. — Ontario: Jones and Barlett Publishers, 2006.
4. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:S240—S249.
5. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg* 2009; 109:648—660.
6. Программное лечение лейкозов / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
7. Huy NT, Thao NT, Diep DT et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care* 2010; 14:R240.